



© J ORTHOP TRAUMA SURG REL RES 3 (19)2010

Оригинальная статья

### Статистика

Количество слов	1863/1579
Количество таблиц	2
Количество рисунков	5
Количество источников	24

Получено: 15.03.2010 г.

Принято к публикации: 02.06.2010 г.

Опубликовано: 30.07.2010 г.

## **Влияние вакцинации Псевдоваком на частоту развития септического шока вследствие инфицирования *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с обширными ожогами на основании собственного опыта**

КАЗИМЕЖ ЦЕСЛИК [KAZIMIERZ CIEŚLIK], РАФАЛ ПАБЯНЬЧИК [RAFAŁ PABIAŃCZYK],  
ТОМАШ ТУЛЕЯ [TOMASZ TULEJA]

Адрес для корреспонденции:

Kazimierz Cieślik, ul. Białoprądnicka 17/85, 31-221 Kraków [Краков]

тел. 602314642, эл. почта: [kazimierz.cieslik@wp.pl](mailto:kazimierz.cieslik@wp.pl)

Rafał Pabiańczyk, os. Bohaterów Września 59/51, 31-621 Kraków [Краков]

тел. 501946725, эл. почта: [rafal\\_pabianczyk@wp.pl](mailto:rafal_pabianczyk@wp.pl)

Tomasz Tuleja, ul. Ks. Pawlickiego 6/1, 30-320 Kraków [Краков]

тел. 607366043, эл. почта: [tomasztuleja@wp.pl](mailto:tomasztuleja@wp.pl)

### Общая информация

Цель описываемого исследования - изучить эффективность профилактической вакцинации против *P. aeruginosa* (РА) у пациентов, госпитализированных в Отделение ожогов и пластической хирургии Окружного госпиталя им. Л. Ридигера [District Rydygier Hospital] (Краков, Польша).

Этот патоген представляет собой существенную проблему, преимущественно для пациентов с крупными ожоговыми ранами. В целях исследования использовали вакцину Псевдовак. С марта 2006 г. по февраль 2007 г. вакцинацию не проводили из-за временной приостановки производства вакцины. Клинические наблюдения, сделанные в период профилактики, и последствия непроведения вакцинации позволили нам провести оценку влияния такой профилактической терапии на лечение ожоговых пациентов. Исследуемая популяция лиц была представлена 244 пациентами с ожоговыми ранами, разделенными на две группы. В первую группу вошли 125 мужчин и женщин с площадью ожогового поражения в среднем 20,6% от общей площади поверхности тела [ОППТ]. Во вторую группу вошли 119 мужчин и женщин, площадь ожогового поражения которых составила в среднем приблизительно 24,8% ОППТ. Исходя из глубины поражения ожоги в обеих группах были преимущественно II/III степени; средняя площадь ожога составила 22,3% ОППТ. В исследовании нами учитывались такие показатели, как число случаев инфицирования, количество образцов, забранных из ожоговых ран и биологических жидкостей, с положительным результатом посева, общая продолжительность лечения и его стоимость, а также число случаев развития септического шока и летальных исходов вследствие инфицирования *P. aeruginosa*. Согласно статистическому анализу данных, 81,7% случаев инфицирования ран имели место во второй группе пациентов. При этом в группе лиц, которым проводили профилактическую вакцинацию, инфицирование отмечалось лишь у 18,3% пациентов. Мы заключили, что иммунизация ожоговых пациентов против *P. aeruginosa* характеризуется безопасностью и экономической эффективностью.

**Ключевые слова:** ожог, инфекция, *Pseudomonas aeruginosa*, Псевдовак, рана

## **ВВЕДЕНИЕ**

Ожоговые раны являются следствием воздействия на кожу высоких температур, химических соединений, электрического тока или ионизирующего излучения. Обширность причиненных повреждений кожи зависит от типа, интенсивности и времени воздействия повреждающих факторов. В результате повреждения защитного барьера эпидермиса происходит обнажение более глубоко лежащих тканей и, тем самым, открываются ворота для проникновения бактерий. Наличие раневого экссудата, тромбоза и гипоксии тканей, а также ослабление механизмов иммунного ответа поврежденной кожи способствуют колонизации раны бактериями. Послеложговые некротические ткани являются идеальной питательной средой для бактерий, способствующей размножению микроорганизмов и их проникновению в более глубоко лежащие ткани и кровеносные сосуды, приводя к развитию септического шока. Примечательно, что патогенных бактерий в мазках, взятых из ран непосредственно после получения ожога, не обнаруживается. В последующие дни, несмотря на применение стерильных повязок, раны колонизируются бактериями из окружающей (больничной) среды, которые вызывают инфекции, особенно плохо поддающиеся лечению [20, 21]. Период времени между получением ожога и развитием клинических признаков инфицирования РА можно использовать для проведения

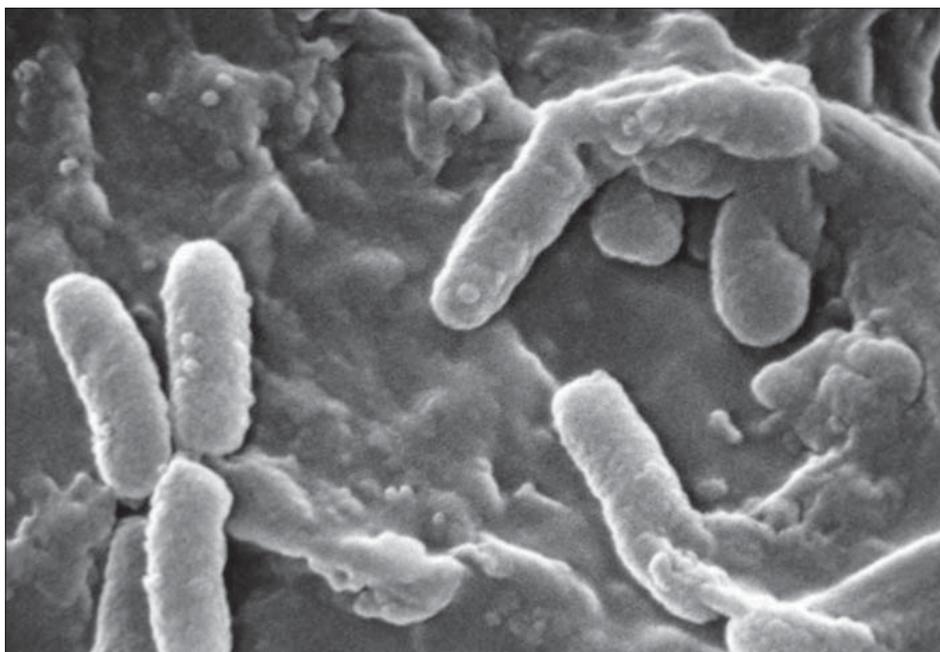
активной иммунизации. Ожоговые раны сопряжены с наиболее высоким риском инфицирования *P. aeruginosa*; эта бактерия чаще всего обнаруживается в инокулятах из ожоговых ран [13, 14, 15]. Инфекции, вызванные этим микроорганизмом, представляют собой серьезную медицинскую проблему ввиду высокой инвазивности этой бактерии, ее устойчивости ко многим группам антибиотиков, а также возможности развития резистентности к впервые применяемым антибиотикам в течение 72 часов, что, как следствие, сопряжено с высоким показателем смертности пациентов [фото 1], [4, 5].

Вакцину Псевдовак рекомендуют к применению в случаях наличия риска развития инфекции и при сепсисе, вызываемых *P. aeruginosa*, при этом особо отмечая пациентов с глубокими обширными ожогами, поскольку у таких лиц, несмотря на применение антибиотиков, отмечается большое количество случаев появления осложнений в виде сепсиса с летальным исходом.

Профилактическая вакцинация ожоговых пациентов способствует приобретению ими активного иммунитета к инфекциям, вызываемым синегнойной палочкой, и существенно снижает риск распространения инфекции по всем органам и тканям организма. В описываемой работе приводится опыт проведения вакцинации ожоговых пациентов, госпитализированных в Отделение терапии ожоговых ран и пластической хирургии Воеводского госпиталя им. Л. Ридигера г. Краков в период с 2005 по 2007 гг. Цель исследования - представить клинические данные, провести анализ исходов терапии, оценить эффективность вакцины по таким показателям, как время заживления раны, число случаев инфицирования, бактериемии, септического шока, в том числе с летальным исходом, вследствие инфицирования синегнойной палочкой, а также исходя из затрат на лечение в обеих группах пациентов, госпитализированных в Отделение госпиталя за указанный выше период времени.

## **МЕТОД**

Терапия ожоговых пациентов представлена комплексом мероприятий, предполагающим проведение многочисленных сложных медицинских вмешательств. Поскольку ожоги представляют собой серьезное повреждение организма, проводимая терапия должна быть, в первую очередь, направлена на борьбу с гиповолемическим шоком и сохранение жизненных функций организма. Нельзя пренебречь необходимостью начала проведения в первый день после получения ожога и профилактической антибактериальной терапии. На следующем этапе лечения наиболее серьезную проблему в контексте ее проведения представляют инфекции и их прогрессирование, которые являются одной из наиболее распространенных причин смертей. Полностью исключить развитие внутрибольничных инфекций и колонизацию раны бактериями сложно даже в особо тщательно соблюдаемых в условиях больницы правил строгой асептики и антисептики.



**Фото 1.** Синегнойная палочка под сканирующим электронным микроскопом (источник *Wikipedia*)

В исследование вошли две группы пациентов:

Первая группа была представлена 125 пациентами, поступившими в Отделение госпиталя в период с начала января 2005 г. по конец февраля 2006 г (см. Таблицу I). Группа состояла из 50 женщин (40%) и 75 мужчин (60%). Возраст пациентов варьировался от 17 до 97 лет. Средний возраст составил 49,3 лет. Средняя площадь ожогового поражения - 20,6% ОППТ. Большинство ожогов были глубокими II/III степени.

Пациенты этой группы проходили профилактическую вакцинацию Псевдоваком. Вакцину использовали как в целях профилактики, так и для лечения имеющихся раневых инфекций. Режим терапии предполагал введение пациентам увеличивающихся доз вакцины с первого дня их поступления в Отделение госпиталя, но не позднее 4-го дня после получения ожога в случаях более поздней госпитализации пациента. Вакцину вводили в количестве пяти доз по схеме, представленной в Таблице II.

**Таб. 1.** Характеристики пациентов обеих групп

	<b>Группа вакцинации</b>	<b>Группа без вакцинации - контрольная</b>
Количество пациентов	125	119
Период лечения	С января 2005 г. по февраль 2006 г.	С марта 2006 г. по февраль 2007 г.
Количество женщин/мужчин	50 (40%) / 75 (60%)	57 (47,9%) / 62 (52,1%)
Возраст (лет)	17 - 97	17 - 84
Средний возраст (лет)	49,3	47,7
Средняя площадь поражения и степень ожогов	20,6 % ОППТ, II/III степень	24,8 % ОППТ, II/III степень

**Таб. 2.** Схема вакцинации

День вакцинации	Номер дозы	Объем дозы
1	I	0,2 мл
4	II	0,4 мл
6	III	0,6 мл
8	IV	0,8 мл
10	V	1,0 мл

Инъекции вводили внутримышечно. Вакцина показывала хорошую переносимость пациентами; развития местных реакций или каких-либо осложнений, связываемых с ее введением, не отмечалось. Псевдовак является поливалентной вакциной, представленной в равных количествах надосадочными жидкостями, содержащими структурные и внеклеточные антигены инактивированных штаммов *P. aeruginosa*. Штаммы, выращенные на синтетической среде, принадлежат к 7 иммунотипам (по классификации Фишера-Девлина-Гнабасика [Fisher, Devlin, Gnabasik]). Благодаря быстрому заживлению ран и хорошему общему состоянию здоровья восемнадцать пациентов были выписаны из Отделения с 3-го по 9-й день госпитализации до завершения вакцинации согласно графику, получив от 2 до 4 доз вакцины. Остальные пациенты этой группы прошли полный курс вакцинации.

Вторая группа (контрольная) была представлена 119 пациентами, госпитализированными в период с начала марта 2006 г. по конец февраля 2007 г. (Таблица I). Группа включала лиц обоих полов: 57 женщин (47,9%) и 62 мужчин (52,1%). Возраст пациентов варьировался от 17 до 84 лет. Средний возраст составил 47,7 лет. Средняя площадь ожогового поражения - 24,8% ОППТ. Как и в первой группе, глубина ожогов была II/III степени. В этой группе пациентов профилактическую вакцинацию не проводили вследствие временной приостановки производства вакцины. Показатели площади ожогового поражения (в процентах) в обеих группах находились в диапазоне значений от 5% до 70% ОППТ, при этом средний показатель составил 22,7% ОППТ, соответствующий обширному ожогу. У каждого пациента при его поступлении в Отделение забирались мазки из раны. Пациенты во время госпитализации находились под постоянным наблюдением с целью обнаружения у них развития инфекции. Появление симптомов инфицирования раны, выделений из раны зеленого цвета, изменение внешнего вида раны, медленное заживление или другие признаки, свидетельствующие о колонизации раны бактериями, являлись рекомендуемыми показаниями для забора мазков из тканей с целью проведения дальнейших исследований [Фото 2].



**Фото 2.** Зеленые выделения из раны, инфицированной *P. aeruginosa*

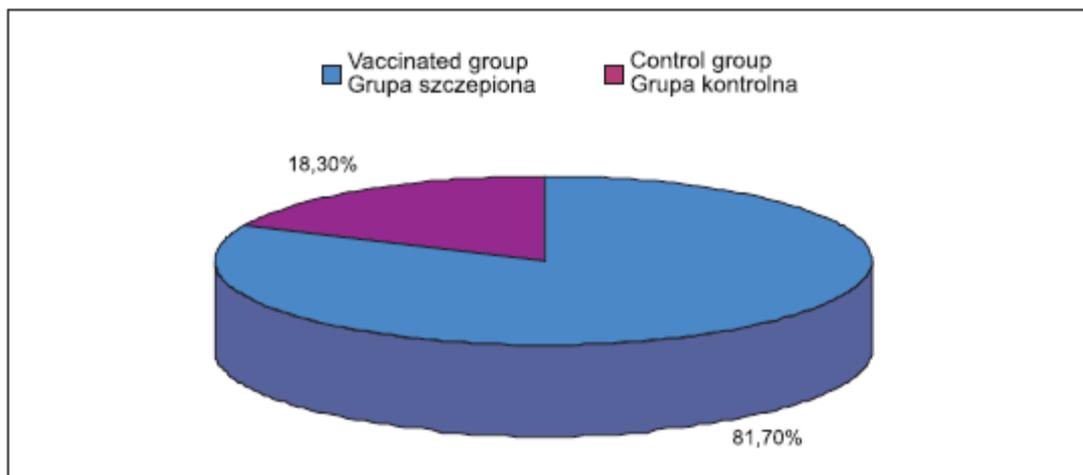
Повышение температуры тела выше 38°C и кожные изменения, указывающие на возможное развитие сепсиса, выступали основанием для забора проб крови с целью проведения их исследования методом посева. Мазки из бронхиального дерева брали в случае развития симптомов со стороны органов дыхания, наличия гнойного или слизисто-гнойного отделяемого из дыхательных путей или при выявлении патологий на рентгеновских снимках грудной клетки (инфильтративных или воспалительных изменений в легких). Ожоговые пациенты получали базовое, консервативное лечение и фармакотерапию. Применялись антисептические биологические повязки и проводилось хирургическое вмешательство (в случае ожогов второго слоя кожи или ожогов на всю толщу кожи - степени IIb и III), предполагающее удаление некротических тканей и закрытие ран перфорированным кожным трансплантатом средней толщины [5, 12].

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В каждой исследуемой группе обнаруживались пациенты с инфекцией, вызванной синегнойной палочкой. В целом в обеих группах пациентов за время исследования было зарегистрировано 197 случаев выявления при посеве этого патогена в различных тканях. В группе вакцинации было выявлено 36 случаев с положительным результатом посева, в контрольной группе – 161 случай. Объединив все случаи с положительным результатом бактериологического посева можно заключить, что 81,7% случаев развития инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, имели место в контрольной группе, а оставшиеся 18,3% – в группе вакцинации (Рис. 1).

Мазки, взятые из ожоговой раны при госпитализации, показывали положительный результат на *P. Aeruginosa* у 7 пациентов из группы вакцинации и 4 пациентов из контрольной группы. У

остальных пациентов раны были инфицированы другими штаммами микроорганизмов или же не обнаруживали при посеве наличия патогенов. В период госпитализации *P. aeruginosa* выделялась методом посева в различных тканях и биологических жидкостях. На графике ниже показана разница между группами пациентов по количеству случаев с положительным результатом посева на синегнойную палочку (Рис. 2).



**Рис. 1.** Сравнение двух исследуемых групп по числу положительных результатов посева на *P. Aeruginosa*

Vaccinated group	Группа вакцинации
Control group	Контрольная группа

Во время профилактической вакцинации сепсис развился только у одного пациента, при этом случаев смертей вследствие инфицирования *P. aeruginosa* зарегистрировано не было. В контрольной группе было отмечено 8 случаев сепсиса, вызванного этой синегнойной палочкой, включая один случай с летальным исходом, непосредственной причиной которого был септический шок. Эффективность антибактериальной профилактики также анализировали с точки зрения длительности лечения и его стоимости. В группе вакцинации длительность пребывания пациентов в стационаре составила в среднем 23 дня, а в контрольной группе – 26 дней. Средняя продолжительность госпитализации для обеих групп – 24,5 дня [Рис. 3]. При сравнении стоимости лечения в обеих группах были получены следующие результаты: в группе вакцинации стоимость лечения составляла 3075,05 единиц, а в контрольной группе – 3242,9 единиц. На графиках ниже наглядно показано соотношение сравниваемых показателей.

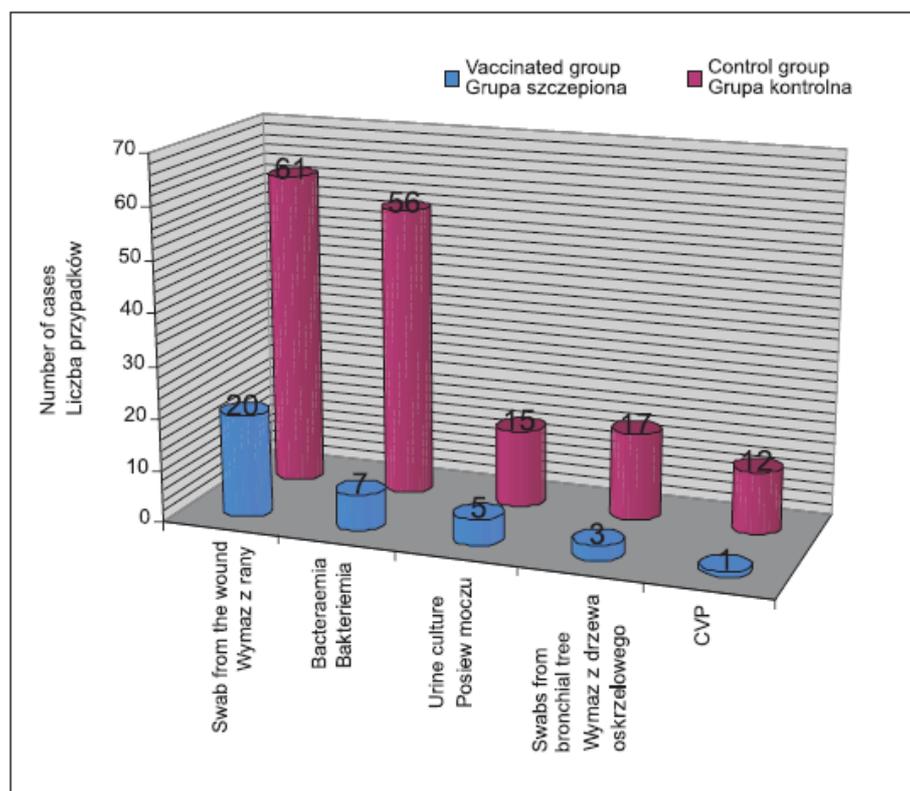
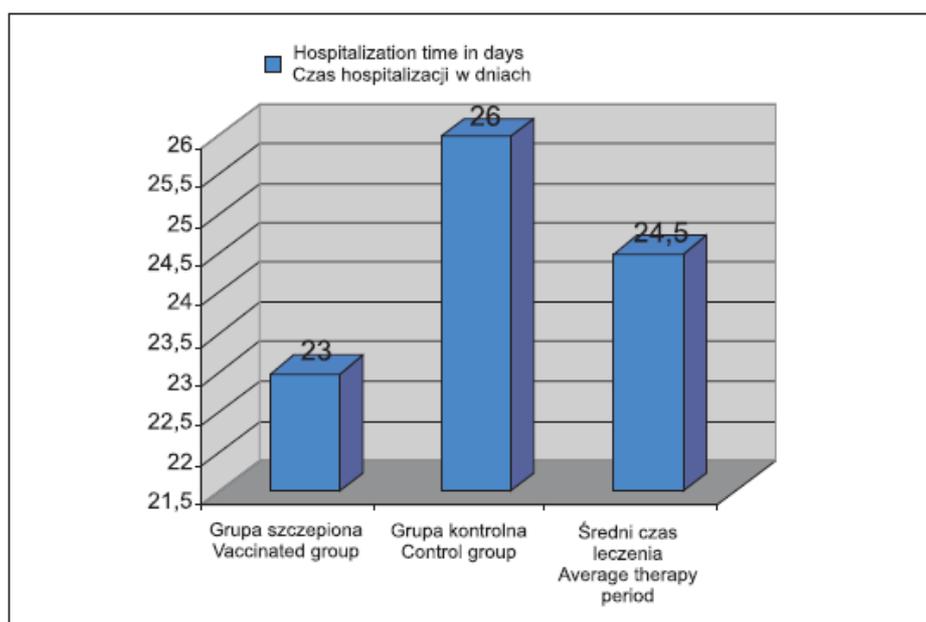


Рис. 2. Сравнение числа случаев выявления *P. aeruginosa* в обеих исследуемых группах

Vaccinated group	Группа вакцинации
Control group	Контрольная группа
Number of cases	Число случаев
Swab from the wound	Мазок из раны
Bacteraemia	Бактериемия
Urine culture	Моча
Swabs from bronchial tree	Мазок из бронхиального дерева
CVP	CVP



**Рис. 3.** Длительность госпитализации в обеих группах

Vaccinated group	Группа вакцинации
Control group	Контрольная группа
Average therapy period	Средняя длительность лечения
Hospitalization time in days	Длительность госпитализации (дни)

### **ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДЫ**

Ожоги представляют собой травмы, значительно снижающие как местный, так и общий иммунитет. Обширные раны и плохое общее состояние ожоговых пациентов способствуют развитию инфекции. Согласно гипотетическому предположению из данных литературы, пациенты с тяжелыми ожогами не способны проявить быстрый адекватный иммунологический ответ на вирулентные штаммы *P. aeruginosa* [1]. Однако данные из клинической практики позволяют заключить, что пациенты, проходящие профилактическую специфическую вакцинацию против РА, обнаруживают меньше случаев развития септического шока, при этом инфекции у таких лиц протекают в легкой форме. Антибактериальная терапия, проводимая на последующих этапах лечения, когда инфекция уже распространилась и обнаруживает наличие резистентных штаммов синегнойной палочки, часто не показывала ожидаемого терапевтического эффекта. Профилактика антибактериальными средствами, проводимая на ранних этапах, т.е. начиная с первого дня получения ожога, приносит значительную пользу, предупреждая развитие обширных инфекций и обеспечивая приобретение активного иммунитета к микроорганизмам при относительно хорошем общем состоянии пациента. Согласно другим авторам, как отечественным, так и зарубежным, на фоне вакцинации отмечается усиление иммунологического ответа организма, обуславливаемое увеличением продукция антител, что, как следствие, существенно ограничивает вероятность развития инфекции [1, 9, 10]. Подводя итог представленным выше результатам исследования и сделанным на их основании выводам можно однозначно заключить об эффективности профилактической терапии против *P. aeruginosa*, проводимой пациентам с тяжелыми ожогами. Профилактика развития у пациентов бактериальной инфекции, а также вакцинация, проводимая при активной инфекции, обеспечивают хорошую защиту и быстрое снижение количества бактерий в ожоговой ране. Вакцинация против *P. aeruginosa* ускоряет заживление ран, сокращает время пребывания пациента в стационаре, снижает затраты, связываемые с его лечением, и, что наиболее важно, уменьшает риск развития септического шока посредством существенного сокращения числа случаев бактериемии, сепсиса и летальных исходов [1, 9, 10, 15, 16, 18, 19]. В первой исследуемой группе пациентов случаев смертей вследствие септического шока, вызванного *P. aeruginosa*, зарегистрировано не было. Поливалентная вакцина против синегнойной палочки характеризуется безопасностью и хорошей переносимостью пациентами. За время госпитализации в контрольной группе пациентов отмечалось существенное повышение числа случаев распространения инфекции, вызываемой *P. aeruginosa*. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности проведения профилактической вакцинации, в особенности у пациентов с

тяжелыми ожогами. Профилактика антибактериальными средствами сокращает время заживления ран, что оказывает непосредственное влияние на длительность пребывания пациента в стационаре. В группе пациентов, получавших профилактическую терапию, также отмечалось сокращение затрат, связываемых с их лечением. Учитывая, что результаты этого исследования, согласуются с данными, полученными на базе других центров, как отечественных, так и зарубежных, можно заключить, что профилактическую вакцинацию следует проводить на регулярной основе, в особенности у пациентов с обширными ожоговыми ранами [2, 5, 6, 8, 11, 22, 23, 24].

## Список литературы

1. Alexander JW, Fischer MW (1974) Immunization against *Pseudomonas* in infection after thermal injury. *The journal of infectious diseases*. Vol. 130
2. Baumann U, Mansouri E, von Specht BU (2004) Recombinant OprF-OprI as a vaccine against *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Vaccine* Feb 17;22(7):840-7.
3. Bukowska D, Serafińska D, Rudowski W, et al. (1989) Results of using polyvalent *Pseudomonas aeruginosa* vaccine in children with burns by various medical centers. *Pol Tyg Lek*. Oct 23-Nov 6;44(43-45):924-7
4. Bielecki P, Glik J, Kawecki M, Martins Dos Santos VA (2008) Towards understanding *Pseudomonas aeruginosa* burn wound infections by profiling gene expression. *Biotechnol Lett*. 30; 777-790
5. Estahbanati HK, Kashani PP, Ghanaatpisheh F (2002). Frequency of *Pseudomonas aeruginosa* serotypes in burn wound infections and their resistance to antibiotics. *Burns* 2002 Jun;28(4):340-8
6. Guilbaud J, Dhennin C, Carsin H (1984) Role of *Pseudomonas aeruginosa* in infection in burn patients. *Presse Med*. Mar 29;13(13):825-9
7. Grzybowski J, Iwińska A, Patzer J, Trafny E, Dzierżanowska D, Sakiem S (1990) Wpływ uodpornienia szczepionką Pseudovac na aktywność przeciwciał dla lipopolisacharydów i egzotoksyny A *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z oparzeniami. *Terapia i leki XVIII/XL/12*
8. Holder IA, Neely AN, Frank DW (2001) PcrV immunization enhances survival of burned *Pseudomonas aeruginosa*-infected mice. *Infect Immun* Sep;69(9):5908-10
9. Jones RJ, Roe EA (1980) Controlled trial of pseudomonas immunoglobulin and vaccine in burn patients. *The Lancet* 13
10. Jones RJ, Roe EA, Gupta JL (1979) Controlled trial of a poly-valent pseudomonas vaccine in burns. *The Lancet* 10
11. Kruczałowa M, Przewdziecka M (1985) Zastosowanie szczepionki Pseudovac. *Terapia i leki*. XIII/XXXV/5-6
12. Mansouri E, Blome-Eberwein S, Gabelsberger J, Germann G, von Specht BU (2003) Clinical study to assess the immunogenicity and safety of a recombinant *Pseudomonas aeruginosa* OprF-OprI vaccine in burn patients. *FEMS Immunol Med Microbiol*. Jul 15;37(2-3):161-6.
13. McManus AT, Mason AD, Jr, McManus WF, Pruitt BA, Jr (1985) Twenty-five year review of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in a burn center. *Eur J Clin Microbiol* 4(2):219-23
14. Mousa HA (1997) Aerobic, anaerobic and fungal burn wound infections. *J Hosp Infect* 37(4):317-23
15. Nasiłowski W, Ziętkiewicz W, Brudzyńska Carewicz S, Bukowska D, Serafińska D, Kudowski W (1981) W Zastosowanie wieloważonej szczepionki przeciwko pałeczce ropy błękitnej w rozległych oparzeniach. *Polski Tygodnik Lekarski*. T. XXXVI. Nr. 32
16. Nasiłowski W, Ziętkiewicz W, Brudzyńska Carewicz S, Bukowska D, Serafińska D, Kudowski W (1984) Zastosowanie wielo- ważonej szczepionki przeciwko pałeczce ropy błękitnej u chorych ciężko oparzonych. *Polski Tygodnik Lekarski* T. XXXIX. Nr. 17
17. Pruitt BA, Jr, Colonel MC, McManus AT (1984) Opportunistic infections in severely burned patients. *Am J Med* 30:146,54
18. Sakiel S, Schiller B, Buchowicz I, Kotkowska Otomanek E (1983) Anti-*Pseudomonas* III. immunoglobulin preliminary clinical evaluation. *Archivum immunologiae et therapoiae experimentalis* 31,517
19. Sakiel S, Schiller B, Buchowicz I, Łyskowska E, Tomanek E, Kruczałowa M, Przewodziecka M (1984) Anti-*Pseudomonas* immunoglobulin IV. Combined Anti-*Pseudomonas* immunoglobulin and *Pseudomonas* vaccine immunotherapy of burned patients – clinical investigations. *Archivum immunologiae et therapoiae experimentalis* 32, 523
20. Serafińska D, Bukowska D, Nasiłowski W, Ziętkiewicz W (1976) Epidemiologia zakażeń pałeczką ropy błękitnej w Oddziale Leczenia Oparzeń Instytutu Hematologii. *Polski Tygodnik Lekarski*. T. XXXI, Nr 44.
21. Serafińska D, Bukowska D, Sokołowska K, Nasiłowski W, Ziętkiewicz W (1978) Badania wstępne nad przygotowaniem szczepionki przeciwko pałeczce ropy błękitnej dla chorych oparzonych. *Polski Tygodnik Lekarski*. T. XXXIII, Nr 39
22. Wassermann D, Schlotterer M, Paul P, Rieu M (1979) Systematic utilization of an antipseudomonas *aeruginosa* vaccine in a severe burn unit. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 13(1):81-4
23. Zellner PR, Zwissler O, Metzger E. (1975) Is an active immunization against pseudomonas *aeruginosa* in burns justifiable? *Chirurg*. Oct;46(10):462-66
24. Ziętkiewicz W, Brudzyńska Carewicz S, Bukowska D, et al. (1986) Wyniki stosowania wieloważonej szczepionki przeciw pałeczce ropy błękitnej u chorych oparzonych w różnych ośrodkach leczniczych kraju. *Polski Tygodnik Lekarski* T. XLI.Nr.49