
И.В. Семенова, Л.Р. Выхристенко, Д.К. Новиков

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Clinical efficacy of intradermal autoserum therapy in patients with pollen allergy

Vitebsk State Medical University, department of Clinical Immunology and Allergology

Аннотация

По данным медицинской статистики разных стран мира, распространенность аллергических заболеваний (АЗ), и поллинозов в том числе, значительно возросла в течение последних десяти-

летий, и ни в одной стране мира не отмечается ни снижения, ни стабилизации роста данной патологии [1]. Данные о распространенности данной нозологической формы колеблются в диапа-

зоне от 1% до 40% [2, 3]. Об истинной частоте поллиноза в странах СНГ нельзя судить по причине отсутствия реальной статистики, поскольку обращаемость населения за специализированной помощью в лечебно-профилактические учреждения имеет место в случаях сформированного заболевания, ранние же симптомы болезни часто остаются не выявленными. Однако анализ данных показывает, что во всем мире наблюдается неуклонный рост данной патологии в популяции как среди взрослого населения, так и среди детей [3, 4].

Хотя поллиноз не является заболеванием, непосредственно влияющим на продолжительность жизни и показатели смертности, пыльцевая аллергия существенно нарушает качество жизни пациентов, включая работоспособность, способность к обучению, отдых [5]. Поздняя диагностика, несвоевременное назначение адекватного, целенаправленного лечения приводят к утяжелению заболевания, развитию полисенсibilизации, перекрестной пищевой аллергии к продуктам растительного происхождения, трансформации сезонного аллергического риноконъюнктивита у значительной части пациентов в бронхиальную астму (БА) [4]. В свою очередь, присоединение пыльцевой сенсibilизации отягощает течение ряда АЗ (БА, атопического дерматита и др.).

Самоизлечение поллиноза, как правило, не наступает. При отсутствии адекватной терапии, наблюдается прогрессирование заболевания с более выраженными клиническими проявлениями и расширением спектра аллергенов. Современные подходы к лечению поллинозов включают: элиминацию причинных аллергенов, аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ) пыльцевыми аллергенами, фармакотерапию, обучение пациентов [1, 5].

АСИТ имеет принципиальные преимущества перед всеми другими методами терапии АЗ. Она действует не на симптомы болезни, а видоизменяет характер реагирования организма на аллерген, вмешивается собственно в патогенез заболевания, и поэтому влияет на все патогенетические звенья аллергической реакции [1, 6, 7]. Однако, определенная группа пациентов, в силу ряда причин (наличие противопоказаний для проведения АСИТ, отсутствие возможности введения поддерживающей дозы аллергена амбулаторно, и др.), не имеет возможности лечиться данным способом. Таким пациентам можно назначать аутосеротерапию - метод специфической и неспецифической иммунотерапии [8, 9, 10,

11, 12]. Доказана эффективность внутрикожной АСТ при лечении таких аллергических заболеваний как БА, аллергический ринит, вызванный сенсibilизацией к бытовым аллергенам, крапивница, атопический дерматит [9, 11, 12]. Ее принцип основан на внутрикожном введении в периоде ремиссии в организм пациента аутологичной сыворотки крови, полученной после провокации аллергеном и содержащей большое количество биологически активных веществ (медиаторы аллергии, цитокины, IgE-антитела и др.) [9]. АСТ позволяет «десенсibilизировать» организм пациента к биологически активным веществам, а также включает механизмы их инактивации посредством формирования анти-медиаторного и антиидиотипического ответа [9, 11]. Однако, несмотря на достаточно длительное использование данного метода для лечения поллинозов, вопросы его эффективности освещены в литературе недостаточно. Задача настоящего исследования - оценить эффективность предsezонной АСТ в лечении поллинозов.

Составлен дизайн-проект исследования, получено разрешение комитета по этике Витебской областной клинической больницы. Проведено ретроспективно-проспективное исследование в параллельных группах, в котором приняло участие 56 пациентов с верифицированным диагнозом поллиноза, пролеченных на базе аллергологического отделения Витебской областной клинической больницы. Из них: 32 человека (57,1%) - лица женского и 24 - (42,9%) мужского пола. Средний возраст обследованных ($M \pm SD$) для всей группы составил $35,5 \pm 11,1$ года, средний возраст женщин - $36,4 \pm 11,1$ года, мужчин - $34,3 \pm 11,3$ года. Длительность заболевания составила $10,4 \pm 7,5$ года, в том числе для женщин - $11,1 \pm 7,4$ года, для мужчин - $9,6 \pm 7,7$ года. Время наблюдения - 2,5 года.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 55 лет, верификация диагноза поллиноз, получение письменного информированного согласия на добровольное участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие противопоказаний для проведения АСТ, а именно: тяжелая дыхательная недостаточность (ДН-III), недостаточность кровообращения II-III ст., аневризма аорты, злокачественные новообразования и подозрения на них, гипертиреоз, тяжелая степень сахарного диабета в некомпенсированном состоянии, кахексия, кровотечения и кровохарка-

ня, психические заболевания, интеркуррентные инфекции, обострение хронических заболеваний, нарушение испытуемым режима исследования, участие в другом клиническом исследовании, нежелание испытуемого по каким-либо причинам продолжать участие в исследовании.

Все пациенты были рандомизированы с помощью генератора случайных цифр на две группы. Обе группы получали фармакотерапию в период клинических проявлений поллиноза согласно международным согласительным документам [1, 13, 14]: антигистаминные, топические и ингаляционные кортикостероиды, β -2-агонисты и др. Пациентам 1-й группы (n=34) дополнительно предсезонно, перед обострением, проводили курс аутосеротерапии. 2-ая группа пациентов (n=22) получала только ФТ в период обострения.

У всех пациентов поллиноз проявлялся симптомами сезонного риноконъюнктивита. У 22 человек в сезон поллиноза эти проявления сочетались с бронхоспазмом (пыльцевая БА).

В исходной точке демографические и клинические характеристики в обеих группах были сходными.

Кровь для сыворотки получали путем венопункции через 30 минут после скарификационной провокации причинно-значимыми аллергенами. Провокацией считали постановку скарификационных проб с пыльцевыми аллергенами перед забором крови для приготовления ауто-сыворотки. Пробы проводили по стандартной методике, использовали наборы пыльцевых аллергенов производства ФГУП «НПО «Микроген» г. Ставрополь. В сыворотке крови пациентов после провокационных скарификационных проб с аллергенами повышается содержание биологически активных веществ, медиаторов аллергии, цитокинов, антител. Последующее внутрикожное введение такой ауто-сыворотки, по нашим данным, повышает эффективность метода [9, 11]. Ауто-сыворотку вводили ежедневно, внутрикожно, в нарастающей дозировке, по схеме, начиная с 0,1 мл до 0,6 мл в 1-3 точки курсом по 10-14 инъекций. Апробированная при поллинозах схема представлена в таблице. 1.

Первичные критерии эффективности лечения оценивали по следующим параметрам: симптомы риноконъюнктивита – по шкале T5SS (Total 5

Таблица 1. Схема аутосеротерапии при поллинозах

| Дни | Количество сыворотки, мл | Область введения сыворотки | Общий объем сыворотки, мл |
|-----|--------------------------|---|---------------------------|
| 1 | 0,1 | Внутренняя поверхность нижней трети предплечья | 0,1 |
| 2 | 0,1 x 2 | Внутренняя поверхность обеих предплечий | 0,2 |
| 3 | 0,15 x 2 | Паравертебрально с двух сторон, на уровне 7-го шейного позвонка | 0,3 |
| 4 | 0,2 x 2 | Паравертебральномежлопаточно справа и слева, отступя 1 см от позвоночника | 0,4 |
| 5 | 0,2 x 3 | Передняя поверхность левого бедра три точки | 0,6 |
| 6 | 0,2 x 3 | Передняя поверхность правого бедра три точки | 0,6 |
| 7 | 0,2 x 3 | Внутренняя поверхность левого предплечья 1 точка Внутренняя поверхность правого предплечья 2 точки | 0,6 |
| 8 | 0,2 x 3 | Паравертебрально с двух сторон, на уровне 7-го шейного позвонка 2 точки слева, одна точка справа | 0,6 |
| 9 | 0,2 x 3 | Паравертебральномежлопаточно, отступя 1 см от позвоночника, справа 1 точка и слева 2 точки, | 0,6 |
| 10 | 0,2 x 3 | Передняя поверхность левого бедра три точки | 0,6 |
| 11 | 0,2 x 3 | Передняя поверхность правого бедра три точки | 0,6 |
| 12 | 0,2 x 3 | Внутренняя поверхность левого предплечья 1 точка Внутренняя поверхность правого предплечья 2 точки | 0,6 |
| 13 | 0,2 x 3 | Паравертебрально с двух сторон, на уровне 7-го шейного позвонка 2 точки слева, одна точка справа | 0,6 |
| 14 | 0,2 x 3 | Паравертебральномежлопаточно, справа 1 точка и слева 2 точки, отступя 1 см от позвоночника | 0,6 |

Курсовая доза 4,6-7 мл

SymptomScore) [15], симптомы астмы – по валидизированному опроснику АСТ-тест (Asthma Control Test) [16], снижение потребности в ЛС – анализ опросников, разработанных нами. Оценку эффективности проводили после сезона поллинозиса, сравнивая полученные результаты с ретроспективными данными о частоте в выраженности симптомов поллиноза в предыдущий год.

Опросник T5SS включал следующие симптомы: ринорея, чихание, заложенность носа, зуд в области носа и глаз. Каждый симптом оценивали в баллах – от 0 до 15 баллов, затем суммировали результат и вычисляли среднее значение. При анализе шкалы T5SS принималось, что 0 баллов – симптомы не беспокоят, 1 балл – незначительно беспокоят, 2 балла – умеренно беспокоят, 3 балла – значительно беспокоят. Максимальная суммарная оценка в баллах составила 15 баллов, минимальная – 0 баллов. При подсчете общего суммарного балла принималось, что количество баллов от 0 до 5 отражало незначительные проявления риноконъюнктивита, 6-10 баллов – умеренные, 11-15 – выраженные.

При анализе АСТ – теста учитывалось, что 25 баллов соответствует полному контролю над симптомами астмы, 20-24 балла – хорошо контролируемая астма, менее 20 баллов – неконтролируемая астма.

Потребность в ЛС учитывалась в баллах. Определяли потребность пациентов в необходимости приема следующих групп препаратов: антигистаминные, глюкокортикостероиды (интраназальные и ингаляционные), деконгестанты, кромоны, β -2-агонисты. Отсутствие необходимости в приеме принималось за 0 баллов, прием антигистаминных препаратов – 1 балл, глюкокортикостероидов – 2 балла, комбинация 2-х и более препаратов – 3 балла. Баллы переводили в %, вычисляя количество пациентов, принимающих то или иное ЛС.

Вторичным критерием эффективности лечения явилась оценка результата лечения самим пациентом и врачом по 4-х бальной шкале, используемой для оценки эффективности аллергенспецифической иммунотерапии [17]. Использовали ретроспективные данные о частоте и выраженности симптомов поллиноза в год, предыдущий лечению, потребность в использовании ЛС. При этом принималось: 0 баллов – отличный результат (полностью или почти полностью отсутствуют симптомы поллиноза), 1 балл – хороший результат (значительно уменьшается степень выраженность симптомов, резко укорачивается (>50%) период обострения), 2

балла – удовлетворительный результат (количество жалоб, степень выраженности обострения и его продолжительность снижаются незначительно), 3 балла – плохой результат (облегчения нет или оно сомнительно).

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ «Microsoft Excel 2010», Statistica 6.0. с применением непараметрических методов. Результаты считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$. Достоверность различий сравниваемых показателей в зависимых группах определяли по критерию Вилкоксона, в независимых группах – по критерию Манна-Уитни. Описательная статистика представлена медианой, нижним и верхним квартилями, величиной межквартильного интервала. Возраст пациентов, длительность заболевания (в годах), представлены как среднее (M) \pm стандартное отклонение SD.

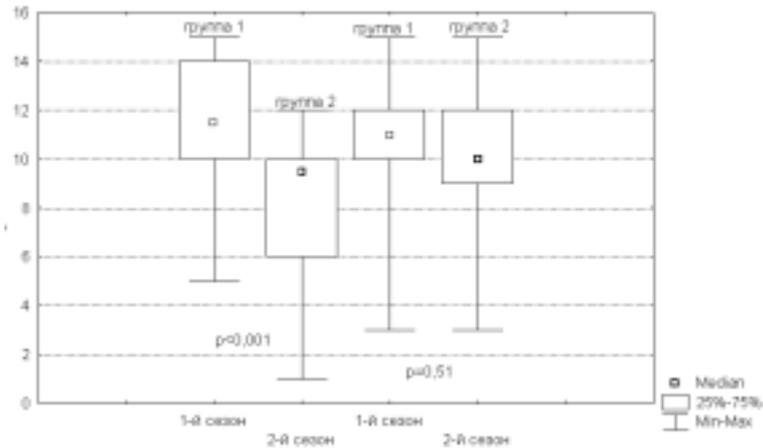
Сочетание аллергического ринита и аллергического конъюнктивита было выявлено у всех обследованных (56 человек – (100%)). У 22 пациентов (39,3%) риноконъюнктивальные проявления сочетались с пыльцевой БА. Из них: 14 человек (63,6%) в группе АСТ и 8 человек (36,4%) в группе ФТ. Достоверных различий по числу пациентов с пыльцевой БА между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Динамика риноконъюнктивальных проявлений поллиноза. После проведенного предсезонного курса АСТ суммарный индекс T5SS симптомов риноконъюнктивита в 1-й группе статистически значимо снизился с 11,5 (10,0; 14,0) баллов в предыдущем году (до АСТ) до 9,5 (6,0; 10,0) баллов ($p < 0,001$). Во 2-й группе ФТ статистически значимых различий в изменении суммарного индекса риноконъюнктивальных проявлений за время наблюдения (2 сезона поллинозиса) выявлено не было: исходно 11 (10,0; 12,0) баллов, после – 10 (9,0; 12,0) баллов ($p = 0,51$) (рис. 1).

При сравнении результатов лечения было установлено преимущество АСТ над ФТ ($p = 0,04$) (критерий Манна-Уитни).

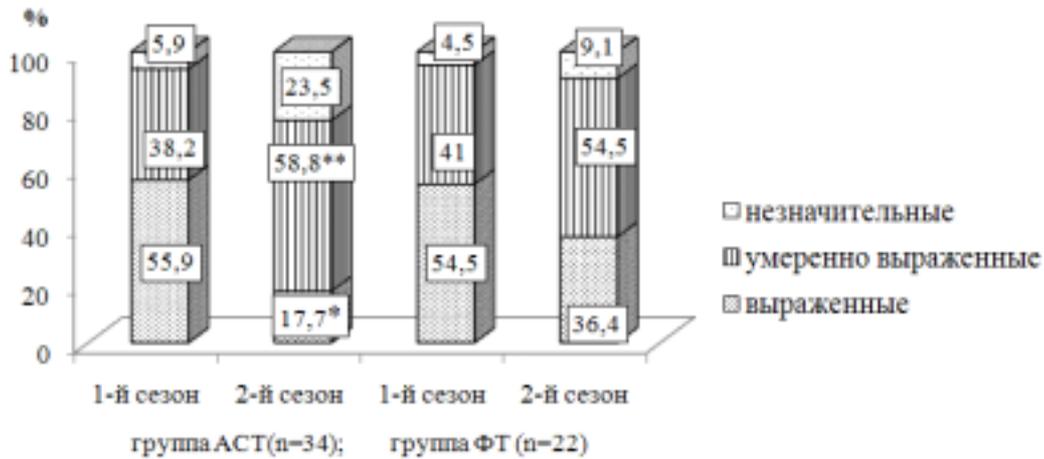
Нами изучена интенсивность симптомов риноконъюнктивита (рис.2).

Ретроспективный анализ выявил, что у большинства пациентов в сезон поллинозиса наблюдались выраженные риноконъюнктивальные проявления: у 55,9% пациентов в 1-й группе (АСТ) и у 54,5% во 2-й группе (ФТ). Умеренная интенсивность этих симптомов была выявлена у 38,2% пациентов 1-й группы и у 41% 2-й груп-



Примечание: p - различия в группах до и после лечения

Рис. 1. Динамика риноконъюнктивальных проявлений поллиноза после АСТ и ФТ



Примечания: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными

** - $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными

Рис. 2. Динамика интенсивности симптомов риноконъюнктивита у пациентов сравниваемых групп в течение 2-х сезонов поллиноза

пы, незначительные - у 5,9% и у 4,5% человек соответственно, без различий между группами.

После курса АСТ число пациентов с выраженными симптомами риноконъюнктивита уменьшилось с 19 (55,9%) до 6 человек (17,7%) ($p=0,02$), в то время, как в группе ФТ достоверных изменений не выявлено: исходно 12 (54,5%) человек, после - 8 (36,4%) человек ($p=0,56$). Число пациентов с умеренными проявлениями риноконъюнктивита после АСТ также увеличилось с 13 (38,2%) до 20 человек (58,8%) ($p=0,01$). Данные факты

указывают на приоритетность АСТ в качестве метода профилактики обострения поллинозов.

Динамика симптомов БА. В первый сезон наблюдения, в обеих группах 22 пациента имели неконтролируемое течение БА (таблица 2).

Анализ анкет пациентов с низким баллом АСТ-теста до включения в исследование показал, что большинство из них проживали в сельской местности, не имели возможности обратиться к врачу-аллергологу за специализированной консультативной помощью, и, соответственно, использовали в лечении только симп-

Таблица 2. Динамика уровня контроля БА после АСТ и ФТ

| Уровень контроля астмы | Группы, этапы наблюдения, число пациентов | | | |
|------------------------|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| | 1-я, АСТ, n=14 | | 2-я, ФТ, n=8 | |
| | 1-й сезон наблюдения | 2-й сезон наблюдения | 1-й сезон наблюдения | 2-й сезон наблюдения |
| Неконтролируемая астма | 14 | 5 | 8 | 7 |
| Контролируемая астма | - | 9* | - | 1 |

Примечание: * - $p = 0,02$ – различия между группами АСТ и ФТ (критерий Фишера)

томатические ЛС (антигистаминные, деконгестанты). При обращении пациентов с впервые возникшей пыльцевой БА к врачам первичного звена (терапевты, ЛОР-врачи, врачи общей практики и др.), как правило, наличие симптомов астмы не учитывалось, назначалась терапия для купирования симптомов ринита и конъюнктивита, но не противовоспалительные ЛС, бронхолитики. Недооценка врачами состояния пациентов, сезонность заболевания приводили к несвоевременному назначению адекватной терапии. Кроме того, недостаточная информированность о заболевании, высокая стоимость лечения, боязнь побочных эффектов, стероидофобия со стороны пациентов приводят к недостаточному комплаенсу между врачом и пациентом. По данным ВОЗ, около 50 % хронически больных не выполняют медицинских рекомендаций. С такой группой пациентов на базе аллергологического отделения Витебской областной клинической больницы проводятся дополнительные занятия в «астма-школе», где разъясняется необходимость своевременного назначения адекватной противовоспалительной терапии.

Анализ АСТ-теста во 2-й сезон поллинозиса после аутосеротерапии показал, что как в 1-й, так и во 2-й группе увеличилось число пациентов с контролируемым течением БА, что свидетельствует об эффективности терапии, направленной на подавление аллергической реакции.

После проведенной нами АСТ наблюдалась положительная динамика в контроле над астмой: у 9 пациентов (64,3%; 9/14) был достигнут частичный уровень контроля. Пациенты реже использовали быстродействующие β_2 -агонисты для купирования приступов удушья, отмечали улучшение сна, снижение частоты затрудненного дыхания. Во 2-й группе после симптоматического лечения лишь у 1 пациента (12,5%; 1/8) астма приобрела частично контролируемое течение.

Установлена статистически значимая ($p=0,02$) более высокая эффективность АСТ по сравнению с ФТ, что доказывает профилактическое, противорецидивное действие АСТ при пыльцевой БА.

Исходно средний балл АСТ-теста в 1-й группе составил 15 (14; 15) баллов, во 2-й группе - 15 (13; 17) баллов. Различия между группами до начала терапии были статистически не значимы ($p=0,69$). В 1-й группе пациентов, пролеченных аутосеротоккой, общий результат АСТ-теста повысился до 20 (19; 21) баллов, в то время как во 2-й группе только до 18 (16,5; 19) ($p<0,03$) (рис. 3).

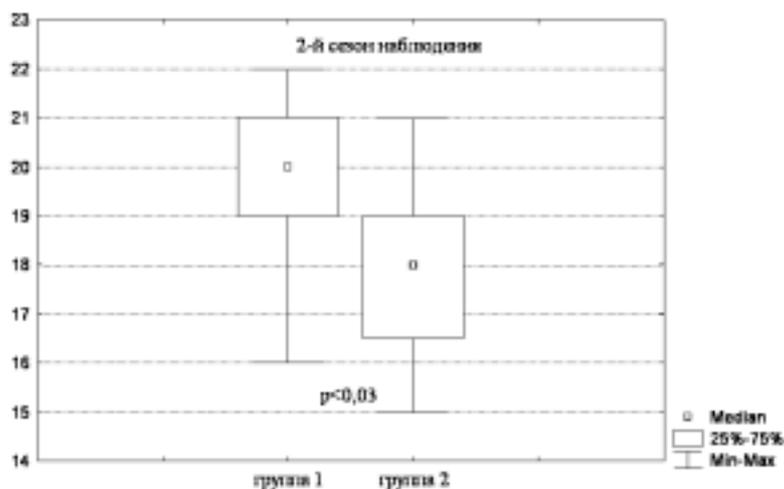
Полученные данные доказывают более высокую эффективность предсезонной АСТ при пыльцевой БА по сравнению с ФТ.

Потребность в использовании ЛС. В группе пациентов, пролеченных аутосеротоккой, статистически значимо снизилась потребность в использовании деконгестантов ($p<0,01$) и кромонов ($p<0,01$) (рис. 4).

После курса предсезонной АСТ, у пациентов с риноконъюнктивитом потребность в использовании ЛС снизилась на 32,4 % ($p<0,001$), у пациентов с сочетанием риноконъюнктивита и БА – на 26,3 % ($p<0,001$) (рис.5). Достоверного снижения потребности в лекарственных средствах у пациентов 2-й группы (ФТ) выявлено не было ($p=0,06$).

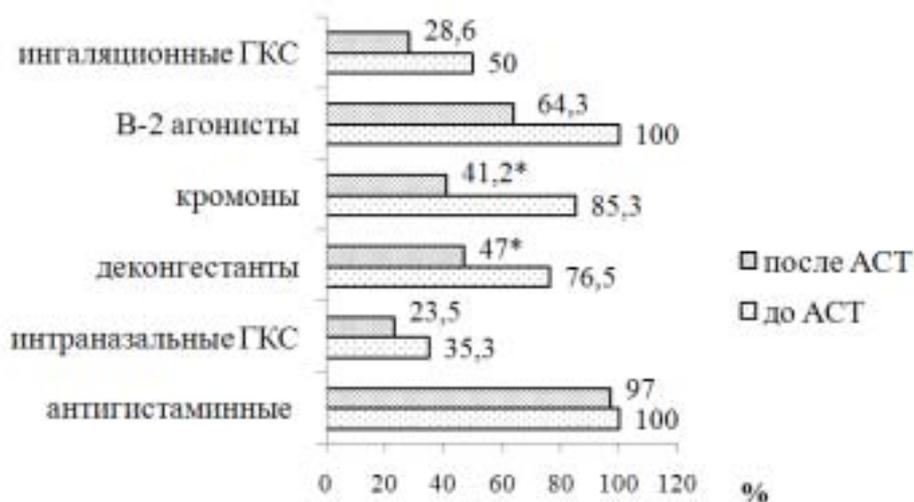
Эффективность терапии поллинозов, по мнению пациента и врача. Ретроспективный анализ предшествующих курсов терапии в обеих сравниваемых группах показал, что эффективность лечения составила в группе АСТ 2 (2; 3) балла, в группе ФТ - 2 (2; 3) балла (рис. 6).

Статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p=0,73$). Анализ эффективности терапии после второго сезона поллинозиса показал, что оценка эффективности изменилась в обеих группах, однако, в 1-й группе



Примечание: p – различия между группами

Рис. 3. Динамика симптомов пыльцевой БА после лечения различными способами (АСТ-тест)



Примечание: * - $p < 0,01$ по сравнению с исходной величиной.

Рис. 4. Динамика потребности в лекарственных средствах после аутосеротерапии (%).

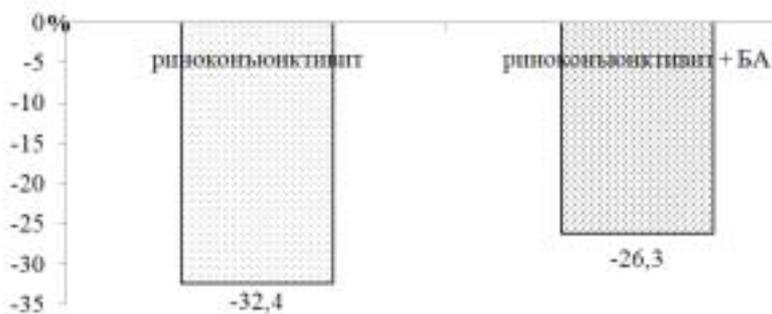
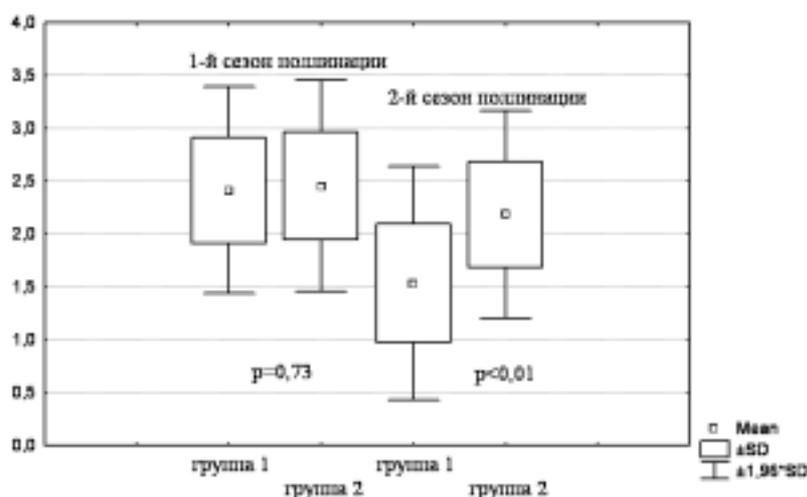


Рис. 5. Снижение (%) потребности в использовании лекарственных средств после АСТ ($p < 0,001$)



Примечание: p – различия между группами

Рис. 6. Эффективность лечения, по мнению пациента и врача в течение 2-х сезонов поллиноза (по 4-х балльной оценочной шкале)

она составила 1 (1; 2) балл, а группе пациентов, получающих только ФТ - 2 (2; 2) балла.

Выявлены статистически значимые различия между группами ($p < 0,01$), что подтверждает более высокую эффективность АСТ по сравнению с ФТ. В нашем исследовании мнения пациента и врача об эффективности проведенной терапии совпадали.

В ходе исследования были получены данные, свидетельствующие о более высокой эффективности комплексного лечения поллинозов с использованием аутологичной сыворотки.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что использование традиционной ФТ является эффективным методом подавления острых симптомов поллинозов, однако требуется постоянное, в течение всего периода обострения, применение лекарственных средств, что создает фармакозависимость у пациента. Становится очевидной необходимость использования дополнительных эффективных методов лечения, одним из которых является АСТ. В нашем исследовании доказана целесообразность проведения предсезонного курса АСТ, эффективность которого связана с наличием в аутосыворотке медиаторов аллергии (гистамина, серотонина, гепарина, простагландинов, цитокинов, тромбоцитарного фактора, IgE) и высоким содержанием IgE-антител. При ее введении в период ремиссии возможно формирование антиидиотипических антител [8, 10]. Следовательно, АСТ можно отнести к методам специфической и неспецифической

иммунотерапии, модулирующей иммунный ответ. Применение АСТ в лечении поллинозов является патогенетически обоснованным методом, позволяющим снизить клинические проявления заболевания и потребность пациентов в использовании ЛС.

1. Использование аутосеротерапии как метода предсезонной профилактики поллинозов увеличивает эффективность лечения риноконъюнктивитов ($p < 0,001$) и пыльцевой астмы ($p = 0,02$) по сравнению с монотерапией симптоматическими лекарственными средствами ($p < 0,05$).
2. Применение аутосеротерапии приводит к снижению потребности в лекарственных средствах как у пациентов с риноконъюнктивитом, так и у пациентов с пыльцевой бронхиальной астмой ($p < 0,001$).
3. По мнению пациента и врача, использование предсезонного курса аутосеротерапии повышает эффективность проводимого лечения ($p < 0,01$).
4. Высокая эффективность, доступность и простота аутосеротерапии позволяют широко использовать данный метод лечения у пациентов, которые не смогли провести предсезонную специфическую иммунотерапию пыльцевыми аллергенами.

1. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines 2010 Revision. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126, 3: 466–476.
2. Горячкина Л. А., Астафьева Н. Г., Передкова Е. В. Поллиноз. В кн.: Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей. Под ред. Л. А. Горячкиной и К. П. Кашкина. М.: Миклош; 2009; 351–362.
3. Пухлик Б.М. Сезонные аллергические риноконъюнктивиты: распространенность, методы диагностики и лечения. *Здоровье Украины*; 2007; 9: 65-69.
4. Семенова И.В., Выхристенко Л.Р. Проблема пыльцевой аллергии в Беларуси. *Медицинские новости*; 2012; 5: 4-10.
5. Передкова Е.В. Пыльцевая аллергия. *Consilium medicum*; 2009; 11, 3: 63-66.
6. Манина И. В. Опыт аллерген-специфической иммунотерапии больных поллинозами и бронхиальной астмой в поликлинической практике. Опыт аллерген-специфической иммунотерапии больных поллинозами и бронхиальной астмой в поликлинической практике. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2012; №1: 85-92.
7. Балаболкин И.И. Аллергенспецифическая иммунотерапия детей с аллергическими заболеваниями: современные подходы к ее проведению и клиническая эффективность. *Педиатрия*; 2012; 91, 2: 81-88.
8. Новиков Д.К. Клиническая аллергология. - Минск: Выш. школа; 1991; 495 с.
9. Новиков Д.К., Выхристенко Л.Р., Смирнова О.В. Аутосеротерапия аллергических заболеваний. *Аллергология и иммунология*; 2008; 9, 4: 478-480.
10. Новиков Д.К., Сергеев Ю.В., Новиков П.Д. Лекарственная аллергия. М.: Национальная академия микологии; 2001; 308 с.
11. Титова Н.Д., Асирян Е.Г. Обоснование применения аутосеротерапии при atopическом дерматите у детей. *Рецепт*; 2011; 1(75): 59-66.
12. Титова Н.Д. Снижение уровня IgE-антител к аллергенам после аутосеротерапии у детей с аллергией. *Имунопатология, аллергология, инфектология*; 2011; 1: 78-86.
13. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2012. Available from: www.ginaasthma.org.
14. Новиков Д.К., Новикова В.И. Бронхиальная астма у взрослых и детей. М. 1998; 252 с.
15. Simons F.E.R. Learning impairment and allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 1996; 17: 185-189.
16. Nathan R.A., Sorkness C.A., Kosinski M. et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113, 1: 59-65.
17. Адо А. Д. Частная аллергология. М.: Медицина; 1976; 512 с.

Сведения об авторах:

Семенова Ирина Валентиновна

210023 г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК

Тел. +375-29-969-48-59 (велком), e-mail: semenovairyna@yandex.ru

Поступила 22.01.2014 г.

¹, А.В. Мартынова^{1,2}

¹ кафедра эпидемиологии и военной эпидемиологии, Владивостокский государственный медицинский университет, ² кафедра биохимии, микробиологии и биотехнологии, Школа естественных наук, Дальневосточный Федеральный Университет

Microbiology aspects of etiology diagnostics of community-acquired pneumonia in aged patients

¹Epidemiology department, State Pacific Medical University, Ostryakova 2, Vladivostok, 690002, ² biochemistry, microbiology and biotechnology department, School of Natural Science, Far Eastern Federal University, Ostyabrsjaya, 27, Vladivostok, 690002

Несмотря на достижения в диагностике и постоянной разработке новых схем антибактериальной терапии, внебольничная пневмония продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Во многом это связано с микробиологическими особенностями этиологического спектра возбудителя, изменений в микроэкологии возбудителя в целом, что не может не отражаться на микробиологических свойствах возбудителя [1].

Классификация, наиболее полно отражающая особенности течения внебольничной пневмонии и позволяющая обосновать этиотропную терапию, построена по этиологическому принципу. Однако на практике уточнение этиологии пневмонии мало реально из-за недостаточной информативности и значительной продолжительности традиционных микробиологических исследований. В то же время лечение пневмонии должно быть начато неотложно при установлении клинического диагноза. Кроме того, по нашим данным, у 35% больных с внебольничной пневмонией отсутствует продуктивный кашель в ранние сроки заболевания (у пожилых - в 50% случаев и более).

Итак, по данным литературы известно, что распространенность внебольничных пневмоний (ВП) среди лиц пожилого и старческого возраста в Москве в конце 90-х годов составляла около 17,4 на 1000 населения [1-4]. В США ежегодная заболеваемость пневмонией у стариков, проживающих в домашних условиях, составляет 20-40 на 1000 населения, а у находящихся в гериатрических учреждениях - 60-115 на 1000 [5]. В Европе этот показатель составляет 25-44 случая на 1000 человек в год [6-9]. Смертность среди пожилых пациентов от пневмонии в 10 раз выше, чем в других возрастных группах, и составляет, в среднем, 5 %, в то же время у пациентов, нуждающихся в госпитализации, доходит до 21,9 %, а среди них - у пожилых до 46 % [4,5].

Характеризуя эпидемиологическую ситуацию по заболеваемости инфекциями нижних дыхательных путей у лиц пожилого возраста необходимо отметить, что удельный вес лиц старше 60 лет составляет по данным 2005-2008 годов (население г. Владивостока 619,3 тыс.) 13%. Из них женщины составляют 60,39%, а мужчины 39,61%. В связи с этим, изучение аспектов микробиологической диагностики внебольничных пневмоний представляется более, чем актуальным направлением.

Целью исследования являлось охарактеризовать этиологическую структуру внебольничных пневмо-

ний у пожилых, выявить преобладающих возбудителей с целью оценки адекватности проводимой рациональной антимикробной химиотерапии.

Особенности заболеваемости респираторного тракта изучались при проведении ретроспективного исследования на рандомизированной выборке пациентов (1000 пациентов), проходивших лечение в Госпитале ветеранов войн с 2004 по 2008 годы.

Основным материалом для проводимых лабораторных исследований исследований у пациентов являлись мокрота, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, полученные от 300 пациентов пожилого возраста (старше 60 лет), находящихся на лечении с диагнозом «внебольничная пневмония пневмококковой этиологии» в период с 2008 по 2010. Необходимый клинический материал собирали в первые сутки поступления больного в стационар, до проведения лечения. Весь материал исследовали согласно Приказу № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» от 22 апреля 1985 года [6]. Материалы доставлялись в лабораторию в нативном виде, где проводили их бактериологическое исследование, выделяли чистую культуру и идентифицировали по основным признакам.

Ретроспективное исследование особенностей заболеваемости респираторного тракта у лиц пожилого возраста проводилось на рандомизированной выборке больных, проходящих лечение в Госпитале ветеранов (терапевтическое отделение), составившей 1000 пациентов за период с января 2004 по сентябрь 2008. Преобладающей нозологической формой в структуре заболеваемости инфекциями респираторного тракта в изучаемой группе являлся бронхит (56%, 560 человек), затем - в 30% случаев отмечалась пневмония (300 случаев), и в 14% (140 пациентов) случаев была диагностирована бронхиальная астма в сочетании с ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких). Чаще всего хроническим обструктивным бронхитом болели мужчины (78%, 437/560), среди больных бронхиальной астмой и ХОБЛ в старшей возрастной группе чаще отмечались женщины (66%, 92/140). Среди больных внебольничными пневмониями также чаще регистрировались женщины (56,25%, 168/300), при этом, надо отметить, что диагноз «внебольничная пневмония» был выставлен на этапе оказания ам-

булаторной помощи только в 25% (в 42 случае из 168), и все остальные случаи приходились на пациентов-мужчин преклонного возраста (старше 80 лет) с наличием сопутствующих заболеваний в анамнезе.

Вместе с тем, необходимо отметить, что по данным литературы, в старшей возрастной группе нет различий по заболеваемости инфекциями дыхательных путей, связанных с полом [1-5].

Из имеющихся данных, мы можем предположить, что эпидемиологические особенности, обуславливающие подобный характер заболеваемости легочной патологией инфекционной этиологии в старшей возрастной группе, связан с гиподиагностикой инфекций дыхательных путей на амбулаторном этапе. Определяющим моментом в организации противоэпидемических мероприятий в отношении инфекций респираторного тракта служит качество микробиологической диагностики в стационаре [7-9].

Таким образом, при анализе микробиологической диагностики инфекционной патологии дыхательных путей в исследуемой нами возрастной группе, установлено, что моноинфекция применяемыми методами диагностики может быть диагностирована в 44,5±13%, ассоциация – в 35,5±15,1%. Не выделен возбудитель при исследовании лабораторного материала (мокрота, мазок из зева, жидкость промывных вод бронхов) в 20±8,6%. Анализ результатов микробиологической диагностики показал, что чаще всего моноинфекция может быть идентифицирована у пациентов пожилого возраста с внебольничной пневмонией, тогда как при других видах легочной патологии ассоциации микроорганизмов играют более значимую роль. Тем не менее, до сих пор остаются дискуссионными вопросы организации клинической микробиологической диагностики. Отсутствие рационального подхода к организации рутинного процесса идентификации возбудителя при внебольничной пневмонии создает дополнительные сложности в получении данных об этиологическом спектре возбудителей внебольничных пневмоний, в том числе и у лиц пожилого возраста.

Проанализировав ретроспективно спектр микроорганизмов, которые были идентифицированы врачами-микробиологами в процессе рутинной диагностики, мы выяснили, что *Streptococcus pneumoniae* занимает лидирующее место в этиологическом спектре возбудителей практически всех видов легочной патологии у лиц пожилого возраста. Данные об этом приведены нами в таблице 1.

Таблица 1. Результаты этиологического спектра возбудителей инфекций дыхательных путей (n=1000 пациентов, выделено 878 штаммов)

| Заболевания | Микроорганизмы | | | | | | | | | | |
|-----------------|----------------------|------------------|----------------|--------------------|---------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------------|----------------|------------------------|
| | <i>S. pneumoniae</i> | <i>S. aureus</i> | <i>E. coli</i> | <i>S. pyogenes</i> | <i>A. baumannii</i> | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | <i>Streptococcus spp</i> | <i>Candida zae</i> | <i>H. influenzae mirabilis</i> | <i>Proteus</i> | Возбудитель не выделен |
| Пневмония (300) | 118 (39,3) | 39 (13) | 4 (1,3) | 31 (10,3) | 6 (2) | 22 (7,3) | 15 (5) | 37 (12,3) | 13 (4,3) | 6 (2) | 9 (3) |
| Бронхит (560) | 78 (13,9) | 34 (6,07) | 38 (6,78) | 81 (14,4) | 44 (7,85) | 29 (5,17) | 35 (6,2) | 38 (6,78) | 52 (6,28) | 53 (9,46) | 78 (13,9) |
| БА+ХОБЛ (140) | 14 (10) | 11 (7,8) | 7 (5) | 18 (12,85) | 3 (2,14) | 12 (8,5) | 8 (5,7) | 16 (11,4) | 8 (5,7) | 8 (5,7) | 35 (25) |
| Всего %: | 21,06±9,01 | 8,71±2,1 | 4,3±1,5 | 12,8±1,2 | 3,9±1,9 | 6,9±0,9 | 5,6±0,34 | 10,1±1,7 | 5,42±0,58 | 5,72±2,17 | 13,9±6,3 |

Анализируя результаты микробиологической диагностики инфекций дыхательных путей, можно отметить, что среди основных возбудителей в старшей возрастной группе лидирует *S.pneumoniae* (среди всей курируемой легочной патологии его выделение составляет $21,06 \pm 9,01\%$). *S.pyogenes* занимает второе место: штаммы этого возбудителя идентифицируются в $12,8 \pm 1,2\%$, штаммы *S.aureus* занимают третье место- и выделяются в $8,71 \pm 2,1\%$. Штаммы *Candida spp.* выделяются в $10,1 \pm 1,7\%$.

Таким образом, идентификация пневмококка в диагностике терапевтической легочной патологии представляется более, чем актуальной, особенно важной она представляется при диагностике внебольничных пневмоний, что особенно необходимо для пациентов пожилого возраста.

При исследовании микробного пейзажа пациентов пожилого возраста с внебольничной пневмонией, которое проводилось в период с 2008 по 2010 годы, при обследовании 300 пациентов с внебольничной пневмонией в возрасте старше 60 лет, можно отметить, что он может быть представлен следующим образом (табл.2, рис.1).

Определив количество монокультур и ассоциаций, идентифицированных классическим бактериологическим методом, можно говорить о том, что монокультура занимает значительное

место в этиологии внебольничных пневмоний, несмотря на то, что существует мнение о том, что большую роль в этиологии внебольничных пневмоний играют ассоциации микроорганизмов.

Проанализировав результаты, полученные при изучении распространенности моноинфекции и ассоциаций микроорганизмов при внебольничных пневмониях, где пневмококк был выделен в диагностически значимом титре, мы получили данные, представленные в таблице 2.

Таким образом, исходя из полученных данных, можно констатировать следующее: основным возбудителем внебольничных пневмоний у лиц пожилого возраста является *S.pneumoniae*. Действительно, в общей структуре микробного пейзажа штаммы пневмококка, выделенные в монокультуре составляют 18,6%. При этом среди всей монокультуры, идентифицированной при пневмониях у лиц пожилого возраста, штаммы пневмококка составляют практически треть- 30,1%. Рассматривая состав ассоциаций микроорганизмов, выделенных в обследуемой группе, можно утверждать, что значение пневмококка здесь так же достаточно велико.

Ассоциации в составе *S.pneumoniae* + *S.pyogenes* встречаются в 13,3%, ассоциации в составе *S.pneumoniae*+*S.aureus* встречаются в

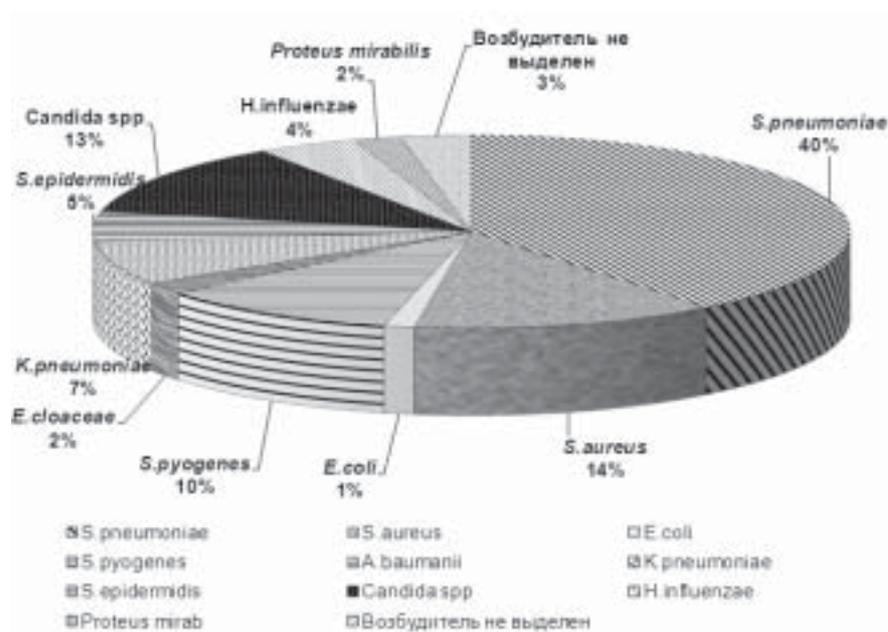


Рис. 1. Микробный пейзаж возбудителей внебольничной пневмонии

Таблица 2. Монокультура и ассоциации микроорганизмов, идентифицированных при внебольничных пневмониях у пациентов с внебольничными пневмониями (всего 300 пациентов с внебольничной пневмонией)

| | | Количество, N | % в структуре ВП | % в моно- культуре |
|---------------------------|---|------------------|---------------------|-----------------------|
| Моноинфекция 186 (62%) | <i>S.pneumoniae</i> | 56 | 18,6 | 30,1 |
| | <i>H.influenzae</i> | 13 | 4,3 | 6,9 |
| | <i>S.pyogenes</i> | 17 | 5,6 | 9,1 |
| | <i>Streptococcus spp</i> | 15 | 5 | 8,06 |
| | <i>S.aureus</i> | 17 | 5,6 | 9,1 |
| | <i>K.pneumoniae</i> | 22 | 7,3 | 11,82 |
| | <i>A.baumannii</i> | 6 | 2 | 3,2 |
| | Другая Г (-) | 40 | 13,3 | 21,5 |
| Ассоциация 105 (35%) | <i>S.pneumoniae</i> + <i>S.pyogenes</i> | 14 | 4,6 | 13,3 |
| | <i>S.pneumoniae</i> + <i>S.aureus</i> | 12 | 4 | 4 |
| | <i>Streptococcus spp.</i> + <i>S.pneumoniae</i> | 22 | 7,3 | 20,9 |
| | <i>S.pneumoniae</i> +Г(-) флора | 14 | 4,6 | 13,3 |
| | <i>Candida spp</i> | 4 | 1,3 | 3,8 |
| | Г (-) ассоциации | 39 | 13 | 37,5 |
| | Не выделен | 9(16%) | 3 | — |

составе 4%, ассоциации в составе *Streptococcus spp.*+*S.pneumoniae* – 20,9%, *S.pneumoniae*+Г(-) флора- 13,1%. В целом, более половины ассоциаций, 55,3%, от всех ассоциаций, что составляет 66 штаммов, представлено ассоциациями с участием пневмококка. Это позволяет сделать вывод о том, что идентификация *S.pneumoniae* даже в ассоциации с другими микроорганизмами имеет более важное значение с диагностической точки зрения, чем это рассматривалось ранее.

Таким образом, можно утверждать, что внебольничные пневмонии пневмококко-

вой этиологии встречаются в 18,6% среди всех внебольничных пневмоний у лиц пожилого возраста, при этом в составе ассоциаций микроорганизмов в диагностически значимом титре данный возбудитель встречается практически в 90%, что подтверждает его роль в развитии инфекционного процесса и подтверждает тот факт, что пневмококковые пневмонии занимают одну из лидирующих позиций в эпидемиологической структуре заболеваемости внебольничными пневмониями у лиц пожилого возраста.

1. Бачинская Е.Н. Возбудители внебольничных пневмоний на пороге нового тысячелетия. Антибиотики и химиотерапия. 2000; 11:21-28.

2. Богданов М.Б., Черненькая Т.В.. Микробиологическая оценка антибактериальных препаратов, используемых для эмпирической терапии внебольничных инфекций нижних дыхательных путей. Антибиотики и химиотерапия. 2000; 10:15-19.

3. Богданов М.В., Подольцев А. В., Черненькая Т.В. Опыт стандартизации антибактериальной терапии в многопрофильном стационаре. Клиническая фармакология и терапия. 2000; 2:18-20.

4. Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Новые рекомендации по ведению взрослых пациентов с внебольничной пневмонией. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2001; 1: 18-21.

5. Скворцова В.В., Дмитраченко Т.И., Зенькова С.К., Жильцов И.В. Клинико-микробиологические аспекты применения бета-лактамов антибиотиков при пневмококковой инфекции. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2005. Т. 4. № 1. С. 98-102.

6. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в

клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. Приказ МЗ СССР № 535 от 22 апреля 1985 г.

7. Унгурияну Т.Н., Гржибовский А.М. Внутригодовая динамика загрязнения воздуха и обращаемости за медицинской помощью по поводу болезней органов дыхания. Экология человека. 2011; 6: 37-42.

8. Холодок Г.Н., Козлов В.К. Фенотипы *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующие в популяции детей Хабаровского края. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2011;40: 29-33.

9. Яковлев С.В. Внебольничная пневмония у пожилых: индивидуальности этиологии, клинического течения и бактерицидной терапии. 1999. РМЖ;16:763-768.

Сведения об авторах:

Мартынова Алина Викторовна, E-mail: clinmicro@yandex.ru телефон: +4232456353

Поступила 3.02.2014 г.