

Грищенко А.В., Лебедева М.Н.

Фармакоэпидемиологический анализ эффективности антибиотикотерапии при повторных внебольничных пневмониях у военнослужащих по призыву*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России***Ключевые слова:** антибиотикотерапия, внебольничные пневмонии, военнослужащие**Введение**

Пневмония остается одним из наиболее частых и опасных инфекционных заболеваний. Больные пневмонией составляют значительный процент в поликлиниках, терапевтических и пульмонологических стационарах. Число больных внебольничной пневмонией (ВП) резко возрастает в периоды эпидемий гриппа и вспышек ОРВИ.

Такая ситуация имеет место во всем мире. Так, в США ежегодно регистрируется до 5 млн. больных пневмонией, в Европе до 3 млн., в России - до 1,5 млн. По данным академика А.Г. Чучалина, число больных пневмонией в России за последние 30 лет выросло в три раза, а летальность увеличилась в два раза (до 2,2%). Так, по данным Минздравсоцразвития, в 2003 году в нашей стране непосредственно от ВП умерло 44 438 человек (31 случай на 100 000 населения). За последние 20 лет резко ухудшилась ситуация по заболеваемости, тяжести течения и исходам пневмоний в Вооруженных силах РФ. Если в общей популяции заболеваемость ВП в России колеблется от 3,8‰ до 15‰, то ежегодная заболеваемость военнослужащих по призыву в 2000-2006 годах удерживалась в среднем на уровне 35‰-40‰, а в некоторых округах и подразделениях достигала 90‰. Такая высокая заболеваемость сохраняется и в настоящее время в учебных частях и центрах, где обычные средние показатели по округу превышаются в 3-6 раз.

Это объясняется тем, что в закрытых воинских коллективах имеет место известный феномен «перемешивания флоры» призывников, прибывших из разных концов нашей страны. Содержание военнослужащих из нового пополнения нередко в тесных, плохо проветриваемых казармах, также способствует пиковому подъему заболеваемости ОРВИ и пневмонией.

Цель работы: проведение фармакоэпидемиологического анализа эффективности антибиотикотерапии у военнослужащих по призыву, перенесших ВП повторно за время несения военной службы. Наблюдение проводилось с 2001 по 2010 г.г. включительно, причем с 2001 по 2007 год срок службы по призыву исчислялся двумя годами, а с января 2008 по 2010 год одним годом.

Клиническая характеристика больных и методы обследования

Изучение эффективности антибиотикотерапии при ВП у военнослужащих по призыву проводилось в пульмонологическом отделении клиники терапии Саратовского военно-медицинского института. Наблюдение проведено у 107 больных, которые перенесли пневмонию повторно от 2 до 5 раз. Кратность заболевания пневмонией была следующей: дважды пневмонию перенесли 62 человека, трижды - 38 человек; самая большая кратность наблюдалась у военнослужащих с двухгодичным сроком службы по призыву: 4 раза пневмония развилась у 6 больных; 5 раз - у одного больного. Средний возраст больных составил 19,4 года. Все больные были обследованы клинически, лабораторно и инструментально в соответствии с общепринятыми стандартами для такой категории больных. В связи с тем что диагноз пневмонии зафиксирован был повторно у одного и того же больного в течение короткого времени, проводился тщательный дифференциальный диагноз с другими возможными заболеваниями.

Кроме обычных лучевых методов (цифровая флюорография, РО-скопия и РО-графия), по показаниям проводилась компьютерная томография. Исследовалось состояние верхних дыхательных путей ЛОР - специалистами. У ряда больных выполнялась бронхоскопия. Иммунологическое исследование при повторных пневмониях по 14 показателям удалось провести у 18 больных дважды: при поступлении и выписке (Саратовский Центр по борьбе со СПИД).

При общей характеристике больных с повторными пневмониями следует отметить, что в период с 2001 по 2005 год у военнослужащих отмечались выраженные изменения трофологического статуса (от снижения массы тела до недостаточности питания - гипотрофии), процент таких больных в эти годы доходил до 30, в последующие годы (2006-2010) - пониженное и недостаточное питание было у 11,8% больных с повторной пневмонией. Анемия выявлена у 10,8% в исследуемой группе.

В соответствии с инструкциями ГВМУ МО РФ все военнослужащие, поступившие в лечебные учреждения с диагнозом пневмония в течение первых часов начинают получать эмпирическую стартовую антибиотическую терапию с учетом тяжести состояния и данных аллергологического анамнеза.

В работе в выборе лечения кроме военно-медицинских указаний, мы использовали программы лечения, изложенные в учебно-методических пособиях С.В.Сидоренко, А.И. Синопальникова и С.В.Яковлева, 2000 г.; Новикова Ю.К., 2000 г.; А.Г. Чучалина, А.И. Синопальникова, Л.С. Страчунского и др. 2006, 2008 гг.; Синопальникова А.И., Козлова Р.С., 2007г. Указанные пособия были одобрены Минздравсоцразвития РФ.

В работе использована также информация по микробному пейзажу у больных ВП, полученная в нашей клинике в 2007-2008 годах. Были проанализированы истории болезней 349 военнослужащих по призыву, лечившихся в пульмонологическом отделении госпиталя.

Результаты и обсуждение

Бактериоскопическое исследование мокроты с окраской по Граму в 2007 - 2008 гг. выявило безусловное преобладание грам-положительной флоры: в 2007 году она выявлена у 95%, в 2008 году - у 97%, грам-отрицательная - соответственно в 5% и 3% случаев. Исследование мокроты на микрофлору и чувствительность к антибиотикам показало, что в нашем регионе у молодых мужчин наиболее актуальным возбудителем пневмонии является *S.pneumoniae* (в 2007 году - в 87%, в 2008 - в 82%).

Анализ результатов по изучению спектра и эффективности антибиотикотерапии у больных с повторно развивающимися за короткое время пневмониями, мы разделили на два периода: характеристика антибиотикотерапии за первые 5 лет исследования

(2001-2005) - 43 больных и за последующие 5 лет (2006-2010) - 64 больных. Самый начальный период исследования приходился на очень тяжелый в политическом и экономическом планах период в истории страны, к тому же шла масштабная антитеррористическая операция в Чечне, и часть больных доставлялась прямо из района военных действий авиатранспортом. Лекарственное обеспечение в военно-медицинских учреждениях было скудным. В 2001-2005 гг. среди заболевших пневмонией военнослужащих по призыву до 30% имели пониженную и недостаточную (гипотрофия) массу тела, анемию, у 2/3 были фоновые (острые и хронические) заболевания верхних, средних и нижних дыхательных путей.

При лечении внебольничной пневмонии в первые 3 года исследования использовались преимущественно антибиотики пенициллинового ряда. Удельный вес этой группы составлял 75% (2001-2003) от всех применяемых для этой категории больных, антибиотиков. В целом за первые 5 лет лечения больных с первой пневмонией пенициллиновой группой препаратов составил 61%. Внутри этого ряда основное место занимал сам пенициллин и только 7% приходилось на полусинтетическое производное – ампициллин.

Бензилпеницилина натриевая (или калиевая) соль применялась, как правило, в суточной дозе в 6 млн. единиц в/м, у 6 больных до стабилизации состояния – в/в в той же дозе. Ампициллин применяли в зависимости от тяжести течения - от 2,0 до 8,0 в сутки. Далее по частоте применения по убывающей следовали цефалоспорины 1 поколения – цефазолин (7%), цефалоспорины 3 поколения (5%), тетрациклины 6% (морфоциклин в/в, тетраолеан, вибрамицин, олететрин, доксициклин, метациклин, рондомицин); отдельным больным назначались канамицин, аминогликозиды, линкомицин, эритромицин и левомицетин. При повторных пневмониях в данной группе препараты пенициллинового ряда применялись в 2 раза реже (35,1 % против 75% и 61 %), причем составная часть полусинтетических пенициллинов увеличилась до 12%. Заметно вырос удельный вес цефалоспоринов – до 24,8%, но из-за отсутствия цефалоспоринов 3 поколения, приходилось по-прежнему применять и цефалоспорины 1 поколения. Тетрациклиновый ряд составил значительный процент – 14,8%, затем по частоте использования шли линкозамиды – 9%, аминогликозиды – 8,1%, эритромицин. У четырех больных успешно использовали рифампицин внутривенно, а затем в капсулах, к нему пришлось прибегнуть, так как другие антибиотики у этих больных были неэффективными.

Анализ антибиотической терапии во второй группе больных, относящихся к 2006-2010 гг. наблюдения, выявил значительные отличия в спектре и частоте использования различных групп антибиотиков.

Первую строчку по частоте использования стали занимать цефалоспорины III поколения (цефтриаксон и цефотаксим) – 51%, затем макролиды – 22%, пенициллины – только в 4%, фторхинолоны – 4%, карбапенемы – 2%; при второй и третьей пневмониях – удельный вес цефалоспоринов III поколения вырос до 67% (преимущественно цефтриаксон в дозе 2,0-4,0-6,0 в сутки в зависимости от тяжести течения (внутримышечно, внутривенно), а в комбинации с макролидами (азитромицин) еще в 28%; таким образом цефтриаксон «участвовал» в лечении 95% больных с повторными пневмониями. На сочетание цефтриаксона с макролидами приходилось 76% от всех случаев комбинированного применения антибиотиков. Современные макролиды в стартовой монотерапии нетяжелых пневмоний в анализируемой группе применялись редко (у 3 больных), в 18% - в комбинации с цефтриаксоном; при отсутствии макролидов могли использоваться другие сочетания.

Анализ продолжительности курсового лечения антибиотиками особенно в первые 5 лет наблюдения показал, что он был более длительным, чем рекомендованные в различных методических пособиях сроки. У молодых мужчин с пониженной массой тела, анемией, фоновыми ЛОР - болезнями в виде хронических ринитов, верхне-челюстных синуситов, фронтитов, искривлений носовой перегородки, фарингитов, ларингитов, трахеитов и бронхитов, поздней госпитализацией, выздоровление шло медленно. Субфебрилитет иногда продолжался до 2 – 3 недель, сохранялись кашель, слабость, показатели вегетативного обеспечения физической деятельности по градации Лебедевой М.Н., 1994 г., квалифицировались как недостаточный тип реакции на болезнь. Средняя продолжительность курса пенициллинотерапии составляла 11 дней. Резистентность флоры к пенициллинам и другим антибиотикам в нашем регионе, по-видимому, была минимальной, так как у 81,6% удалось справиться с первой пневмонией монотерапией (пенициллины, цефалоспорины).

Продолжительность пребывания в стационаре была следующей: при первой пневмонии – $20 \pm 3,2$ койко-дней, при второй – $27 \pm 4,0$, при третьей – $26 \pm 3,8$, при четвертой пневмонии (6 больных) – средний койко-день составил $42 \pm 5,2$ дня. У больных, перенесших за 2 года службы 4 пневмонии, имела место серьезная фоновая патология в виде двусторонних бронхоэктазов (2 больных), подтвержденных компьютерной томографией; все 6 человек страдали хроническим бронхитом, у части из них в сочетании с верхне-челюстными синуситами, фронтитами; у одного больного была аномалия развития бронха, выявленная при бронхоскопии. Кроме того, у этих больных были также осложнения, явившиеся следствием самой пневмонии (миокардит – 2 больных; дыхательная недостаточность, парапневмонический плеврит).

Во 2-й группе больных (2005-2010 гг.) при использовании цефалоспоринов III поколения, а при повторных пневмониях – в комбинации их с макролидами – курс лечения стал значительно короче. Но к сокращению сроков пребывания в стационаре по поводу пневмонии, особенно повторной, по указанным выше причинам, врачи не стремились. На правильную реабилитацию в медпункте части в последнее десятилетие рассчитывать не приходится.

Заключение

Термин «повторная пневмония» не имеет «официального статуса». Он не вошел не в одну современную классификацию. Тем не менее, у одного и того же больного за короткое время пневмония может развиваться повторно и к хроническим пневмониям, фиксированным в более ранних классификациях и ныне отвергнутых, ее отнести невозможно. Речь идет о развитии повторных пневмоний в разных сегментах обоих легких, и лишь изредка она имеет одну и ту же локализацию. Повторные заболевания пневмонией особенно заметны в воинских коллективах: все диагностированные случаи у военнослужащих по призыву в обязательном порядке подлежат госпитализации и, как правило, больные лечатся в одном и том же госпитале. Это позволяет, во-первых, зафиксировать сам факт очевидности повторного заболевания, во-вторых, более тщательно разобраться в причинах этого события и проанализировать, в том числе, ретроспективно, проводимую терапию.

ВП в армии является не только медицинской проблемой, но приобретает большую социально-экономическую и военную значимость. С укорочением сроков военной службы по призыву до года потери по качеству боевой и технической подготовки военнослужащих с учащением случаев заболевания пневмониями, особенно повторными, резко возрастает.

В военно-медицинских стационарах лечение больных пневмонией начинается сразу при поступлении. При эмпирическом подходе выбор антибиотика должен перекрывать наиболее актуальные по данным локального регионального эпидемиологического мониторинга возбудителей (Сабанин Ю.В., Рихтер В.В. и соавт., 2008 г.).

В зоне ответственности Саратовского военно-медицинского института в 2007-2008 гг. у больных пневмонией при посеве мокроты превалировал *S.pneumoniae* (82%-87%) среды. Грам-отрицательная флора составляла 3% - 5%. В работах А.Г. Чучалина и сотрудников, 2007 г., А.Л. Ракова и сотрудников, 2001 г. приводится значительно меньший процент доли *S.pneumoniae* в этиологии пневмонии. Но в них идет речь об исследовании этиологии пневмонии в разных возрастных, половых и социальных группах больных из различных регионов страны. По данным указанных выше авторов, удельный вес *S.pneumoniae* варьирует от 30% до 55%. Организованные воинские коллективы в этом плане представляют однородный отряд в возрастном, половом и социальном плане, возможно, с этим связаны различия в данных эпидмониторинга. В 1999 – 2005 гг. сотрудниками целого ряда основных пульмонологических центров страны проведены исследования по изучению уровня, структуры и фенотипов резистентности *S.pneumoniae* к антимикробным препаратам (ПеГАС-1 и ПеГАС-2). В исследование были включены 1704 штамма *S.pneumoniae*, выделенных в 23 городах Центрального, Приволжского, Уральского и других федеральных округов России. Результаты исследования показывают высокую чувствительность *S.pneumoniae* к пенициллинам, цефалоспорином III поколения, макролидам, респираторным фторхинолонам, линкозамидам. Наши данные по лечению пневмоний, в том числе повторных, у трудного контингента больных, военнослужащих по призыву, имеющих к тому же серьезные хронические фоновые и сопутствующие заболевания, подтверждают, что бета-лактамы и макролиды сохраняют свою высокую активность в отношении пневмококков.

Проблема повторных пневмоний существует, особенно она актуальна для организованных закрытых коллективов. Единственная возможность предотвратить высокую заболеваемость пневмонией, в том числе повторной, в таких условиях – это грамотно и своевременно проводить вакцинацию. После перенесенных пневмоний – жестко и последовательно осуществлять и контролировать систему реабилитационных мероприятий.

Литература

1. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999 – 2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. / Р.С.Козлов и соавт. //Клиническая микробиология антимикробной химиотерапии, 2006, Т8, №1, с 33-47
2. Лебедева М.Н., Грищенко А.В. Особенности течения повторных внебольничных пневмоний у военнослужащих по призыву.// ВМЖ, 2009, ТСССXXX, №7.- с 24-28.
3. Лебедева М.Н.: Психовегетативные и нейромедиаторные нарушения в генезе висцеральной патологии у больных ожоговой болезнью: Автореф. ...дис.д-ра мед.наук - Саратов, 1994, 28 с.
4. О диагностике и лечении осложненной внебольничной пневмонии у военнослужащих, проходящих службу по призыву / Николаевский Е.Н., Калабашкин А.Н., Исмагилов Н.М. и соавт. // ВМЖ, ТСССXXVIII, №12, 2007 г., с. 12-14
5. Новиков Ю.К.: Алгоритмы выбора антибактериальной терапии при внебольничных пневмониях. – РМЖ, Т8, №4, 2000 г.
6. Диагностика и лечение внебольничных пневмоний у военнослужащих / Раков А.Л., Сапроненков П.М., Антух Э.Л. и соавт.// ВМЖ, 2001, Т 322, №4, с. 36-39
7. Специфическая профилактика внебольничной пневмонии во внутренних войсках МВД России /Сабанин Ю.В., Рихтер В.В. и соавт. // ВМЖ, ТСССXXIX, №10, 2008, с. 31-34
8. Синопальников А.И., Козлов Р.С.: Внебольничные инфекции дыхательных путей. – Руководство для врачей, М., 2007, 353 с.
9. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и соавт.– М.: Изд.дом «М-Вести», 2006 – 76 с.