

## Использование антисинегнойной вакцины для профилактики и лечения госпитальных инфекций у пациентов с тяжелой ожоговой травмой

В.А. Багин<sup>1</sup>, Ю.Ю. Трофимова<sup>2</sup>, В.А. Руднов<sup>1,2</sup>, А.А. Голубкова<sup>2</sup>,  
А.А. Савицкий<sup>1,2</sup>, И.А. Коробко<sup>1</sup>, В.И. Вейн<sup>1</sup>

<sup>1</sup> МАУ «Городская клиническая больница № 40», Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

**Цель.** Изучить возможность применения антисинегнойной вакцины для профилактики и лечения инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, у пациентов с тяжелой ожоговой травмой.

**Материал и методы.** Дизайн: одноцентровое, пилотное, проспективное, рандомизированное, параллельное исследование. Критерий включения: площадь ожогов 10–60% поверхности тела. Из рандомизированных пациентов 24 получили курс вакцины «Псевдовак» — группа Вакцина(+), а 24 не получили — группа Вакцина(–). Оценка течения заболевания проведена по разнице в летальности, по частоте госпитальных инфекций, вызванных *P. aeruginosa* и другими микроорганизмами. Также проведена оценка длительности антимикробной терапии и потребления антибиотиков по методологии ATC/DDD.

**Результаты.** Количество пациентов с госпитальными инфекциями в группе Вакцина(+) составило 70,8%, в группе Вакцина(–) — 83,3%,  $P=0,4936$ . В группе Вакцина(+) количество пациентов, инфицированных и колонизированных штаммами *P. aeruginosa*, составило 9 (37,5%), а в группе Вакцина(–) — 15 (62,5%),  $P=0,1489$ .

В группе Вакцина(+) средние сроки начала синегнойной инфекции приходились на 17-е (14,3–28,3) сутки, а в группе Вакцина(–) — на 12-е (6,9–21,1) сутки,  $P=0,0726$ . Летальность в группах Вакцина(+) и Вакцина(–) составляла 12,5 и 25% соответственно,  $P=0,4613$ . В группе Вакцина(+) отмечалось снижение потребления антибиотиков на 9,3% — с 667 до 610 NDDD/1000 койко-дней. Общее количество пациентов, получивших антибиотики с антисинегнойной активностью, достоверно не изменилось. Потребление таких препаратов, как имипенем, меропенем, амикацин, цефепим и пиперациллин/тазобактам, снизилось на 84,5% — с 190 до 103 NDDD/1000 койко-дней.

**Выводы.** Применение вакцины «Псевдовак» для профилактики и лечения инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, у пациентов с ожогами безопасно. Использование антисинегнойной вакцины может способствовать снижению потребления антибактериальных препаратов с антисинегнойной активностью.

**Ключевые слова:** ожоги, госпитальные инфекции, *P. aeruginosa*, вакцина «Псевдовак», потребление антибиотиков.

## Use of the Anti-Pseudomonas Vaccine for Prophylaxis and Treatment of Nosocomial Infections in Patients with Severe Burn Trauma

V.A. Bagin<sup>1</sup>, Yu.Yu. Trofimova<sup>2</sup>, V.A. Rudnov<sup>1,2</sup>, A.A. Golubkova<sup>2</sup>, A.A. Savitzkiy<sup>1,2</sup>, I.A. Korobko<sup>1</sup>, V.I. Wein<sup>1</sup>

<sup>1</sup> City Clinical Hospital #40, Yekaterinburg, Russia

<sup>2</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

**Objective.** To explore potential of anti-Pseudomonas vaccine for the prophylaxis and treatment of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with severe burn trauma.

**Materials and Methods.** This was a pilot, single-center randomized, parallel group study which enrolled patients with burns involving 10 to 60% of the body surface area. A total of 24 patients have received a course of «Pseudovac» vaccine (vaccination group), and 24 patients were included in the control arm (non-vaccination group). Treatment arms were compared by mortality rate and incidence of nosocomial infections caused by *P. aeruginosa* and other microorganisms. Assessment of antimicrobial treatment duration and antibiotic consumption using ATC/DDD methodology was performed.

**Results.** Incidence rate of nosocomial infections was 70.8% and 83.3% in vaccinated and non-vaccinated patients, respectively ( $p=0.4936$ ). A total of 9 (37.5%) vaccinated patients and 15 (62.5%) non-vaccinated patients were found to be infected and colonized by *P. aeruginosa* strains ( $p=0.1489$ ). The average day of

*Pseudomonas* infection onset was 17 (14.3–28.3) and 12 (6.9–21.1) in vaccinated and non-vaccinated patients, respectively ( $p=0.0726$ ). The difference in mortality rate was not significant between the groups (12.5% and 25% of patients, respectively;  $p=0.4613$ ). There was 9.3% decrease in antibiotic consumption (from 667 to 610 NDDD/1000 bed-days) in vaccinated patients. There were no significant changes in a total number of patients who received anti-pseudomonas antibiotics. The overall consumption of imipenem, meropenem, amikacin, cefepime, and piperacillin/tazobactam was reduced by 84.5% (from 190 to 103 NDDD/1000 bed-days).

**Conclusions.** The «Pseudovac» vaccine used for the prophylaxis and treatment of infections caused by *P. aeruginosa* in patients with burns was shown to be safe. The use of anti-pseudomonas vaccine may contribute to reducing consumption of anti-pseudomonas agents.

**Key words:** burns, nosocomial infections, *P. aeruginosa*, «Pseudovac» vaccine, antibiotic consumption.

### Введение

Госпитальные инфекции являются одной из ведущих причин сепсиса и смерти у пациентов с ожоговой травмой [1]. Наиболее частая клиническая форма инфекции — раневая, возникающая из-за потери барьерной функции кожи, в результате чего происходит колонизация раны микроорганизмами с их последующей инвазией в более глубокие ткани. С точки зрения патофизиологии раневой инфекции ведущее значение имеет раннее удаление некротизированных тканей и восстановление целостности кожного покрова с использованием алло/аутографтных трансплантатов. Практика, называемая в отечественной литературе «ранней некрэктомией», является главным фактором, препятствующим развитию сепсиса и снижающим летальность: OR=1,928 (1,10–3,37),  $p=0,021$  [2].

Важным звеном профилактики инфекций в ожоговых стационарах является соблюдение принципов инфекционного контроля и ряд специальных методов, среди которых особенно выделяются такие как: NPWT (Negative Pressure Wound Therapy), раневые покрытия с нанокристаллическим серебром (Acticoat, Smith and Nephew) и нитратом церия

(Flammacerium, Sinclair IS Pharma), гидроколлоидные повязки (Aquacell Ag, Convatec), а также различные варианты обработки раны с использованием антисептиков и детергентов [3]. Следует отметить, что даже в условиях, близких к идеальным, в силу наличия немодифицируемых факторов риска (большая площадь поражения, старший возраст, наличие ингаляционной травмы и проч.) частота инфекций в ожоговых ОРИТ весьма велика [4]. Известно, что среди возбудителей инфекций у пациентов с ожогами весьма значимую роль играет *Pseudomonas aeruginosa* [5]

Несмотря на рост этиологической значимости в развитии госпитальных инфекций представителей семейства энтеробактерий, *Pseudomonas aeruginosa* по-прежнему занимает высокое место в их структуре среди пациентов поливалентных ОРИТ. В исследовании ЕРИС II частота госпитальных инфекций, вызванных *Pseudomonas* spp., в ОРИТ составляла в зависимости от географического региона от 14,7 до 28,9% [6]. Кроме того, можно отметить катастрофическое нарастание резистентности госпитальных штаммов *P. aeruginosa* к антибиотикам. По данным INICC (International Nosocomial Infection Control

Consortium) и US NHSN (National Healthcare Safety Network) резистентность *P. aeruginosa* к фторхинолонам составляет от 30,5 до 42,1%, к пиперациллину/тазобактаму — от 20,2 до 36,2%, к имипенему/меропенему — от 23 до 47,2%, к цефепиму — от 12 до 100% [7].

В России уровень устойчивости к *антибактериальным препаратам* (АБП) оказался ещё большим. Так, согласно многоцентровым исследованиям РЕВАНШ и РИОРИТА частота выделения штаммов *P. aeruginosa* в ОРИТ достигала 29,9–34,6% среди всех грамотрицательных микроорганизмов; доля штаммов, нечувствительных к ципрофлоксацину, составляла 65,1%, к пиперациллину/тазобактаму — 42,4%, к имипенему — 39%, к цефепиму — 58,6% [8,9].

При нарастающей проблеме резистентности микроорганизмов — возбудителей госпитальных инфекций, клиницисты столкнулись с дефицитом эффективных антимикробных средств [10], в связи с чем актуальным становится поиск альтернативных путей борьбы с инфекцией. В частности, с целью формирования активного иммунитета к синегнойной инфекции компанией «IBSS Biomed» создана поливалентная антисинегнойная вакцина «Псевдовак». Вакцина состоит из 8 активных веществ, которые представляют собой надосадочные жидкости, содержащие структурные и внеклеточные антигены инактивированных штаммов *P. aeruginosa*, принадлежащих к 7 иммунотипам по классификации Фишера. Отобранные штаммы взяты из коллекции госпитальных штаммов Центральной лаборатории сывороток и вакцин в Варшаве [11]. Данные о клинической эффективности вакцины крайне ограничены и малодоступны [12, 13].

**Цель настоящего исследования:** изучить возможность применения антисинегнойной вакцины для профилактики и лечения инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, у пациентов с тяжелой ожоговой травмой.

## Материал и методы

Проведено пилотное, одноцентровое, проспективное, рандомизированное, параллельное исследование для изучения возможности применения поливалентной вакцины «Псевдовак» у пациентов с ожоговой травмой, госпитализированных в ожоговый центр города Екатеринбурга в 2014 году.

Критериями включения являлись: мужчины и женщины старше 18 лет, необходимость в госпитализации в ОРИТ, площадь ожогов от 10 до 60% поверхности тела, предполагаемая длительность госпитализации в ОРИТ не менее 10 суток.

Критериями исключения являлись: возраст пациента моложе 18 лет, площадь ожогов менее 10% или более 60%, несогласие пациента на включение в исследование, наличие таких плохо корригируемых состояний, как рефрактерный шок, остановка сердечной деятельности и проч. На проведение исследования было получено разрешение локального этического комитета.

Первичному скринингу были подвергнуты 68 пациентов, из них 48 полностью соответствовали критериям включения в исследование. Все пациенты или их родственники подписали добровольное информированное согласие на обработку персональных данных. Все 48 пациентов были подвергнуты рандомизации методом конвертов: 24 пациента получили курс вакцинации препаратом «Псевдовак», что составило группу Вакцина(+), и 24 — его не получили — группа Вакцина(–). Всем пациентам проводилась стандартная интенсивная терапия ожоговой травмы, соответствующая действующим практическим рекомендациям [14].

Показанием для антибиотикотерапии служило развитие инфекционных осложнений, представленных, главным образом, инфекциями кожи и мягких тканей и инфекциями нижних дыхательных путей. Кроме того, антибиотики (цефазолин или ампициллин/сульбактам) назначались для профилактики развития ранней раневой инфекции пациентам с ожоговой поверхностью более 30% поверхности тела. Всего с этой целью цефазолин или ампициллин/сульбактам были назначены 13 (54,2%) пациентам из группы Вакцина(+) и 15 (62,5%) — из группы Вакцина(–),  $P=0,7697$ . Продолжительность антибиотикопрофилактики составляла 2–4 суток в зависимости от клинической ситуации. Полный алгоритм скрининга пациентов и формирования групп представлен на рис. 1.

Схема применения вакцины соответствовала инструкции производителя и была следующей: в 1-е сутки — 0,2 мл, 4-е сутки — 0,4 мл, 6-е сутки — 0,6 мл, 8-е сутки — 0,8 мл, 10-е сутки — 1,0 мл. Препарат вводился только внутримышечно в верхненаружный квадрант ягодичной области или передненаружную поверхность бедра.

Оценку тяжести состояния пациентов проводили, исходя из общей площади ожоговой поверхности, площади глубоких ожогов (III степень по МКБ-10), а также индекса Ваух, рассчитанного как сумма площади поверхности ожогов в процентах и возраста в годах [15], наличию ингаляционной травмы. Бронхоскопия выполнялась всем пациентам с признаками ингаляционного поражения (ожоги в области лица, головы, охриплость голоса, кашель и проч.). Наличие и тяжесть ингаляцион-

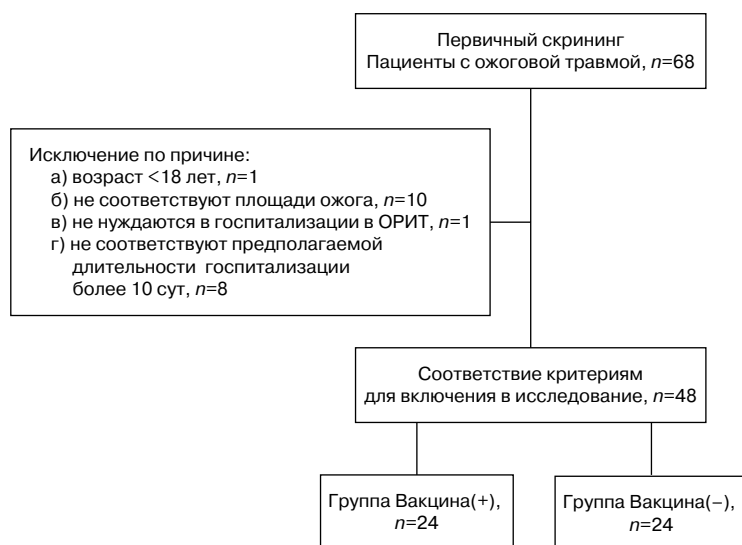


Рис. 1. Алгоритм скрининга пациентов и формирования групп

ной травмы оценивались согласно критериям F.W. Endorf и соавт. [16]: степень 0 – нет поражения, 1 – легкое, 2 – средней степени, 3 – тяжелое, 4 – массивное поражение дыхательных путей. В нашем исследовании диагнозу «Ингаляционная травма» соответствовала эндоскопическая картина I–IV степени поражения. Индекс коморбидности оценивался по Charlson, при расчете которого суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется один балл на каждую декаду жизни при возрасте пациента старше 49 лет [17].

Первичная клиническая оценка течения заболевания проведена по частоте госпитальных инфекций, а также колонизации раневых поверхностей и верхних дыхательных путей *P. aeruginosa* и другими микроорганизмами, по срокам начала госпитального суперинфицирования и по длительности госпитализации в ОРИТ и стационаре. Диагноз госпитальной инфекции основывался на критериях American Burn Association Consensus Conference to Define Sepsis and Infection in Burns [1]. Наличие микроорганизмов в биоптате раны, трахеобронхиальном аспирате или моче при КОЕ  $\leq 10^5/1$ г и отсутствии признаков инвазивной инфекции служило основанием для диагностики колонизации микроорганизмами, в противном случае выставлялся диагноз инфекции.

У всех пациентов выполнялась оценка особенностей антимикробной терапии с определением ее длительности, количества дней, свободных от применения антибиотиков, которое рассчитывалось по методологии АТС/DDD, рекомендуемой ВОЗ. Лекарственная «нагрузка» антибиотиками на паци-

ентов представлена в виде количества DDD (NDDD – Number of Defined Daily Dose) на 1000 койко-дней пребывания в ОРИТ и рассчитана по формуле:  $NDDD \text{ на } 1000 \text{ койко-дней} = (NDDD \text{ за расчетный период} \times 1000) / \text{общее количество койко-дней за расчетный период}$ . Источником информации о величине DDD служил специализированный сайт ВОЗ – WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [18]. Статистическую обработку проводили при помощи программы MedCalc® (version 11.4.2.0., Бельгия). Для проверки наличия нормального распределения использовали тест Колмогорова-Смирнова. Для анализа количественных данных использовался t-критерий Стьюдента. При отсутствии условий для применения параметрических методов анализ количественных данных проводили при помощи U-теста Манна-Уитни. Данные представлены в виде Me (95%ДИ), где Me – медиана, 95%ДИ – 95% доверительный интервал. При оценке качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$  по Пирсону или точный критерий Фишера. Для сравнений ошибка первого рода ( $\alpha$ ) устанавливалась равной 0,05.

### Результаты исследований

Общая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1. Пациенты сравниваемых групп Вакцина(+) и Вакцина(–) не различались по полу, возрасту, общей площади ожоговой поверхности, площади глубоких ожогов и интегральным показателям тяжести – индексам Baux и Charlson. Имели место некоторые различия по частоте ингаляционной травмы и потребности в *искусственной вентиляции легких* (ИВЛ), но они были статистически недостоверными.

При рассмотрении первичных клинических исходов прежде всего нами проводился анализ распространенности госпитальных инфекций. В их структуре наибольшее значение имели *инфекции кожи и мягких тканей* (ИКМТ) ожогового происхождения, частота которых в группах практически не различалась и составляла в группе Вакцина(+) 66,6%, а в группе Вакцина(–) – 62,5%. Второе место по частоте занимали инфекции дыхательных путей, включая *вентилятор-ассоциированные пневмонии* (ВАП) и *трахеобронхиты* (ВАТ), частота которых в группах Вакцина(+) и Вакцина(–) соответствовала 12,5 и 29,2%. Разница не была достоверной ( $P=0,2864$ ), и отмеченная тенденция могла быть связана с большим количеством пациентов на ИВЛ

Таблица 1. Общая характеристика исследуемых групп

Показатель	Вакцина(+), n=24	Вакцина(-), n=24	P
Пол, м/ж, n(%)	22/2(91,6/8,4)	20/4(83,3/16,7)	0,6661
Возраст, лет, Me (95% ДИ)	42(30,7–52,7)	37,5(28,4–56,2)	0,7492
Общая площадь ожогов, %, Me (95% ДИ)	33(25,0–40,0)	33(24,2–43,2)	0,7490
Площадь глубоких ожогов, %, Me (95% ДИ)	5(0,0–12,0)	11(0,0–20,0)	0,1866
Ингаляционная травма, n(%)	18(75,0)	13(54,2)	0,2274
ИВЛ, n(%)	7(29,2)	12(50)	0,2378
Индекс Ваух, ЕД, Me (95% ДИ)	80,5(60,2–90,0)	81(70,7–90,2)	0,8125
Индекс Charlson, ЕД, Me (95% ДИ)	0,5(0,0–1,3)	0(0,0–1,7)	0,5912

**Примечание.** Индекс Ваух – интегральный показатель тяжести ожоговой травмы – выражается в усл. ед., при этом суммируются площадь поверхности ожогов в % и возраст (в годах).

Индекс Charlson выражается в усл. ед. в зависимости от наличия и тяжести сопутствующей патологии.

в группе вакцинированных и соответственно имеющих дополнительный фактор риска инфицирования. Существенных различий по распространенности таких осложнений, как инфекции мочевыводящих путей и инфекции кровотока, в процессе исследования также не обнаружено. Общее количество пациентов с различными госпитальными инфекциями в группе Вакцина(+) составило 70,8%, а в группе Вакцина(-) – 83,3%, P=0,4936 (табл. 2).

Столь внушительная распространенность госпитальных инфекций среди двух групп пациентов обусловлена наличием обширных повреждений кожных покровов и длительными сроками госпитализации, а также достаточно либеральными критериями диагностики раневой инфекции,

для которой достаточно лишь присутствия в ране и раневом струпе микроорганизмов в концентрации КОЕ >10<sup>5</sup>/1 г биоматериала [1]. Следует обратить внимание, что для диагноза ИКМТ совсем не обязательно наличие признаков инвазивной инфекции и необходимость в антибактериальной терапии. Вакцина «Псевдовак» является относительно низко реактогенным иммунологическим препаратом, тем не менее в доступных исследованиях отмечаются следующие побочные эффекты: сыпь, головная боль, тошнота, недомогание, покраснение кожи в месте инъекции и кратковременное повышение температуры тела [11, 12]. В нашей работе из вышеперечисленных побочных эффектов мы регистрировали лишь повы-

Таблица 2. Первичные клинические исходы в исследуемых группах

Показатель	Вакцина(+), n=24	Вакцина(-), n=24	P
Госпитальные ИКМТ, n(%)	16(66,6)	15(62,5)	1,0000
ИНДП+ВАТ, n(%)	3(12,5)	7(29,2)	0,2864
Госпитальная КАИК, n(%)	0	2(8,3)	0,4893
Бактериемия, n(%)	1(4,2)	4(16,6)	0,3475
Госпитальная КАИМП, n(%)	2(8,3)	2(8,3)	1,0000
Общее количество пациентов с госпитальными инфекциями, n(%)	17(70,8)	20(83,3)	0,4936
Длительность госпитализации в ОРИТ, сут, Me (95% ДИ)	19,5(13,9–23,1)	19,0(11,0–25,9)	0,9098
Длительность госпитализации в стационаре, сут, Me (95% ДИ)	33,5(25,9–46,1)	33,0(23,1–44,9)	0,9323
Общая летальность, n(%)	3(12,5)	6(25)	0,4613
Летальность от ожогового шока, n(%)	2(8,3)	1(4,2)	1,0000
Летальность от сепсиса, n(%)	1(4,2)	5(20,8)	0,1881
Летальность от сепсиса, вызванного <i>P. aeruginosa</i> , n(%)	0	2(8,3)	0,4893

**Примечание.** Здесь и в табл. 3: ИКМТ – инфекции кожи и мягких тканей (инфекции ожоговой раны)

ВАТ – вентилятор-ассоциированный трахеобронхит

КАИК – катетер-ассоциированная инфекция кровотока

КАИМП – катетер-ассоциированная инфекция мочевыводящих путей

Таблица 3. Госпитальные инфекции и колонизация, вызванные *P. aeruginosa*

Показатель	Вакцина(+), n=24	Вакцина(-), n=24	P
Госпитальные ИКМТ, n(%)	8(33,3)	11(45,8)	0,5550
Колонизация КМТ, n(%)	0(0)	3(12,5)	0,2340
Колонизация КМТ+ ИКМТ, n(%)	8(33,3)	14(58,3)	0,1475
ИНДП+ВАТ, n(%)	1(4,2)	2(8,3)	1,0000
ИНДП+ВАТ + колонизация ВДП, n(%)	1(4,2)	2(8,3)	1,0000
Госпитальная КАИК, n(%)	0	0	–
Бактериемия, n(%)	0	0	–
Госпитальная КАИМП, n(%)	0	0	–
Общее количество пациентов с инфекцией и колонизацией, n(%)	9(37,5)	15(62,5)	0,1489
Сроки начала инфекции, сут, Ме (95% ДИ)	17(14,3–28,3)	12(6,9–21,1)	0,0726

**Примечание.** КМТ – кожа и мягкие ткани  
ВДП – верхние дыхательные пути.

шение температуры тела выше 38,5<sup>0</sup>С в группе Вакцина(+) у 13 пациентов (54,2%), а в группе Вакцина(-) – у 17(70,8%), P=0,3711. Летальность в группе Вакцина(+) составила 12,5%, а в группе Вакцина(-) – 25%, P=0,4613. Причинами смерти в группе Вакцина(+) были ожоговый шок у двух пациентов и сепсис у одного пациента, а в группе Вакцина(-) ожоговый шок у одного пациента и сепсис у пяти пациентов, причем два пациента скончались от прогрессирования сепсиса, вызванного *P. aeruginosa*, во всех случаях разница статистически не значима.

Поскольку исследуемая нами вакцина содержит антигены инактивированных штаммов *P. aeruginosa*, то и первоочередную значимость имел анализ распространенности госпитальных инфекций, вызванных этим микроорганизмом. Наиболее часто встречалась раневая инфекция. Частота ее в группе Вакцина(+) составила 33,3%, а в группе Вакцина(-) – 45,8%, P=0,5550. В группе вакцинированных пациентов колонизация раны *P. aeruginosa* отсутствовала, тогда как в группе Вакцина(-) у 3 из 24 пациентов или в 12,5% случаев раны были колонизированы этим микроорганизмом. В связи с этим в исследуемых группах мы сравнили частоту инфекции и колонизацию раны. В группе Вакцина(+) она составила 33,3%, а в группе Вакцина(-) – 58,3%, P=0,1475. Также в единичных случаях *P. aeruginosa* была возбудителем инфекции и колонизации дыхательных путей, включая пневмонию и трахеобронхит. Ни одного случая бактериемии, катетер-ассоциированной инфекции кровотока и катетер-ассоциированной инфекции мочевыводящих путей, вызванных *P. aeruginosa*, в исследуемых группах не зарегистрировано. При суммировании всех слу-

чаев госпитального инфицирования и колонизации, вызванных *P. aeruginosa*, была обнаружена отчетливая тенденция к их уменьшению у вакцинированных обожженных. В группе Вакцина(+) количество пациентов, инфицированных и колонизированных штаммами *P. aeruginosa*, составило 9 (37,5%), а в группе Вакцина(-) – 15 (62,5%), P=0,1489. Также в группе Вакцина(+) средние сроки дебюта госпитальной синегнойной инфекции приходились на 17-е (14,3–28,3) сутки, тогда как в группе Вакцина(-) значительно раньше – на 12-е (6,9–21,1) сутки, P=0,0726 (табл. 3).

Представлялось чрезвычайно важным проведение сравнительного анализа особенностей антибактериальной терапии в исследуемых группах. Необходимость в назначении антибиотиков в группах Вакцина(+) и Вакцина(-) возникала примерно с одинаковой частотой и составила 75 и 79,2% соответственно, P=1,0000. Продолжительность АБТ в группах практически не различалась. Потребность в назначении препаратов с антисинегнойной активностью (имипенем, меропенем, амикацин, цефепим, пиперациллин/тазобактам) в группе вакцинированных пациентов была несколько ниже, по сравнению с группой невакцинированных и составляла соответственно 20,8 и 41,7%, разница статистически недостоверна (P=0,2129). Прослежена отчетливая тенденция к увеличению количества дней, свободных от антибактериальной терапии во время пребывания в ОРИТ. Так, в группе Вакцина(+) это было 11 (3,0–12,3) суток, а в группе Вакцина(-) – 5,5 (2,0–11,0) суток, P=0,2420 (табл. 4).

При оценке лекарственной «нагрузки» антибиотиками, используя методологию АТС/DDD, было установлено, что в группе вакцинированных пациентов несколько снижается общее потребление анти-

Таблица 4. Особенности антимикробной терапии в исследуемых группах

Показатель	Вакцина(+), n=24	Вакцина(-), n=24	p
АБ терапия, n(%)	18(75)	19(79,2)	1,0000
Назначение антисинегнойных АБ, n(%)	5(20,8)	10(41,7)	0,2129
Длительность АБ терапии, сут, Me (95% ДИ)	11(8,2–16,0)	12(8,0–15,9)	0,7726
Дни, свободные от АБ терапии, сут, Me (95% ДИ)	11(3,0–12,3)	5,5(2,0–11,0)	0,2420

Примечание. АБ – антибиотики

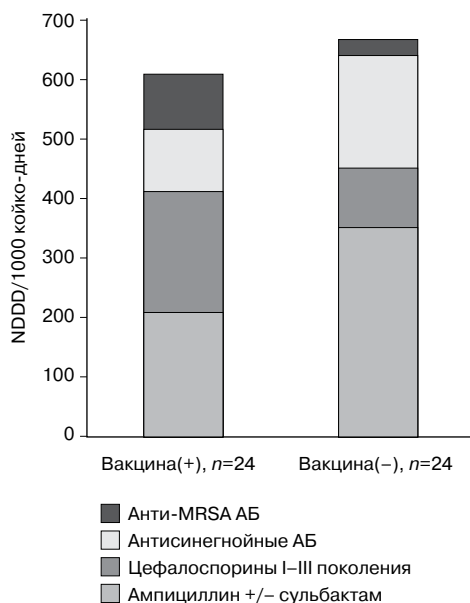


Рис. 2. Потребление АБ в исследуемых группах.

NDDD – Number of Defined Daily Dose

MRSA – Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Цефалоспорины I–III поколения – цефазолин, цефуроксим, цефтриаксон, цефоперазон

Антисинегнойные АБ – имипенем, меропенем, амикацин, цефепим, пиперациллин/тазобактам

Анти-MRSA АБ – линезолид, ванкомицин

бактериальных средств – 610 NDDD/1000 койко-дней, по сравнению с 667 NDDD/1000 койко-дней в группе Вакцина(-). В исследуемых группах пациентов спектр назначенных антибиотиков существенно различался. В группе Вакцина(+) по сравнению с группой Вакцина(-) потребление цефалоспоринов I–III поколения составило 206 и 96 NDDD/1000 койко-дней, анти-MRSA антибиотиков – 94 и 24 NDDD/1000 койко-дней соответственно. В то же время потребление таких препаратов, как имипенем, меропенем, амикацин, цефепим, пиперациллин/тазобактам, направленных на терапию синегнойной инфекции, в группе Вакцина(+) было существенно ниже по сравнению с группой Вакцина(-) – соответственно 103 и 190 NDDD/1000 койко-дней (рис. 2).

## Обсуждение результатов

За последнее время достигнут существенный прогресс в терапии пациентов с ожоговой травмой. Успехи клиницистов прежде всего связаны с улучшением качества хирургического лечения ожоговой раны, применением современных антисептических и антибактериальных повязочных материалов. Определенный эффект достигнут и в эпидемиологическом контроле над госпитальными инфекциями. Тем не менее, пациент с обширными ожоговыми ранами подвергается повышенной опасности госпитального суперинфицирования. В ряде исследований показано, что основная роль в этиологической структуре госпитальных инфекций принадлежит грамотрицательным микроорганизмам, а среди них – *Pseudomonas aeruginosa* [5, 8, 9]. Антибактериальная терапия в определенной степени способствует снижению летальности и улучшению результатов терапии, однако такие факторы, как концентрация тяжелых пациентов в ОРИТ и повышенное потребление антибиотиков способствуют селекции резистентных госпитальных микроорганизмов. Естественным выходом из создавшейся ситуации представляется формирование активного иммунитета к наиболее эпидемиологически значимым микроорганизмам. Существенным ограничивающим моментом является время, необходимое для продукции антител, поэтому пациенты с ожоговой травмой представляют удачную клиническую модель, поскольку несколько суток после госпитализации раневые поверхности не инфицированы, а лишь колонизированы микроорганизмами.

Применение вакцины «Псевдовак» в Польше было разрешено в 1983 г. Некоторые другие вакцины не были внедрены в клиническую практику в связи с их слишком высокой реактивностью или недостаточным подтверждением эффективности. Однако количество клинических данных о применении вакцины «Псевдовак» ограничено. Исследование S. Sakiel, проведенное в 1984 году, показало, что после применения вакцины имеется увеличение титра антител к *P. aeruginosa* и кроме

того ускоряется время заживления ран [12]. Еще в одном небольшом исследовании у 30 пациентов с ожоговой травмой (преимущественно детей с поверхностными ожогами) авторы показали снижение частоты встречаемости *P. aeruginosa* в биологическом материале после 6 перевязок, однако отчетливой взаимосвязи с применением «Псевдовак» не прослеживается (Dziadur-Goldsztain Z. et al., 1992). В наиболее широкомасштабном исследовании (Cieslik K. et al., 2008), в которое вошли 244 пациента, показано существенное ускорение заживления ожоговой раны, уменьшение длительности госпитализации и затрат на лечение, а также снижение риска бактериемии, сепсиса и смерти [13].

В проведенном нами исследовании вакцина «Псевдовак» не показала существенного влияния на летальность и общую распространенность таких госпитальных инфекций, как ИКМТ, инфекции дыхательных путей, катетер-ассоциированной инфекции кровотока и катетер-ассоциированной инфекции мочевыводящих путей. Однако нами отмечена отчетливая тенденция к снижению частоты инфицирования и колонизации штаммами *P. aeruginosa*, а также более поздние сроки начала синегнойной инфекции. Наиболее важным в исследовании мы считаем получение данных о возможном уменьшении потребления антибактериальных препаратов в группе вакцинированных пациентов.

Ограничительная стратегия применения антибиотиков является предметом неустанной заботы как национальных профессиональных организаций, так и Всемирной Организации Здравоохранения. В настоящее время уже не вызывает сомнения, что управление назначением антибиотиков является важнейшей стратегией эпидемиологического контроля [19, 20]. В нашей работе в группе Вакцина(+) отмечается незначительное снижение потребления антибактериальных препаратов на 8,5% с 667 до 610 NDDD/1000 койко-дней. Более существенным является изменение структуры назначенных антибиотиков. Несмотря на то, что общее количество пациентов, получавших антиби-

отики с антисинегнойной активностью, достоверно не изменилось, общее потребление таких препаратов как имипенем, меропенем, амикацин, цефепим и пиперациллин/тазобактам, снизилось на 45,8% или с 190 до 103 NDDD/1000 койко-дней.

Существенным лимитирующим моментом исследования является пилотный характер и малая выборка, а также отсутствие данных о преобладающих иммунотипах *P. aeruginosa* в нашем ожоговом центре. Можно предположить, что клиническая эффективность вакцины будет определяться и сходством её серотипов, и антигенной структуры штаммов синегнойной палочки в конкретном отделении. Обнаруженные нами тенденции позволяют рекомендовать проведение более масштабного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования по определению клинической эффективности и безопасности вакцины «Псевдовак» в ожоговых стационарах РФ.

### Заключение

Применение вакцины «Псевдовак» в раннем периоде тяжелой ожоговой травмы не сопровождается развитием нежелательных лекарственных явлений. Вместе с тем, её назначение не оказывает значимого влияния на распространенность нозокомиальных инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, в период пребывания в ОРИТ, но может способствовать снижению потребления антибактериальных препаратов с антисинегнойной активностью. Обнаруженные нами тенденции позволяют рекомендовать проведение более масштабного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования по определению клинической эффективности и безопасности вакцины «Псевдовак» в ожоговых стационарах РФ.

### Выражение признательности

Авторы выражают признательность главному клиническому фармакологу Луговкиной Т.К. и главному бактериологу Управления здравоохранения города Екатеринбурга Розановой С.М. за оказанное содействие в проведении исследования.

### Литература

- Greenhalgh D.G., Saffle J.R., Holmes J.H., et al. American burn association consensus conference to define sepsis and infection in burns. *J Burn Care Res* 2007; 28:776-90.
- Pavoni V., Gianesello L., Paparella L., Buoninsegni L.T., Barboni E. Outcome predictors and quality of life of severe burn patients admitted to intensive care unit. *Scand J Trauma. Resuscitation and Emergency Medicine* 2010, 18:24.
- Coban Y.K. Infection control in severely burned patients. *World J Crit Care Med* 2012; 1(4):94-101.
- American Burn Association, National Burn Repository 2014. Available from: URL: <http://www.ameriburn.org/2014NBRAAnnualReport.pdf>.
- Keen E.F., Robinson B.J., Hospenthal D.R., Aldous W.K., Wolf S.E., Chung K.K., Murray C.K. Incidence and bacteriology of burn infections at a military burn center. *Burns*. 2010; 36(4):461-8.



6. Vincent J.L., Rello J., Marshall J., Silva E., Anzueto A., Martin C.D., et al. EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302:2323-9.
7. Rosenthal V.D., Bijie H., Maki D.G., et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *Amer J Infection Control* 2012; 40:396-407.
8. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И., Сухорукова М.В., Шевченко О.В., Эйдельштейн М.В. и др. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2008; 10(2):163-79.
9. Руднов В.А., Бельский Д.В., Дехнич А.В., исследовательская группа РИОРИТа. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2011; 13 (4):294-303.
10. Powers J.H. Antimicrobial drug development—the past, present and future. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 (Suppl 4):23-31.
11. Инструкция к препарату «Псевдовак». Доступно из: URL: [http://www.biomed.pl/resources/document/Ulotki\\_PDF/Pseudovac\\_Ulotka\\_5U002P\\_13.03.2014\\_AlJerozol.pdf](http://www.biomed.pl/resources/document/Ulotki_PDF/Pseudovac_Ulotka_5U002P_13.03.2014_AlJerozol.pdf).
12. Sakiel S., Schiller B., Buchowicz I., et al. Anti-Pseudomonas immunoglobulin. IV. Combined anti-Pseudomonas immunoglobulin and Pseudomonas vaccine immunotherapy of burned patients—clinical investigations. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1984; 32:523-8.
13. Сайт компании IBSS Biomed. Доступно из: URL: <http://mbiotechlimited.com/content/pseudovac>.
14. Jeschke M.G., Kamolz L.P., Shahrokhi S., editors. *Burn Care and Treatment: A Practical Guide*. Vienna: Springer Vienna; 2013.
15. Baux S., Mimoun M., Saade H., et al. Burns in the elderly. *Burns* 1989; 15:239-40.
16. Endorf F.W., Gamelli R.L. Inhalation injury, pulmonary perturbations, and fluid resuscitation. *J Burn Care Res* 2007; 28:80-3.
17. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., McKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40:373-83.
18. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2015. Available from: URL: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index](http://www.whocc.no/atc_ddd_index).
19. Versporten A. WHO/Europe-ESAC Project Group. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *The Lancet Infectious Diseases* 2014; 14:381-7.
20. Савельев В.С., Гельфанд Б.П., Яковлев С.В. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации. М.; 2012.