

им. М.Ф. Владимирского,

В помещениях детских учреждений для снижения ОРЗ»



ОТЧЕТ

**Научно-исследовательская работа
«Оценка превентивного влияния
распыления бактерицидного спрея Air Fit
в помещениях детских учреждений для снижения ОРЗ»**

Ответственный исполнитель:

ГБУЗ МО «МОНИКИ»

им. М.Ф. Владимирского,

д.м.н., профессор, Л.В. Феклисова,

Исполнители:

ФБУН «МНИИЭМ»

им. Г.Н. Габричевского

Роспотребнадзора

д.б.н., главный научный сотрудник
лаборатории диагностики и
профилактики инфекционных
заболеваний,

А. М. Затевалов,

к.б.н., ведущий научный сотрудник
лаборатории иммунобиологических
препаратов,

Н.С. Матвеевская,

ФГБУ «Детский медицинский центр»

Управления делами президента

Российской Федерации

Директор,

С.В. Шурыгина,

Заместитель директора, заведующий
реабилитационным отделением
(санаторий «Поляны»),

Е.О. Почкин,

Заведующий педиатрической службы
реабилитационного отделения
(санаторий «Поляны»),

Ю.В. Никитюк,

НПК «ЛАТТА-БИО», г. Красноярск,

Директор,

В.В. Плесовских.

Москва 2018

Введение.

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) по распространенности в детской патологии занимают первое место. В инфекционной структуре доля ОРИ занимает более 90%. Специфическая профилактика разработана только в отношении гриппа, пневмококковой, гемофильной инфекций, удельный вес которых, в сумме ежегодных ОРЗ, относительно не велик [1, 2, 3].

Важнейшей медико-социальной задачей остается снижение уровня респираторной заболеваемости у детей. Разрабатываются две основные стратегии – повышение индивидуальной невосприимчивости к респираторным инфекциям и уменьшение возможностей заражения.

Цель.

Определение эффективности распыления в помещении бактерицидного спрея для сокращения частоты ОРЗ при оздоровлении детей в санатории.

Характеристика показателей здоровья на основе клинико-лабораторного исследования.

Анализ эффективности реабилитационных мероприятий, в зависимости от сроков пребывания в учреждении и в течение трех месяцев в дальнейшем.

Материалы и методы.

Наблюдались когорты детей, находившихся на отдыхе в осенний каникулярный период (6 дней) и на оздоровительной реабилитации в зимний (12 дней) в Подмосковном санатории «Поляны».

Распыление спрея в помещениях проводили дважды в день (в 7.00 утра и 20.00 вечера) и третий раз на ладони, днем, перед выездом на массовые мероприятия, однотипная схема для всех.

Дополнительные лабораторные исследования при реабилитации выполнены дважды (в течение первых 12 часов с момента поступления и на 12 день при выезде) у 66 детей:

а) бактериологический посев мазка со слизистых оболочек ротоглотки, определение чувствительности у обнаруженных микроорганизмов к антибиотикам;

б) изучение функционирования микробиоты ротоглотки на основе определения содержания короткоцепочечных жирных кислот (КЖК);

в) определение классов иммуноглобулинов в слюне.

Исследования проводились в лабораториях МНИИЭИ им. Г.Н. Габричевского (д.б.н. А.М. Затевалов, к.б.н. Н.С. Матвеевская), клинико-диагностической лаборатории «Диа-Лаб» (лицензия ПО-77-01-013096).

Через три месяца после отъезда из санатория осуществлен телефонный опрос о возникновении ОРЗ, особенностях течения и лечения.

Результаты.

В осенний период (6 дней) наблюдались 20 старшеклассников (16-17 лет), прибывших на каникулы из разных регионов России. Сопроводительные документы показали, что у 9

из 20 детей отмечены фоновые патологии: хроническая лорпатология (тонзиллит, гайморит, синуситы), аллергические проявления (поллиноз, бронхиальная астма, atopический дерматит), вегето-сосудистая дистония, кардиопатия, гастродуоденит.

В половине случаев (у 11) за предшествующий год неоднократно (2-4 раза) у старшеклассников возникали ОРЗ, потребовавшие использования антибиотиков у 6 из них, стационарное лечение не проводилось.

Учитывая сочетание ряда неблагоприятных факторов, как наличие фоновых патологий, частоту ОРЗ в предшествующий год, использование антибактериальной терапии, а также таких обстоятельств как возможность увеличения контактов при формировании коллектива в группе санатория, массовые посещения по культурной программе, просветительским занятиям в осенний сезонный подъем ОРЗ – самым важным мероприятием при оздоровлении было предупреждение возникновения ОРЗ у каждого наблюдаемого пациента. С этой целью проводилось распыление бактерицидного спрея из хвои кедра Air Fit в помещениях по ранее указанной схеме. [4]

В период пребывания в санатории учитывали необходимость обращения за медицинской помощью, нарушение самочувствия, повышение температуры, любые катаральные симптомы, даже без повышения t^0 .

За это время ОРЗ не регистрировались у наблюдаемого контингента, за медицинской помощью никто не обращался. Кратковременный ринит (2 дня), не потребовавший назначения медицинских средств, отмечен у 2х девочек (1 с бронхиальной астмой, другая – не имела отклонений).

Т.е. при использовании аэрации бактерицидным спреем помещений, ОРЗ у детей отсутствовали.

Второе клинико-лабораторное исследование проведено у 66 детей, находившихся в том же санатории 12 дней, в период зимних каникул на реабилитации.

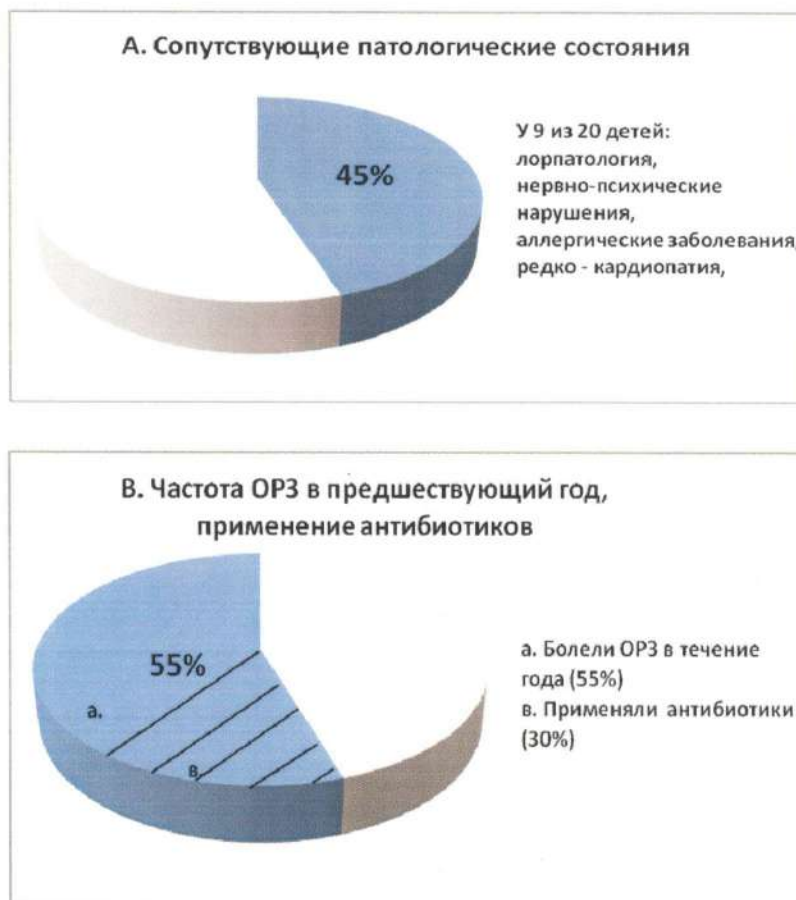
Средний возраст наблюдаемых составил 10,2 (от 8 до 12 лет). На оздоровление они прибыли из отдаленных Северных и Сибирских регионов.

Анализ представленной документации показал, что со значительной частотой регистрировались в анамнезе воспалительные состояния слизистых оболочек дыхательных путей (40,54%), в связи с хронической лорпатологией (тонзиллит, аденоидит, гайморит) – 22,7% (15), аллергическими проявлениями (поллиноз, аллергический длительный ринит, бронхиальная астма, аллергия на пищевые и медикаментозные ингредиенты) – 18,1% (12), у ЧБД – 12,1% (8), при тубинфицированности 3% (2), кроме того, отмечались также РЭП (ВСД, психические и неврологические расстройства) – 21,2% (14), нарушения опорно-двигательного аппарата (сколиоз, плоскостопие) – 16,6% (11), ДЖВП (панкреатит, холецистит) – 10,6% (7), офтальмопатология – 9% (6), кардиопатия – 7,5% (5), дисфункция щитовидной железы – 6% (3), ИМВП – 3% (2), гастродуоденит – 1,5 (1). Значительное число детей, имевших одно или сочетание нескольких фоновых состояний, обусловлено, возможно, и более тщательной документацией на контингент детей, направленных на реабилитацию в санаторий. В предшествующем году 43,9% неоднократно (3-5 раз) болели ОРЗ, в т.ч. 16,6% назначались антибиотики. Т.е. по наличию предшествующей респираторной патологии, она встречалась не более часто, чем в группе старшеклассников и отличалась более редким использованием антибиотикотерапии. [рис.1, рис.2]

Респираторные проявления во время пребывания в санатории (с учетом любых катаральных симптомов дыхательных путей отмечены у 25 детей (37,8%), в т.ч. с поступления и позже возникших, повышение t^0 ($37,8^0$ и $38,2^0$), определялись 1-2 дня у 2 пациентов. Антибиотики назначены 1 ребенку по рекомендации лорврача, установившему при этом хронический тонзиллит. Во всех остальных случаях (кроме одного указанного) проводилось только местное лечение носо-ротоглотки: орошение антисептиками, полоскание рта и КУФ.

Результаты бактериологического исследования ротоглотки

Рис.1. Характеристика состояния здоровья старшеклассников (15-17 лет – 6 дней).



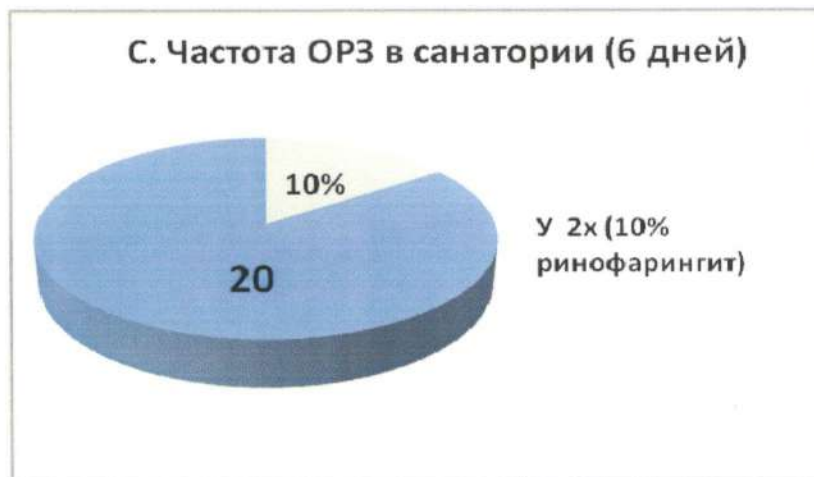
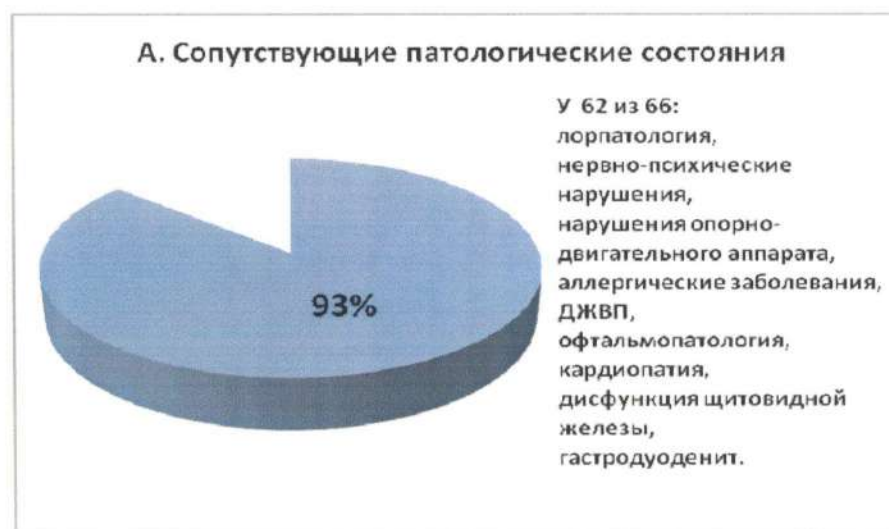


Рис.2. Характеристика состояния здоровья школьников 8-12 лет (12 дней).





В соответствии с рекомендациями МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского (Е.Н. Воропаева, 2002 г.), у здоровых детей, посещающих детские учреждения, в микрофлоре слизистых оболочек ротоглотки выделяют три группы микроорганизмов: постоянные, добавочные и случайные (транзиторные). [14]

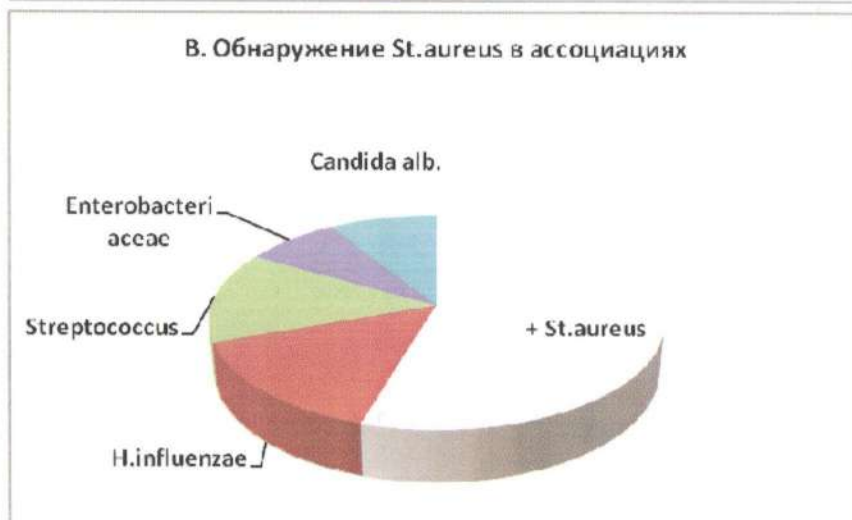
Многочисленные последующие бактериологические исследования показали, что у ЧБД, при наличии отягощающих факторов, имеется дисбиоз ротоглотки. Содержание облигатной микрофлоры снижается и отмечаются большие колебания в составе и количестве группы микроорганизмов двух других групп (добавочной и транзиторной).

В наших исследованиях изучалось состояние показателей грамположительных кокков (стафилококки, стрептококки), грибов р. *Candida alb.* и энтеробактерий – представителей дополнительных и транзиторных групп.

Родовую и видовую идентификацию микрофлоры проводили на основании изучения морфологических, культуральных и биохимических свойств с использованием тест-систем. Определяли высеваемость (в %), содержание (lg КОЕ/мл) микробов, антибиотико-резистентность.

Стафилококки.

Рис. 3. Результаты бактериологического исследования ротоглотки при поступлении.



Анализ результатов бактериологического исследования проб ротоглотки показал, что при поступлении контингент детей из отдаленных северных и сибирских регионов характеризовался обнаружением у большинства (93,2%) золотистого стафилококка, с наличием проб с высоким его содержанием (7 lg КОЕ/мл – у 18,3%) или/и в монокультуре (у 33,8%) при отсутствии клинических проявлений острого воспалительного процесса. Также отличительным признаком являлось определение у *St.aureus* чувствительности к широкому спектру антибиотиков (88,75). В литературе имеются работы, отмечающие меньшую вирулентность у этих штаммов и более редкую встречаемость [11].

Таблица 1. Динамика показателей *St.aureus* у детей (I и II анализ (поступление, выписка) в основной и группе сравнения.

Группы	Основная		Сравнения	
	I (%)	II (%)	I (%)	II (%)
Частота встречаемости	96,8%	93,3%	88,8%	88,8%
В т.ч. 7 lg/мл	21,8%	20,0%	14,8%	19,2%
Монокультура	43,7%	33,3%	24%	25,9%
Усредненное содержание	6 lg/мл	2 lg/мл	5 lg/мл	4 lg/мл

Антибиотико-резистентность	3,2%	23,3%	22,2%	26,9%
----------------------------	------	-------	-------	-------

В МКБ-10 в классе XXI «Факторы, влияющие на состояние здоровья и обращения в учреждения здравоохранения» в группу «Потенциальная опасность для здоровья, связанная с инфицированными болезнями» в рубрику Z 22,3 включено, в качестве диагноза, носительство стафилококка. В нашей работе, при отсутствии клинических проявлений, обнаружение *St.aureus* расценивалось носительством.

St.aureus не является классическим внутриклеточным патогеном, но может персистировать в течение нескольких месяцев внутри макрофагов, не влияя на жизнеспособность этих клеток. Могут выживать *St.aureus* в нейтрофилах, но их продолжительность жизни, в отличие от макрофагов (несколько месяцев), несколько дней. Сохранение стафилококков внутри циркулирующих макрофагов, представляет угрозу для диссеминации возбудителя и, вместе с тем, может способствовать его длительной персистенции или ремиттирующему характеру стафилококковых заболеваний. Наличие большой группы факторов патогенности у зол.стафилококка представляет угрозу для организма, в т.ч. и в связи с наличием токсина.

St. устойчивы к действию факторов внешней среды (повышение t^0 , высушивание, УФО), длительно сохраняются на предметах, что, возможно, обуславливает их сохранность в помещении.

Различают постоянных и транзиторных носителей. Чаще находят *St.aureus* в передних отделах полости носа. Число постоянных носителей в популяции – 20%, транзиторных – до 60%. По-видимому, только 20% не бывают носителями. Часто носительство отмечают у групп риска: инсулин зависимый диабет, на гемодиализе, при кожных заболеваниях, ВИЧ-инфекция – частота может достигать 76,4% - 100%. Здоровые лица имеют в среднем – 37,2%, с вариациями 19,0 – 55,1%. Максимальная частота у медиков (56,1%), в хирургических стационарах – 85,0%, при кожных поражениях – 100%. [6]

Носительство может увеличиваться при формировании временных коллективов. Также замечено, что множественная резистентность к антибиотикам свойственна отдельным генотипам стафилококков. Все отмеченное может обосновывать частоту носительства у обследуемого контингента детей.

Раздельный анализ результатов бактериологического исследования посевов со слизистых оболочек ротоглотки детей обеих групп в динамике (поступление – выписка) в зависимости от вида реабилитации (распыление бактерицидного спрея в помещении или воды) свидетельствовал о более выраженной положительной динамике у пациентов основной группы. Несмотря на сохранность первоначальной частоты встречаемости (93,3% и 88,8%) в ротоглотке *St.aureus* детей обеих групп, его высокие показатели (7 lg КОЕ/мл) не имели тенденции к сокращению только у детей группы контроля (14,8% при поступлении и 19,2% при выписке). Этот факт нашел отражение в снижении направленности усредненного содержания *St.aureus* в целом по группам. В основной имелось снижение с 6 lg КОЕ/мл до 2 lg КОЕ/мл, а в контроле 5 lg КОЕ/мл до 4 lg КОЕ/мл (поступление – выписка, см. табл. 1). Также положительным было уменьшение числа детей, у которых *St.aureus* найден в монокультуре: в основной группе в I^{om} анализе у 43,7%, во II^{om} 33,3%, в контроле в I^{om} анализе – 24% и во II^{om} – 25,9%. Несмотря на то, что дети в обеих группах в период пребывания в санатории антибиотики не получали, в четверти случаев (23,3% и 26,9%) у *St.aureus* появилась устойчивость к 1-2 антибиотикам

(Доксациклин, Азитромицин), хотя по началу (I^{ое} исследование) с значительной частотой, за исключением 1-2 пациентов, находили чувствительные штаммы ко всему спектру исследуемых препаратов.

Итак, носительство *St.aureus* (54 из 58 проб) (при отсутствии клинических проявлений на день взятия пробы) характеризовалось рядом особенностей: частотой (93%) встречаемости, значительным числом проб (18,3%) с содержанием микроба в высокой концентрации (5 lg КОЕ/мл – 7 lg КОЕ/мл), не редким числом ассоциаций с грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами (60,3%), и большинством штаммов (88%) с чувствительностью к спектру исследованных антибиотиков (Азитромицин, Амоксициллин, Доксациклин, Клиндамицин, Левофлоксацин, Линезолид, Моксифлоксацин, Хлорамфеникал, Цефотаксим, Цефтриаксон, Ципрофлоксацин).

Четверо детей, в пробах которых *St.aureus* (в 4 lg КОЕ/мл) не обнаружили, не относились к указанным группам риска, у них на слизистых оболочках ротоглотки выделены *Str.viridans*, *Haemophilus influenzae*, а в одном случае - *Str.pyogenes*.

Столь высокая частота встречаемости *St.aureus* у детей может определяться множеством факторов, включающих, например, состояние здоровья, возраст обследуемых контингентов, так и внешние причины социально-экономические, отдаленные сельские регионы.

В нашем более раннем исследовании здоровых детей, посещающих детские сады, *St.aureus* с содержанием 5 lg-6 lg КОЕ/мл, находили в 10%, хотя у 2/3 состава имелись отклонения от нормобиоценоза ротоглотки и кишечника (снижение и исчезновение бифидо- и лактобактерий, появление в 18% - энтеробактерий. [12]

В стандартах, представленных в пособии коллективом МНИИЭМ им. Г.Н.габричевского, у здоровых детей *St.aureus* на слизистых ротоглотки обнаруживали в 37,4%. Показано, что *St.aureus* может не подавлять факторы колонизационной резистентности, и тем способствовать формированию и поддержанию носительства других микроорганизмов. Так, суммарное (*St.aureus* и другие УПМ) носительство чаще в 11,9 раз было выше у ЧБД, чем у здоровых. [11].

Вероятность реализации клинических проявлений при носительстве может возрастать при воздействии множественных отрицательных факторов или при длительном их влиянии как, например, у ЧБД.

Стрептококки.

Грамположительные кокки (идентифицированные стрептококки – *Str.pyogenes*, *Str.pneumoniae*, *Str.agalactiae*).

В литературе представлены различные данные как о частоте встречаемости носительства грамположительных кокков, так и оценке их носительства. Так, резистентное носительство *St.aureus* чаще регистрируется у больных, чем у здоровых, а транзиторные, напротив, чаще у здоровых. Аналогично отмечаются различия в одновременности находок *St.aureus* в ассоциациях с другими условнопатогенными микроорганизмами или в монокультуре. Единодушно мнение о значимом одновременном вкладе нарушений в преморбидном статусе ребенка и свойств микроба. Носительству также содействуют возникающие условия для перекрестного инфицирования. [9]

Идентифицированные стрептококки (*Str.pyogenes*, *Str.pneumoniae*, *Str.agalactiae*) в содержании $4 \lg$ КОЕ/мл – $7 \lg$ КОЕ/мл, обнаруженные в 23,68%, обладали также высокой чувствительностью к спектру антибиотиков и встречались только в ассоциациях у обследованной когорты детей.

При II^{ом} исследовании (выписка) у детей обеих групп суммарно не имелось выраженной положительной динамики (I группа: 21,8% и 20,0% и II группа 24,0% и 23,0%). Однако, в основной группе при повторном анализе, пневмококки не найдены, а в контрольной группе обнаружены в 15,3% (рис.4).

Рис.4. Стрептококки (*Str.pyogenes*, *Str.pneumoniae*, *Str.agalactiae*) в динамике (при I и II исследованиях суммарно) у детей обеих групп в ротоглотке.

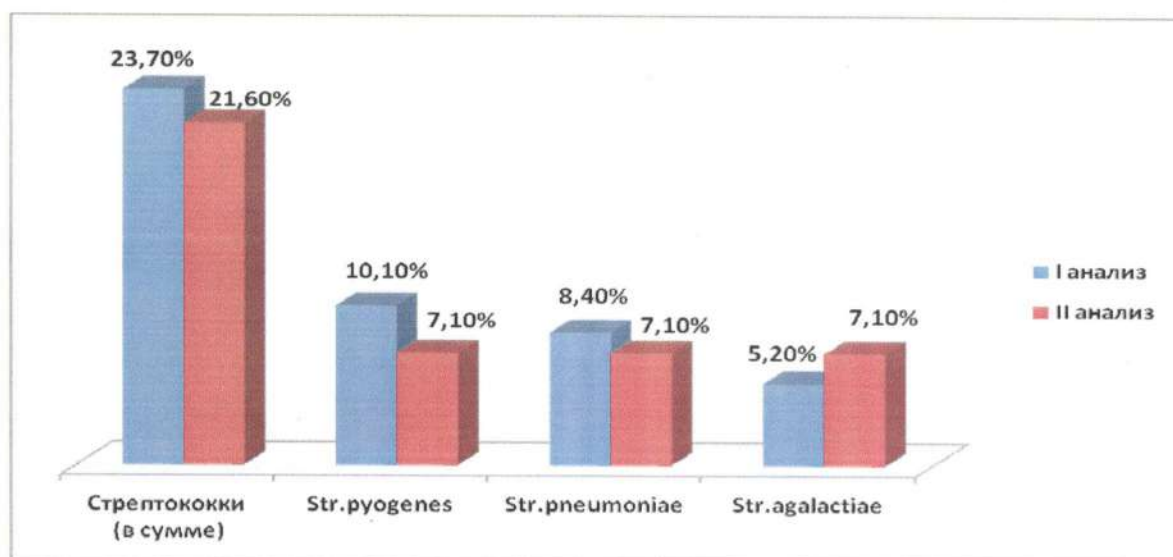
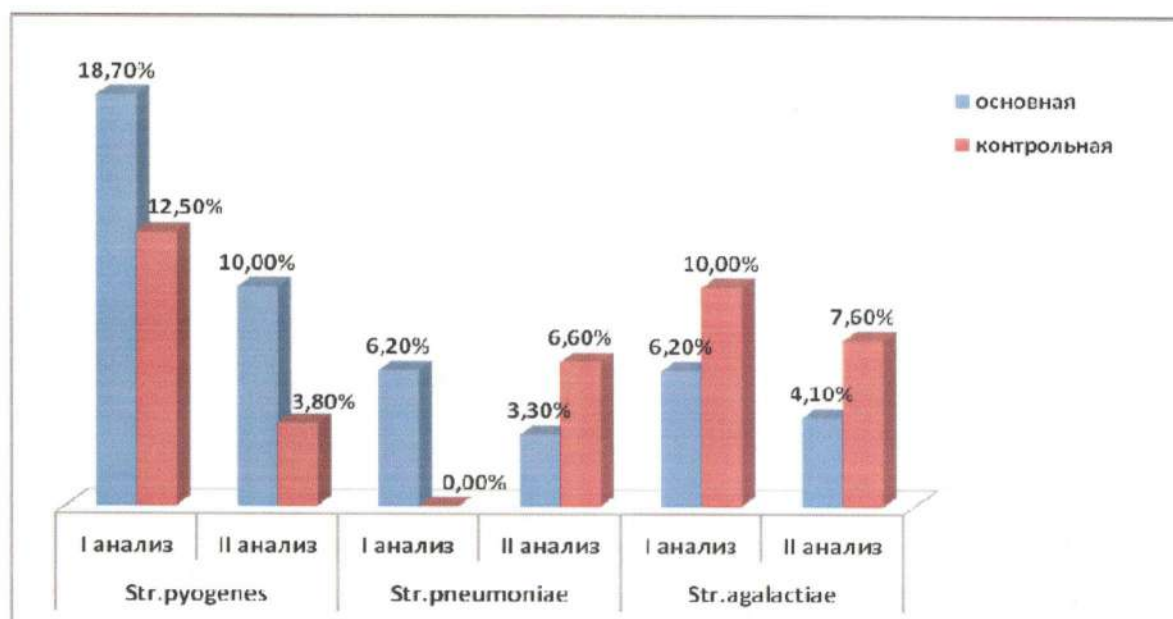


Рис.5. Встречаемость *Str.pyogenes*, *Str.pneumoniae*, *Str.agalactiae* отдельно у детей основной и контрольной групп при I и II исследованиях.



Снижение титров стрептококков *Str.pyogenes*, *Str.pneumoniae* в динамике наблюдали только у детей основной группы (на 1-3 порядка lg /мл).

Энтеробактерии.

Enterobacteriaceae – очень большое семейство факультативно-анаэробных, ферментирующих глюкозу грамотрицательных бактерий. Многие из них могут вызывать заболевания, как например, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Hafnia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia* и др. В бактериологическом посеве мазков со слизистых оболочек ротоглотки обследуемых детей, выявлены *Enterobacter*, *Klebsiella*, *E.coli*, поэтому анализ касается обозначенных энтеробактерий (рис.4 и рис.5).

Более отчетливые различия в динамике при сопоставлении I и II исследований в основной и контрольной группах отмечены по отношению к встречаемости энтеробактерий в ротоглотке.

Рисунок 6. Встречаемость энтеробактерий (суммарно) на слизистых ротоглотки у детей обеих групп в динамике (поступление, выписка).



Так, при выписке (во II^{ом} анализе) в основной группе энтеробактерии обнаружены у 1 ребенка по сравнению с первоначальным исследованием (у 6 детей). Исчезли находки *Enterobacter* (у 2х) и *клебсиелла* (у 3х), и уровень *клебсиелл* у ребенка с её повторным обнаружением при II^{ом} анализе снизился на 2 порядка. У энтеробактерий определена резистентность к 2-4 антибиотикам, соответствующая направленности в отличие от высокой чувствительности к грамположительным культурам (устойчивость к Доксоциклину, Нитрофурантоину).

В группе контроля при II^{ом} исследовании обнаружение энтеробактерий выросло с 8% до 19,2%, найден *acinetobacter*. Т.е. отмечена ощутимая динамика у детей основной группы по сравнению с контрольной, в отношении исчезновения энтеробактерий. Эти результаты совпадают с данными авторов. [14]

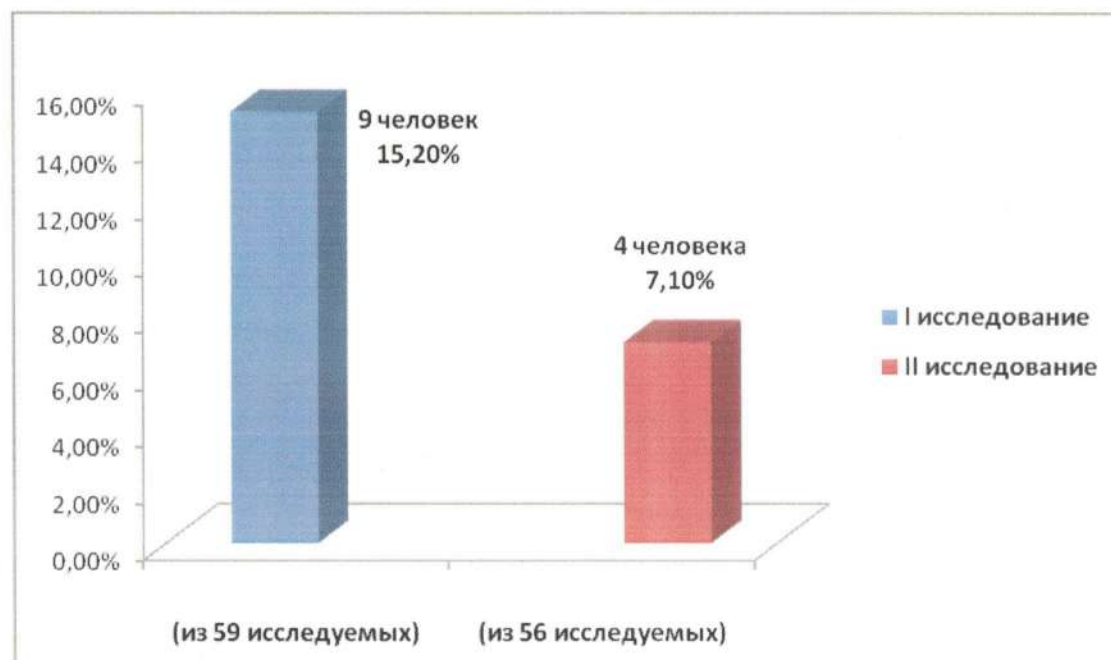
Грибы *p.Candida alb.*

Внимания заслуживает анализ результатов обнаружения грибов *p.Candida alb.* в пробах из носоглоточных смывов обследованных детей.

Грибы *p.Candida alb.* (4 lg КОЕ/мл и >) в первоначальном анализе (поступление) обнаружены у 9 детей (15,2%), при выписке (II^е исследование) – у 4х (7,1%). (рис.7).

Учитывая появление грибов *p.Candida alb.* у ряда детей при II^{ом} исследовании в 3 lg КОЕ/мл, проведен дополнительный анализ с учетом этих титров. При этом *p.Candida alb.* всего выявлены у 18 детей, из них у 14 - *p.Candida alb.* 3 lg КОЕ/мл.

Рис.7 Динамика обнаружения грибов *p.Candida alb.* 4 lg КОЕ/мл > (поступление и выписка) у детей обеих групп.



Стремительный рост распространенности грибов во всех странах к 21 веку обуславливает актуальность проблемы. Определена высокая резистентность грибов вследствие широко и часто необоснованного применения антибактериальных препаратов в медицине и в сельском хозяйстве, загрязнения среды химическими соединениями, радиоактивными отходами, обуславливающие у грибов мутационные сдвиги. Возможна передача микотической инфекции через лечебные манипуляции. Многочисленность представителей грибов (около 1,5 млн), из которых ученым известны лишь 5%, создают трудности в выработке превентивной стратегии.

Многие грибы, считавшиеся ранее сапрофитами, в настоящее время причислены к условнопатогенным микроорганизмам. Наряду с известными грибами-дерматофитами, возбудителями заболеваний кожи, волос, ногтей, выявляются недерматофиты, в числе которых доминируют *p.Candida alb.*, способные обуславливать трудно излечимые кандидозы у иммунокомпрометивных лиц (до 90%). [17]

В диагностике имеются трудности, в зависимости от условий культивирования они способны к диморфизму: в инфицированном человеческом организме, растут как дрожжевые клетки, а на питательных средах образуют гифы и мицелий. Для *p.Candida alb.* типично наличие толстостенных хламидоспор, которые выявляются при посеве на специфические среды (картофельно-морковный агар). Характерно также наличие ростовых трубок, образующихся из бластоспор. Грибы *p.Candida alb.* метаболизируют глюкозу в аэробных условиях (ассимиляция) или в анаэробных условиях (ферментация). Среди метаболитов, синтезируемых грибами *p.Candida alb.*, известны жирные кислоты и

спирты. Клеточная стенка многослойная, толстая, построена из полисахаридов, ее свойства зависят от условий и состояния внешней среды. Маннанные антигены стенки важны для адгезии грибов к клеткам микроорганизма. Их используют в иммунологической диагностике. При обнаружении у *p.Candida alb.* белка p43 – появляется способность к пролиферации В-лимфоцитов, препятствующая развитию защитного иммунитета. Установлен факт изменения состава стенки при смене физиологического роста. Кроме того есть связь антигена структуры от pH среды. Все указанное затрудняет трактовки воздействия грибов *p.Candida alb.* на организм. [6]

С учетом частоты встречаемости у обследуемого контингента отягощающих факторов, а также способности грибов не только колонизировать слизистые ротоглотки, но и быть причиной инвазивного микоза, проведен отдельный анализ у резидентных (повторно выделявших) и транзитных (однократно) носителей *p.Candida alb.* 3 lg КОЕ/мл.

В лечении больных микозом применяют группы антимикотиков: синтетические, системные, локальные и природные. Для оценки чувствительности грибов к антимикотикам в работе использованы представители этих групп.

Результаты определения чувствительности (S) *p.Candida alb.* к антимикотикам (Амфотерицин, Итраконазол, Кетоназол, Клотримазол, Нистатин, Флуконазол) показали, что в I анализе (при поступлении) у 7 из 9 штаммов установили резистентность (R) к одному антибиотику – Итраконазолу и к Амфотерицину, Итраконазолу – у 2х штаммов.

При втором исследовании (выписка) доминировала иная резистентность (к 3м антимикотикам – Итраконазол, Амфотерицин и Нистатин), установленная у 14 штаммов (обнаруженных только при 2ом исследовании), у остальных (4) сохранялась резистентность к 1 или 2 препаратам, определявшаяся ранее в первом анализе.

Наличие резидентного носительства, по-видимому, можно оценить у 4х детей, у которых сохранялись первоначально найденные штаммы с резистентностью к 1 или 2 антимикотикам. У большинства (14) в пробах найдены *p.Candida alb.* с устойчивостью к 3м антибиотикам. Кратность обнаружения, титры 3 lg КОЕ/мл, отсутствие клиники, свидетельствовали в пользу транзитного носительства.

Однозначной оценки полученных результатов нет. Установлено, что клинические проявления грибкового поражения кожи и слизистых оболочек, у всех детей в санатории, отсутствовали, антимикотическую терапию также никто не получал, чтобы предполагать о заносе из вне.

Различия в содержании *p.Candida alb.* (при сопоставлении результатов 1 и 2 обследования у детей основной и группы контроля) не выявили. С равной частотой титры снижались в динамике (у 6х), повышались (у 2х), сохранялись без изменений (у 2х) или вновь обнаруживались (у 13), с титром 3 lg КОЕ/мл.

Анализ анамнестических сведений у 9 детей с первоначальным носительством грибов *p.Candida alb.* на слизистых ротоглотки показал, что имелось сходство в ряде факторов: принадлежность к сельскохозяйственному отдаленному региону (без территориального контакта), отягощенность преморбидного статуса с наличием соматической патологии с раннего детства (глазная симптоматика, сколиоз, плоскостопие, ДЖВП, длительный аллергический ринит, бронхиальная астма), совокупность их, по-видимому способны служить основанием для обменных нарушений измененного иммунологического реагирования. ОРЗ в течение предшествующего года и в санатории у них не регистрировались и антибиотикотерапия не проводилась (за исключением одного из 9

детей). При втором исследовании у 5 из 9 повторно найдены *p.Candida alb.* (lg КОЕ/мл) с прежней резистентностью к одному антимикотику Итраконазолу.

Анализ особенностей контингента 13 детей, у которых *p.Candida alb.* появились при втором обследовании, показал следующее: также со значительной частотой в анамнезе отмечена предрасположенность к возможности носительства грибов, в следствие отягощенности преморбида (поражение опорно-двигательной системы, экстрасистолия, расстройства ЦНС, ожирение), 2 ребенка были из детского дома. В предшествующем году дети не болели и антибиотики не получали. Однако в санатории у 8 регистрировались катаральные симптомы без повышения t^0 и проводили у 61,5% местное лечение – орошение антисептиками, КУФ.

Итак, факторами, способствующими носительству грибов, могли служить исходное преморбидное состояние с отклонением в системах и органах с раннего возраста, экологические условия отдаленных регионов, а также возможно активное местно проводимое лечение, при котором санирующее влияние КУФ и антисептиков оказывало санирующее действие на УПМ (энтеробактерии, пневмококки, стафилококки), тем самым создавая более благоприятные условия для колонизации *p.Candida alb.*, не подверженных действию дезсредств. Грибковые заболевания и возможность носительства, развиваются при нарушении показателей в системе защитного местного иммунитета и метаболических сдвигов.

Таким образом, результаты бактериологических исследований ротоглотки свидетельствовали о наличии дисбиоза, что подтверждалось обнаружением высокой встречаемости *St.aureus*, высокой обсемененности (одновременно у каждого пятого), в 23% обнаружением стрептококков *Str.pyogenes*, *Str.pneumoniae*, *Str.agalactiae* и, также, с высокой частотой обнаружения ассоциации с энтеробактериями, грибами *p.Candida alb.* В основной группе (проведение аэрации бактерицидным спреем) снизилось число детей, имевших высокое содержание *St.aureus* (7 lg КОЕ/мл), исчезли энтеробактерии и пневмококки и уменьшилось носительство грибов *p.Candida alb.* Положительная динамика, отмеченная в результатах бактериологических посевов ротоглотки, одновременно сопровождалась сокращением респираторной заболеваемости у детей получавших распыление бактерицидного спрея Air Fit в помещениях.

Ассоциация микроорганизмов.

В первом анализе (поступление) в 35,6% проб выделялся один вид микробов (из перечисленных), ассоциации 2х видов в 50,8%, ассоциации из 3х, изредка 4х видов – у 13,5%. При втором исследовании (выписка) отмечены различия в показателях у детей обеих групп в зависимости от вида распыления. В основной группе (аэрация Air Fit) один вид выявлен в 36,3% (в контроле – 25,9%), ассоциации из 2х видов соответственно 36,6% и 29,6%, и на 60% чаще выделяли множественные ассоциации (3 вида и более) в пробах детей контрольной группы (44,4% против 12,5%). Более частым сочетанием были ассоциации *St.aureus* и грибов *p.Candida alb.* Полученные результаты о частоте встречаемости 3х и более видов УПМ у здоровых отличаются от данных В.А. Метельской с соавторами (3,9%), что, по-видимому, связано с наличием значительной преморбидной отягощенности у детей в нашем исследовании. [10, 11] Авторы предполагают усиление вирулентных свойств при сочетании *p.Candida alb.* и *St.aureus*. [18]

Метаболическая активность микроорганизмов ротоглотки.

Выявленные количественные и качественные изменения в составе и содержании микроорганизмов ротоглотки, взаимосвязаны с нарушением их функционирования. Наряду с поддержанием стабильной колонизационной резистентности в биотопе не менее важным ее компонентом служит метаболическая активность микробиоты, осуществляющая участие в трофических процессах клеток эпителия респираторного тракта, стимуляции механизмов местного звена иммунитета.

Показатели метаболической активности микроорганизмов ротоглотки оценивались по содержанию короткоцепочечных летучих жирных кислот (КЖК) в слюне, определяемых методом ГЖХ на хроматографе «Хроматек-Кристалл 5000». Критериями оценок служили: концентрации и долевое участие основных кислот в соотношении ($C_2 - C_4$), являющимися продуцентами микробов, обитающих в биотопе (до 98% - 99% от спектра КЖК).

Неразветвленные КЖК свидетельствуют о нарушении видов обмена, его регулируют, поддерживают постоянство гомостаза, используются эпителиоцитами для энергетических потребностей, способствуют нарушению питания клеток и более глубоких тканевых слоев. Изаферменты КЖК (iC_4 , iC_5 , iC_6) продуцируются микроорганизмами преимущественно из белков самого организма, свидетельствуя при повышении количества о воспалительных реакциях, отторжении и распаде клеток [13, 14].

Результаты первого исследования метаболической активности микробиоты ротоглотки (при поступлении) характеризовались компенсированными показателями по общему уровню КЖК (100%), содержанию основных кислот (C_2 , C_3 , C_4) – 100%. Однако, у 27,8% был снижен структурный индекс (СИ), а у 98,25% - повышен индекс изокилот (ИИ), что свидетельствует о повышенной протеолитической активности и угнетении анаэробного микробиоценоза.

Таблица 2. Характеристика первоначальных концентраций КЖК в слюне у детей (при поступлении).

Показатели		Средние значения (медиана) нижний и верхний квартили	Доля от референсного значения
ОУ	Общий уровень КЖК, ммоль/г	87,93 (102,85 – 72,76)	100,00
СИ	Структурный индекс	0,37 (0,44 – 0,27)	77,19
ИИ	Индекс изокилот, ед.	1,25 (1,65 – 0,79)	1,75
C_2	Уксусная кислота, ммоль/г	63,78 (79,45 – 54,76)	100,00
C_3	Пропионовая кислота, ммоль/г	18,99 (23,73 – 15,07)	100,00
iC_4	Изомасляная кислота, ммоль/г	0,81 (2 – 0,52)	-
C_4	Масляная кислота, ммоль/г	1,44 (2,28 – 1,08)	-
iC_5	Изовалериановая кислота, ммоль/г	0,66 (1,11 – 0,48)	-
C_5	Валериановая кислота, ммоль/г	0,1 (0,12 – 0,07)	-
iC_6	Изокапроновая кислота, ммоль/г	0,06 (0,08 – 0,05)	-

C ₆	Капроновая кислота, ммоль/г	0,05 (0,08 – 0,02)	-
Соотношение КЦЖК:			
C ₂	Уксусная, %	0,75 (0,81 – 0,72)	100
C ₃	Пропионовая, %	0,23 (0,25 – 0,18)	-
C ₄	Масляная, %	0,02 (0,03 – 0,01)	-

В динамике при втором исследовании (выписка) достоверное улучшение показателей получили в отношении уменьшения содержания C₄, C₅, iC₆ и ИИ и повышения долевого участия масляной кислоты в соотношении C₂ : C₃ : C₄.

Таблица 3. Динамика концентраций КЖК (поступление, выписка) в слюне детей обеих групп.

Показатели		Средние значения		Достоверность по критерию Вилькоксона
		1 анализ	2 анализ	
C ₂	Уксусная кислота, ммоль/г	63,78	56,63	0,1211
C ₃	Пропионовая кислота, ммоль/г	18,99	16,47	0,2244
iC ₄	Изомасляная кислота, ммоль/г	0,81	1,12	0,9332
C ₄	Масляная кислота, ммоль/г	1,44	1,67	0,7312
iC ₅	Изовалериановая кислота, ммоль/г	0,66	0,63	0,2088
C ₅	Валериановая кислота, ммоль/г	0,10	0,12	0,0031
iC ₆	Изокапроновая кислота, ммоль/г	0,06	0,02	0,00001
C ₆	Капроновая кислота, ммоль/г	0,05	0,02	0,00001
ОУ	Общий уровень КЦЖК, ммоль/г	87,93	76,59	0,1472
СИ	Структурный индекс	0,372	0,373	0,1191
ИИ	Индекс изокислот, ед.	1,25	1,09	0,0347
Соотношение КЦЖК:				
C ₂	Уксусная, %	74,8	75,2	0,1059
C ₃	Пропионовая, %	22,9	22,0	0,1252
C ₄	Масляная, %	1,8	2,1	0,0190

Следует отметить, что у детей основной группы (Air Fit) показатели чаще имели достоверную позитивную направленность восстановительных процессов по концентрациям C₂, C₃, C₅, C₆, iC₆, долевого участию C₂, C₃ и расчетным показателям ОУ, СИ. В группе сравнения (без Air Fit) достоверные значения с улучшением к этому сроку регистрировались реже (C₄, C₅, iC₆ и ИИ).

Таблица 4. Динамика метаболической активности микрофлоры ротоглотки в основной и контрольной группах.

Показатели	Основная				Контрольная				Достоверность между основной и контрольной группами U-критерий	
	Средние значения (интерквартильный разброс)		Достоверность по критерию Вилкоксона	Корреляции	Средние значения (интерквартильный разброс)		Достоверность по критерию Вилкоксона	Корреляции		
	1 анализ	2 анализ			1 анализ	2 анализ				
C ₂	Уксусная кислота, ммоль/г (82,14 - 56,42)	66,06 (61,66 - 64,26 - 38,04)	0,006836	- 0,31	43,2 (78,57 - 37,43)	60,74 (74,86 - 56,17)	0,41184	-0,05	0,160631	0,01019
C ₃	Пропионовая, ммоль/г (29,16 - 15,07)	19,26 (24,84 - 8,87)	0,038724	0,25	15,83 (21,32 - 14,35)	18,1 (23,97 - 12,91)	0,54491	0,12	0,243489	0,286925
iC ₄	Изомасляная, ммоль/г (2 - 0,53)	0,83 (1,89 - 0,32)	0,490799	0,36	0,81 (1,93 - 0,49)	1,51 (2,06 - 0,71)	0,443173	0,39	0,892434	0,067922
C ₄	Масляная, ммоль/г (2,41 - 1,17)	1,2 (2,16 - 0,62)	0,062684	0,37	1,27 (1,73 - 0,85)	1,79 (2,71 - 1,28)	0,01603	0,31	0,081681	0,02681
iC ₅	Изовалериановая, ммоль/г (1,1 - 0,5)	0,66 (0,96 - 0,21)	0,125439	0,21	0,5 (1,11 - 0,46)	0,85 (1,21 - 0,4)	0,819095	0,25	0,799846	0,056128
C ₅	Валериановая, ммоль/г (0,12 - 0,08)	0,1 (0,2 - 0,09)	0,012453	-0,02	0,14 (0,12 - 0,07)	0,11 (0,15 - 0,09)	0,121829	-0,21	0,565491	0,210998
iC ₆	Изокапроновая, ммоль/г (0,1 - 0,05)	0,06 (0,06 - 0,02)	0,000293	0,05	0,02 (0,07 - 0,04)	0,02 (0,02 - 0,02)	0,00042	0,04	0,03609	0,919218
C ₆	Капроновая, ммоль/г (0,08 - 0,03)	0,06 (0,04 - 0,02)	0,000007	0,41	0,02 (0,06 - 0,02)	0,02 (0,02 - 0,02)	0,00701	-0,31	0,158125	0,488293
ОУ	Общий уровень КЦЖК, ммоль/г (89,67 - 109,25 - 84,83)	84,98 (96,38 - 50,56)	0,00873	-0,19	66,93 (101,84 - 68,58)	86,45 (98,66 - 73,18)	0,38186	-0,06	0,10109	0,02057
СИ	Структурный индекс (0,44 - 0,24)	0,37 (0,5 - 0,28)	0,03327	0,46	0,39 (0,45 - 0,29)	0,31 (0,41 - 0,27)	0,819095	0,34	0,932647	0,06298
ИИ	Индекс изокислот, ед. (1,49 - 0,77)	1,32 (1,29 - 0,73)	0,781264	-0,04	1,15 (1,7 - 0,93)	1,03 (1,21 - 0,73)	0,00295	0,2	0,094248	0,648115
Соотношение КЦЖК:										
C ₂ %	Уксусная, % (0,82 - 0,72)	0,744 (0,79 - 0,675)	0,03327	0,44	0,73 (0,79 - 0,72)	0,78 (0,8 - 0,74)	0,840072	0,23	0,919218	0,04252
C ₃ %	Пропионовая, % (0,26 - 0,17)	0,226 (0,3 - 0,19)	0,01852	0,45	0,24 (0,25 - 0,2)	0,20 (0,23 - 0,18)	0,637733	0,16	0,973032	0,0188
C ₄ %	Масляная, % (0,03 - 0,01)	0,0187 (0,0282 - 0,0163)	0,308616	0,34	0,02 (0,02 - 0,01)	0,02 (0,03 - 0,01)	0,01382	0,42	0,398025	0,852497
Значения, маркированные курсивом, указывают на наличие достоверности p<0,05.										

Т.е. у детей основной группы более кратковременно активизировался анаэробный микробиоценоз, по сравнению с группой контроля.

Интерес представляют результаты первоначального исследования метаболической активности микробиоты ротоглотки когорты детей, на слизистых которых обнаружено носительство грибов *p.Candida alb.* с 4 lg КОЕ/мл и выше. Так, ни в одном случае ИИ не достигал референсных значений, структурный индекс (СИ) был самым низким от нормы (44,4%) в сравнении со всей группой (в 2 раза ниже). Вероятно, только напряженность функционирования анаэробной сахаролитической микрофлоры позволяет сбалансировано удерживать компенсированные показатели общего уровня (ОУ) КЖК, концентраций основных кислот C_2 , C_3 , C_4 . Т.е. несмотря на клиническое благополучие эту когорту можно отнести к группе высокого риска по возможности развития инвазивной инфекции, рецидивированию и персистенции грибов.

При втором исследовании (выписка) различия в показателях (достоверные) определены лишь у детей основной группы (снижение концентрации изокапроновой (iC_6) и капроновой (C_6) КЖК в слюне. В группе контроля достоверные положительные сдвиги отсутствовали. Высокие концентрации изомасляной кислоты (iC_4) могут указывать на состояние клеточного эпителия, препятствующее ее поступлению в кровоток.

Группа детей с носительством в ротоглотке не свойственных биотопу микроорганизмов (*Str.pyogenes*, *Str.pneumoniae*, *Str.agalactiae* и энтеробактерии *Enterobacter*, *Klebsiella*, *E.coli*), также имели отличия в метаболической активности, однако, они не были столь выраженными, но более разонаправленными по сравнению с кандидозным носительством. Выявленные сдвиги можно связать с угнетением функционирования постоянных обитателей ротоглотки, обуславливающие снижение продукции производимых ими основных кислот (C_2 , C_3 и ОУ), и росте изоферментов - C_6 , iC_6 , т.е. имелось равномерное снижение всех показателей, что свидетельствовало о сохранении структуры микробного сообщества, т.е. удержании баланса между жизнедеятельностью и аэробной и анаэробной групп микробиоценоза, баланса сахаролитической и протеолитической активности микробиоты ротоглотки. При втором анализе (выписка) имелись различия в степени нормализации показателей метаболической активности микробиоты ротоглотки. Достоверность позитивных результатов определена по показателям концентрации основных кислот и общему уровню: C_2 , C_3 , C_6 , iC_6 , ОУ. В то же время статистическая достоверность положительной динамики подтверждена в группе контроля только по одному критерию C_4 (концентрация масляной кислоты).

Итак, определение КЖК, продуцируемых микробиотой ротоглотки, показало компенсированность показателей общего уровня, содержания и концентраций основных кислот. Выявленные отклонения свидетельствовали о нарушении регуляции сбалансированных процессов сахаролитической и протеолитической активности и повышении уровней изоферментов. К выписке имелась положительная тенденция к восстановлению, более достоверно выраженная в группе детей, находившихся в помещениях с распылением бактерицидного спрея. Особую группу составляли дети, в ротоглотке которых установили носительство грибов *p.Candida alb.* Метаболическая активность в этих случаях характеризовалась стойкими нарушениями сбалансированности сахаролитической и протеолитической активности и нарастании протеолиза с концентрацией изокислот.

Секреторный иммуноглобулин (sIgA) в слюне.

Барьерная функция слизистых ротоглотки основана на совокупности взаимодействующих множественных факторов, предназначенных для предотвращения колонизации эпителия чужеродными микроорганизмами. Способных проникать двумя путями: через воздухоносный и пищеварительный тракт. Колонизационная резистентность биотопа, обеспечивается нормобиоценозом (состав, содержание, метаболическая активность) и синтезируемыми гуморальными факторами – иммуноглобулинами различных классов в слюне. Особое значение имеет иммуноглобулин А.

Уровни иммуноглобулинов IgG и IgM характеризуют состояние проницаемости эпителиальных клеток, IgA, кроме того, содержит продуцируемый секреторный IgA(sIgA) и свободный секреторный компонент (Sc).

Таблица 5. Характеристика концентрации иммуноглобулинов в слюне у детей при поступлении.

Параметр	Референсные значения	Средние значения – медиана, интерквартильный разброс
IgG	менее 0,05	0,02 (0 – 0,032)
IgM	не более 0	0 (0 – 0)
Суммарный sc	менее 0,07	0,298 (0,163 – 0,382)*
sigA	менее 0,02	0,054 (0,04 0,081)*
Свободный sc	менее 0,05	0,245 (0,119 – 0,307)

Как видно из представленной таблицы, концентрации суммарного IgA при первом анализе достоверно превышали референсные значения, что происходило за счет достоверно высокой концентрации sIgA и также превышающим нормативные значения свободного компонента (Sc). При повторном исследовании (выписка) указанные три показателя (суммарный IgA, секреторный sIgA, свободный секреторный компонент Sc) сохраняли достоверную тенденцию к высоким их значениям.

Таблица 6. Динамика иммунологических показателей для основной и контрольной групп.

Параметр	Средние (медианные значения)		Корреляция	Попарное сравнение по критерию Вилкоксона
	1 анализ	2 анализ		
IgG	0,0195	0	<i>0,66</i>	0,71167
IgM	0	0	<i>0,5</i>	0,085832
Суммарный sc	0,2975	0,405	<i>0,41</i>	<i>0,000006</i>
sigA	0,054	0,102	<i>0,36</i>	<i>0,000001</i>
Свободный sc	0,2445	0,299	<i>0,34</i>	<i>0,000216</i>

Сопоставление результатов 1 и 2 исследований свидетельствовало об однонаправленности сдвигов у пациентов обеих групп, без достоверных различий между

1 и 2 анализами, что может объясняться необходимостью более продолжительного времени для восстановительных процессов.

Сопоставление результатов первоначального исследования секреторных иммуноглобулинов в слюне у детей, имевших носительство грибов *p.Candida alb.* в ротоглотке, обнаружили также превышение референсных значений IgA, sIgA, Sc, однако числовые величины были меньше, чем у детей, без носительства грибов. В динамике (2 анализ при выписке) указанные показатели обнаружили достоверный прирост только в основной группе (распыление Air Fit).

Таблица 7. Концентрации КЖК у детей с носительством *p.Candida alb.* в слюне (при поступлении).

Показатели		Средние значения (медиана) нижний и верхний квартили	Доля референсного значения
ОУ	Общий уровень КЖК, ммоль/г	76,51 (92,74 – 64,52)	100,00
СИ	Структурный индекс	0,24 (0,31 – 0,21)	44,44
ИИ	Индекс изокислот, ед.	0,93 (1,4 – 0,6)	0
C ₂	Уксусная кислота, ммоль/г	59,06 (81,17 – 54,04)	100,00
C ₃	Пропионовая кислота, ммоль/г	15,15 (17,6 – 9,84)	100,00
iC ₄	Изомасляная кислота, ммоль/г	0,53 (0,69 – 0,44)	0
C ₄	Масляная кислота, ммоль/г	1,08 (1,41 – 0,68)	100,00
iC ₅	Изовалериановая кислота, ммоль/г	0,48 (0,52 – 0,33)	0
C ₅	Валериановая кислота, ммоль/г	0,1 (0,16 – 0,08)	0
iC ₆	Изокапроновая кислота, ммоль/г	0,06 (0,08 – 0,05)	0
C ₆	Капроновая кислота, ммоль/г	0,04 (0,06 – 0,02)	0
Соотношение КЖК:			
C ₂	Уксусная, %	0,82 (0,83 – 0,78)	100,00
C ₃	Пропионовая, %	0,17 (0,21 – 0,12)	0
C ₄	Масляная, %	0,01 (0,02 – 0,01)	0

Т.е. носительство в ротоглотке грибов *p.Candida alb.* негативно отразилось на напряженности показателей местной защиты. Снижение концентрации IgG при повторном исследовании вероятно указывает на уменьшение проницаемости клеточного эпителия, что наблюдалось при оздоровлении детей обеих групп.

Таблица 8. Динамика концентрация КЖК у детей с носительством р.Candida alb. в слюне (1 и 2 исследования) и в его отсутствие.

Показатели		Основная (с p.Candida alb.)				Контрольная (без p.Candida alb.)				Достоверность между основной и контрольной группами U-критерий	
		Средние значения (интерквартильный разброс)		Достоверность по критерию Вилкоксона	Корреляции	Средние значения (интерквартильный разброс)		Достоверность по критерию Вилкоксона	Корреляции		
		1 анализ	2 анализ			1 анализ	2 анализ				
C ₂	Укусная, ммоль/г	63,77 (81,17 - 55,88)	43,06 (58,26 - 35,78)	0,074463	0,11	61,66 (69,63 - 39,63)	74,21 (165,49 - 54,27)	0,310495	0,14	0,494525	0,031796
C ₃	Пропионовая, ммоль/г	22,39 (34,18 - 14,63)	14,54 (29,14 - 8,87)	0,168808	0,48	19,08 (21,89 - 14,35)	17,37 (35,18 - 12,91)	0,61209	0	0,379776	0,283052
iC ₄	Изомасляная, ммоль/г	1,62 (2,59 - 0,53)	0,81 (1,79 - 0,5)	0,575063	0,33	0,46 (0,73 - 0,37)	1,33 (1,65 - 0,58)	0,236724	-0,41	0,118421	0,625586
C ₄	Масляная, ммоль/г	2,23 (3,01 - 1,59)	1,11 (2,29 - 0,85)	0,168808	0,65	0,91 (1,41 - 0,83)	2,6 (3,54 - 1,01)	0,06298	-0,01	0,097111	0,20456
iC ₅	Изовалериановая, ммоль/г	0,87 (1,26 - 0,51)	0,5 (0,69 - 0,29)	0,241122	0,36	0,45 (0,73 - 0,35)	0,85 (1,49 - 0,43)	0,398025	-0,45	0,241567	0,434968
C ₅	Валерияновая, ммоль/г	0,1 (0,12 - 0,08)	0,14 (0,2 - 0,1)	0,202623	0,06	0,07 (0,17 - 0,07)	0,11 (0,4 - 0,07)	0,398025	-0,42	0,434968	0,769698
iC ₆	Изокапроновая, ммоль/г	0,09 (0,11 - 0,05)	0,02 (0,04 - 0,02)	0,028403	0,4	0,04 (0,05 - 0,02)	0,02 (0,05 - 0,02)	0,345232	0,15	0,014698	0,845252
C ₆	Капроновая, ммоль/г	0,05 (0,08 - 0,02)	0,02 (0,02 - 0,02)	0,010863	0,56	0,02 (0,04 - 0,02)	0,02 (0,05 - 0,02)	0,892738	-0,49	0,222513	0,353873
ОУ	Общий уровень КЖК, ммоль/г	90,78 (109,25 - 87,49)	68,14 (83,11 - 42,83)	0,092602	0,22	84,98 (90,12 - 57,03)	89,76 (205,94 - 73,95)	0,236724	0,08	0,143236	0,06371
СИ	Структурный индекс	0,38 (0,57 - 0,31)	0,41 (0,59 - 0,34)	0,114129	0,61	0,38 (0,45 - 0,36)	0,29 (0,31 - 0,24)	0,236724	0,01	1	0,118421
ИИ	Индекс изокислот, ед.	1,25 (1,4 - 0,89)	1,02 (1,23 - 0,74)	0,79886	-0,16	0,88 (1,5 - 0,69)	0,82 (1,15 - 0,73)	0,498963	0,14	0,625586	0,494525
Соотношение КЖК:											
C ₂ %	Укусная, %	73 (78 - 68)	73 (76 - 66)	0,114129	0,59	74 (76 - 70)	79 (81 - 78)	0,128191	-0,01	1	0,118421
C ₃ %	Пропионовая, %	25 (29 - 21)	25 (31 - 22)	0,092602	0,62	25 (28 - 23)	19 (20 - 17)	0,128191	-0,06	0,845252	0,06371
C ₄ %	Масляная, %	2 (4 - 2)	2 (3 - 2)	0,575063	0,33	1 (2 - 1)	2 (3 - 1)	0,176297	0,43	0,040425	0,329115
Значения, маркированные выделением жирным шрифтом, указывают на достоверные различия между группами.											

Значения, маркированные выделенным курсивом, указывают на наличие достоверности $p < 0,05$.

Аналогичный характер отклонений отмечался в группе детей с носительством несвойственных ротоглотке микроорганизмов.

Можно отметить большие числовые значения показателей при первом обследовании и более выраженные и разнонаправленные при втором исследовании, т.е. для данной группы сдвига были более выраженным по началу так и динамичность отклонений.

Таблица 9. Динамика КЖК у детей с носительством не свойственных ротоглотке микроорганизмов в обеих группах.

Показатели	Основная				Контрольная				Достоверность между основной и контрольной группами U-критерий		
	Средние значения (интерквартильный разброс)		Достоверность по критерию Вилкоксона	Корреляции	Средние значения (интерквартильный разброс)		Достоверность по критерию Вилкоксона	Корреляции			
	1 анализ	2 анализ			1 анализ	2 анализ					
C ₂	Уксусная, ммоль/г	72,01 (63,95 - 82,49)	41,69 (25,17 - 60,2)	0,004742	0,09	60,36 (43,53 - 70,8)	64,53 (57,06 - 104,18)	0,239317	-0,2	0,037668	0,015314
C ₃	Пропионовая, ммоль/г	18,55 (16,12 - 28,53)	9,36 (6,16 - 22,13)	0,049861	0,18	15,55 (13,23 - 18,82)	18,77 (15,49 - 22,85)	0,099482	-0,39	0,073489	0,09407
iC ₄	Изомасляная, ммоль/г	1,03 (0,58 - 1,96)	0,47 (0,3 - 1,89)	0,694887	0,02	0,67 (0,54 - 1,4)	1,3 (0,78 - 1,68)	0,08438	-0,07	0,355612	0,148916
C ₄	Масляная, ммоль/г	1,87 (0,92 - 2,69)	0,73 (0,45 - 2,24)	0,239317	-0,07	1,08 (0,88 - 1,44)	1,9 (1,33 - 2,82)	0,018604	-0,09	0,09407	0,043309
iC ₅	Изовалериановая, ммоль/г	0,71 (0,54 - 1,1)	0,38 (0,19 - 0,83)	0,209428	-0,16	0,64 (0,46 - 0,92)	0,74 (0,43 - 1,29)	0,530285	-0,11	0,326349	0,10597
C ₅	Валериановая, ммоль/г	0,09 (0,07 - 0,11)	0,12 (0,07 - 0,16)	0,239317	-0,17	0,09 (0,07 - 0,12)	0,12 (0,07 - 0,17)	0,480177	-0,27	0,86249	0,908073
iC ₆	Изокапроновая, ммоль/г	0,08 (0,05 - 0,1)	0,02 (0,02 - 0,03)	0,015023	-0,11	0,05 (0,02 - 0,08)	0,02 (0,02 - 0,04)	0,050613	0,24	0,10597	0,817361
C ₆	Капроновая, ммоль/г	0,05 (0,02 - 0,08)	0,02 (0,02 - 0,02)	0,006911	0,08	0,02 (0,02 - 0,06)	0,02 (0,02 - 0,02)	0,092893	-0,4	0,298698	0,326349
OU	Общий уровень КЖК, ммоль/г	93,5 (88,88 - 102,82)	52,14 (32,45 - 85,96)	0,009633	0,07	80,69 (62,8 - 85,83)	88,61 (80,18 - 129,07)	0,209428	-0,3	0,005584	0,017927
СИ	Структурный индекс	0,35 (0,27 - 0,42)	0,43 (0,25 - 0,55)	0,07119	0,57	0,31 (0,28 - 0,41)	0,3 (0,25 - 0,38)	0,937473	0,08	0,729035	0,272657
ИИ	Индекс изокислот, ед.	1,04 (0,83 - 1,55)	1,21 (0,82 - 1,28)	0,875329	-0,33	1,13 (0,84 - 1,72)	1,04 (0,74 - 1,22)	0,182339	-0,01	0,86249	0,488423
Соотношение КЖК:											
C ₂ %	Уксусная, %	0,76 (0,73 - 0,81)	0,72 (0,67 - 0,81)	0,099482	0,55	0,78 (0,72 - 0,81)	0,79 (0,74 - 0,81)	0,937473	0,11	0,686106	0,248214
C ₃ %	Пропионовая, %	0,21 (0,18 - 0,25)	0,25 (0,18 - 0,31)	0,099482	0,58	0,2 (0,17 - 0,26)	0,19 (0,18 - 0,22)	0,937473	0,16	0,644168	0,18421
C ₄ %	Масляная, %	0,02 (0,01 - 0,03)	0,02 (0,01 - 0,03)	0,388187	0,24	0,01 (0,01 - 0,02)	0,02 (0,01 - 0,03)	0,182339	0,01	0,644168	1

Т.е. присутствие в ротоглотке несвойственных им микроорганизмов, сопровождалось обнаружением снижения метаболической активности, равномерным по всем показателям, что свидетельствует о сохранении структуры микробного сообщества, а именно баланса между аэробной и анаэробной частью микробиоценоза, а также баланса сахаролитической и протеолитической активностями микрофлоры ротоглотки.

Катамнестические наблюдения через три месяца.

Результаты телефонного контроля через три месяца после отъезда из санатория показали, что у детей, находившихся в санатории различные сроки оздоровления (20 детей – 6 дней и 66 детей – 12 дней), имелись различия при опросе родителей о состоянии по следующим показателям: болел / не болел в течение трех месяцев после выписки, в какие сроки (на 1,2 и 3 месяце), находился ли в стационаре, получал / нет антибактериальную терапию).

20 детей, находившихся в санатории короткие сроки – каникулярный отдых (6 дней), болели дома в 45% (9 чел.). Болели преимущественно в легкой форме, в стационарной помощи не нуждались, антибиотики получали 2. Большинство из них (7 из 9) болели ринофарингитом, фаринготонзиллитом в течение первого месяца после выписки, на 2 месяце также нетяжело болели 2 ребенка и на 3м месяце – 1. За этот период двухкратно заболел один из них.

Итак, даже кратковременное пребывание в санатории, у детей, получавших распыление помещений бактерицидным спреем, способствовало благоприятному оздоровлению с отсутствием в этот период ОРЗ, а в последующем, при заболевании ОРЗ, не потребовавших госпитализации. Вместе с тем, краткие сроки пребывания не обеспечивают полноты реабилитации, о чем свидетельствует возникновение ОРЗ в течение первого месяца после отъезда из санатория.

Катамнестический контакт спустя 3 месяца после отъезда у 54 детей, оздоравливающихся 12 дней в санатории, фиксировал заболеваемость ОРЗ у 17 детей (31,7%) из 54 пациентов. Заболевания диагностировались как ринит, ринофарингит, фаринготонзиллит, лечение проводилось амбулаторное, антибиотики назначались 2м детям, болевшим на 3м месяце после выписки. Повторные ОРЗ за этот период возникли у 2х детей.

Таблица 10. Возникновение ОРЗ в катамнезе в течение 3х месяцев в зависимости от срока оздоровления в санатории.

Сроки оздоровления	За 3 мес., болели ОРЗ	На 1м мес., в т.ч. болели ОРЗ
6 дней (20 детей)	45% (9 детей)	35% (7 детей)
12 дней (54 ребенка)	31,7% (17 детей)	9,2% (5 детей)

Удлинение сроков реабилитации отражается на полноте восстановительных процессов, для которых необходим определенный период. [15, 16]

У детей, находившихся в течение 6 дней, и практически не болевших ОРЗ в это время, респираторные инфекции возникли преимущественно на 1 месяце после выписки.

Вместе с тем, контингент оздоравливающихся более продолжительно (12 дней), в первый месяц заболевали много реже.

Так, в течение первого месяца после выписки, дети заболевали в 9,2% случаев, по сравнению с контингентом с краткими сроками пребывания (35%), в 3,7 раза реже.

Заключение.

Таким образом, выполненные клинико-лабораторные исследования у школьников различных возрастных групп, направленных на отдых (6 дней) и оздоровление (12 дней) в санаторий, выявили следующее:

1. получена характеристика при поступлении школьников различных возрастов;
2. Оценен комплекс оздоровительных мероприятий, включавший распыление бактерицидного спрея AirFit в помещениях, в зависимости от сроков пребывания в учреждении в период подъема сезонной респираторной заболеваемости и на частоту возникновения ОРЗ в санатории и в отдаленные сроки (до 3х месяцев).

Старшеклассники 15-17 лет (20 детей), из различных регионов России, находились в подмосковном санатории в течение 6 дней осеннего каникулярного отдыха. Анамнестические данные выявили, что в трети случаев у детей имелись факторы, способные обусловить частоту возникновения респираторного синдрома. Наличие лорпатологии (хронический тонзиллит, гайморит, синусит) и аллергические проявления (поллиноз, бронхиальная астма, атопический дерматит). Несмотря на отсутствие в диагнозах указаний на причисление к группе ЧБД, в половине случаев в предшествующий год школьники перенесли ОРЗ (не менее 3-4 раз) и в четверти случаев (5 детей), лечились антибиотиками. Указанные факторы могли обусловить предрасположенность к возникновению ОРЗ.

Вторая группа – школьники 8-13 лет (66 детей), направленные в санаторий из отдаленных северных и северо-восточных регионов для оздоровления на 12 дней в зимний период. Указание о частоте ОРЗ в анамнезе (включение в группу ЧБД) имели лишь 12,1%. Кроме того имелись сведения о частоте (22,7%) анамнестических тонзиллита, аденоидита, гайморита и аллергических проявлений (18,1%): поллиноз, длительная ринорея, бронхиальная астма, гиперчувствительность верхних дыхательных путей. Т.е. более половины состава имели факторы риска для частого возникновения респираторного синдрома. Кроме предрасположенности к поражению респираторного тракта, дети наблюдались по 3 группе здоровья с заболеваниями опорно-двигательного аппарата (16,6%), неврологическими и психическими расстройствами (21,2%), ДЖВП (10,6%), снижением зрения (9%) и кардиопатией, ИМВП, хроническими заболеваниями пищеварительной системы – в единичных случаях. Все дети посещали школу, как практически здоровые, успешно учились. В течение предшествующего года 75% из них перенесли 2-5 раз ОРЗ и в 16,6% случаев лечились антибиотиками. В целом, наличие соматической патологии и особенности предшествующего года у 65,9% детей могли служить предрасположенностью для возникновения ОРЗ.

Итак, большинство школьников всех возрастов склонны к реализации респираторной заболеваемости, возможно, как следствие сопутствующей соматической патологии, или/и участия в сезонных подъемах ОРЗ, имея нарушенную реактивность.

Для школьников младших и старших классов поездка и пребывание в санатории имеют общий фактор риска: формирование новых временных коллективов с взаимобменным инфицированием, что способствует возникновению новых эпизодов ОРЗ.

Бактериологическое исследование мазков слизистых ротоглотки, выполненное в первые 10-12 часов от поступления, показало, что в 93,2% случаев обнаружен *St.aureus* 4-7 lg КОЕ/мл, в убывающей последовательности ассоциации стрептококков (23,2% - *Str.pyogenes*, *Str.pneumoniae*, *Str.agalactiae*), энтеробактерии (*Enterobacter*, *Klebsiella*, *E.coli*) и грибы *p.Candida alb.* (15,6%). У большинства имелись ассоциации 2-3 видов микроорганизмов.

Своеобразие микробиоты ротоглотки обследуемого контингента составляли высокая частота встречаемости золотистого стафилококка с высокой обсемененностью и ассоциациями с бактериями других видов.

Осталось не уточненным, является ли выявленная частота носительства результатом региональных, социально-экономических и санитарно-гигиенических особенностей или / и наличием значительного числа детей с хроническими лорзаболеваниями.

Дополнительные исследования показателей метаболической активности слюны, свидетельствовали о компенсированности числовых отклонений по концентрациям основных продуцентов микроорганизмов, и их общему уровню. Вместе с тем, определены достоверные отличия в пользу доминирования протеолиза и накопления изоферментов, наиболее глубоко выраженные у носителей в ротоглотке грибов *p.Candida alb.*

Возможно, состояние сбалансированности метаболической активности достигалось высокой напряженностью механизмов реагирования местного звена иммунитета, что подтверждалось достоверным превышением значений ведущего показателя – иммуноглобулинов (IgA) в слюне – свободного секрета (Sc) и секреторного иммуноглобулина (sIgA).

Итак, изучение показателей местного иммунитета показало, что, несмотря на компенсированность общих числовых величин, имеются значительные нарушения в регуляции функционирования микробиоты ротоглотки, такие, например, как преобладание протеолитической направленности, чрезмерное накопление изокислот, свидетельствующие о структурном дисбалансе в микробиоте, высокая напряженность секреции секреторного компонента sIgA, что содействует неадекватному иммунному ответу, реализации ОРЗ.

Большая выраженность отклонений в метаболической активности микробиоты ротоглотки, определена у носителей грибов *p.Candida alb.*, что позволяет их считать группой риска и рекомендовать проведение мероприятий, направленных для предупреждения ОРЗ у этого контингента детей.

ОРЗ возникали у детей в период пребывания в санатории с различной частотой в зависимости от применения аэрации в помещениях бактерицидного спрея из зелени хвои кедр - Air Fit, а также от возраста детей, длительности пребывания.

Диагноз ОРЗ (в соответствии с документацией) не установлен ни в одном случае, также ни одному не назначались антибиотики, но т.к. учитывалось появление любых, даже кратковременных проявлений ринита, чихания, гиперемии зева, кашля или назначения местного орошения зева, закапывания капель в нос, использование КУФ, дети

считались, как заболевшие ринофарингитом. В группе старшекласников в 2х случаях наблюдался ринит (10%), исчезнувший без медикаментозного лечения в течение 3х дней.

При аналогичной трактовке катаральных симптомов в ротоглотке они в целом имелись у 37,8% у школьников младших классов. При этом в 76,2% случаев наблюдалось совпадение с наличием хронической лорпатологии (возможно обострение?). На частоту возникновения ОРЗ при оздоровлении в санатории оказывало влияние вид распыления в помещении: в группах с аэрацией AirFit в 29,7%, а при аэрации воды (контроль) – 48,3%.

Позитивность результатов катamnестического наблюдения определялась длительностью пребывания в санатории: при 6-ти дневном отдыхе, в первые 3 месяца болели ОРЗ 45%, с преобладанием заболевших в первый месяц (все в легкой форме). После 12 дневной реабилитации заболели 31,7% и только в 9,2% случаях на первом месяце.

Выводы.

- Большинство школьников имеют соматическую патологию с доминированием поражения лорорганов у детей младших классов, что обуславливает предрасположенность к возникновению ОРЗ.

- Частота встречающихся отягощающих факторов диктует необходимость систематической реабилитации детей.

- Включение в комплекс оздоровительных мероприятий распыления в помещениях бактерицидного спрея AirFit способствует снижению и облегчению заболеваний респираторного тракта, полноте восстановительных процессов.

- Целесообразно применение аэрации AirFit у детей, собранных во временные коллективы даже на краткие сроки для предупреждения возникновения ОРЗ, в связи с ростом контактов и взаимообмена микроорганизмами.

Следует отметить, что, несмотря на использование распыления спрея AirFit у нескольких групп детей, обследуемых в разное время года, (не менее 200 детей), в том числе имеющих значительное число отягощающих факторов и аллергических проявлений, ни в одном случае нежелательных реакций не наблюдалось. С первого назначения аэрации AirFit дети отмечали приятный освежающий запах хвои.

К числу преимуществ применения распыления в помещениях AirFit, следует также отнести возможность его использования не только для индивидуальной защиты от ОРВИ, но и в коллективах, у группы пациентов, одновременно как превентивное воздействие на членов семьи.

Полученные положительные результаты в ходе исследований без каких-либо побочных эффектов от распыления бактерицидного спрея AirFit позволяют рекомендовать его в качестве средства снижения заболеваний респираторного тракта, защиты от ОРВИ и предупреждения распространения инфекций в условиях детских коллективов.

Литература.

1. Лобзин Ю.В. / Доклад Всероссийский Ежегодный Конгресс «Инфекционные болезни у детей», 2017, 12-13 октября, С-Петербург.

2. Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией. М. Миздрав России, 2015, с.12.
3. Методические рекомендации " Грипп и ОРВИ", М. 2018 с 23 ред. Никифоров В.В, и др.
4. Патент № 2622994 «Способ повышения иммунитета человека и композиция для его осуществления». / Колесник В.В. (RU), 2017.
5. Инфекционные болезни у детей. Ред. Д.Марри, перевод с английского, М., Практика, 2006, стр. 645-693.
6. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Ред. Ред. А.С. Лабянской, М.2010 Книга II, стр.1152 (стр. 49-156).
7. Караулов А.В. / дисфункции иммунитета при респираторных заболеваниях: нужны ли иммуномодуляторы у ЧБД? / Вопросы современной педиатрии, 2015, т. 14, №2, стр. 260-264.
8. Руководство по медицинской микробиологии. 2013, М. Бином, книга III, том I, стр.752, [грибы 474-638], раздел: Микроскопические грибы, стр. 477—622 (А.Ф.Мороз, А.Е.Снегирева) 504-558.
9. Практическое руководство антиинфекционной химиотерапии, (ред. Л.С. Страгунский), М. 2002, стр. 368.
10. J.H.Jorgensen, M.A.Pfaller Clinican's dictionary of Pathogenic microorganisms (перевод с английского) Washington, 2006, p. 130-165.
11. Метельская В.А., Алешкин В.А., Воропаева Е.А., караулов А.В., Несвижский Ю.В., Афанасьев С.С., Матвеевская Н.С., Панурина Р.Л., Бичучер А.Б., Гречишникова О.Г., Байракова А.Л., Урбин Ю.Н., Алешкин А.В., Слободенюк В.В., Егорова Е.А. / Колонизационная резистентность и иммунологическая реактивность слизистых ротоглотки у детей в норме и бронхолегочных заболеваниях / Вестник Российской академии медицинских наук, 2010, №7, стр. 10-15.
12. Феклисова Л.В., Мескина Е.Р., Амерханов А.М., Жиленкова О.Г., Воропаева Е.А., Пожалостина Л.В., Моисеева К.Д., Данилова Т.А., Омельченко Л.А., Галкин Л.А. / Микробиоценоз слизистых оболочек ротоглотки и кишечника у детей, посещающих детский сад/ Вопросы практической педиатрии, 2007, т.2, №6, с. 53-59.
13. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П. и др. Экспериментальная и клиническая гастроэнтеропатология, 2015, №5, стр. 13-51.
14. Учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей «Микроэкология и гуморальный иммунитет слизистых открытых полостей человека в норме и при патологических состояниях» / Первый Московский мед. университет им. И.М. Сеченова, МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, Астраханская Государственная медицинская академия, 2011, стр. 80.
15. Локшина Э.Э., Рычкова И.И., Зайцева О.В., "Новые возможности ингаляционной терапии эфирными маслами." ж."Мед.совет" 2018, номер 2, с 70-76.
16. Радциг Е.Ю., Богомильский М.Р., Ермилова Н.В. "Ингаляции эфирными маслами - способ профилактики ОРВИ в организованных детских коллективах", ж. "Лечащий врач", 2009, номер 9, с 92-94.

17. Руководство по диагностике и лечению; дисбиоз кишечника. Ред. А.Н. Суворов, Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский. С-Петербург, 2013, с.270.
18. Andrutis K. Intestinal Lesions Associated with Disseminated Candidiasis in an Experimental Animal Model / Journal of Clinical Microbiology. 2000. - Vol. 38, No. 6.-P. 2317-2323.