

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВАКЦИНЫ «ПСЕВДОВАК» В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПАНКРЕОНЕКРОЗОМ, ИНФИЦИРОВАННЫМ PSEUDOMONAS AERUGINOSA, УСТОЙЧИВОЙ К АМИКАЦИНУ

Шариков Б.А.¹, Грекова Н.М.¹, Шишменцев Н.Б.², Лебедева Ю.В.¹

¹ ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, e-mail: kanc@chelsma.ru;

² НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Челябинск ОАО «РЖД», Челябинск, e-mail: dkbsecr@dkb74.ru

Проведен анализ результатов применения вакцины «Псевдовак» в клинической практике при лечении больных с доказанной амикацин-резистентной синегнойной инфекцией, оперированных по поводу инфицированного панкреатонекроза. Применение вакцины «Псевдовак» в сочетании с Полимиксином В у больных с амикацин-резистентной синегнойной инфекцией приводит к полной элиминации инфекционного агента на 10-е сутки у 70% пациентов, на 13-е сутки – у 100%, в то время как у всех пациентов группы сравнения, получавших только Полимиксин В, к 13-м суткам выявлялись диагностически значимые титры амикацин-резистентной *Pseudomonas aeruginosa*. Использование вакцины «Псевдовак» способствует снижению расходов на лечение пациента за счет снижения затрат на антибактериальные препараты, экономический эффект на одного пациента составил 10358 руб.

Ключевые слова: вакцина «Псевдовак», амикацин-резистентная синегнойная инфекция, *Pseudomonas aeruginosa*.

EXPERIENCE OF VACCINES "PSEUDOVAC" IN TREATING PATIENTS WITH PANCREATIC NECROSIS, INFECTED PSEUDOMONAS AERUGINOSA, RESISTANCE TO AMIKACIN

Sharikov B.A.¹, Grekova N.M.¹, Shishmentsev N.B.², Lebedeva J.V.¹

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, e-mail: kanc@chelsma.ru;

² Road Clinical Hospital, Chelyabinsk, e-mail: dkbsecr@dkb74.ru

We have done the analysis of the results of applying «Pseudovac» vaccines in clinical practice for the treatment of patients with *Pseudomonas Aeruginosa* infection and infected pancreonecrosis. «Pseudovac» vaccine in combination with polymyxin B in patients with amikacin - resistant *Pseudomonas Aeruginosa* infection leads to complete elimination of an infectious agent for 10 days in 70% of patients at 13 days - at 100%, while all patients comparison group, Polymyxin B received only to 13 days revealed diagnostically significant titers of amikacin-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. "Pseudovac" vaccine helps to reduce the cost of treatment of the patient by reducing the cost of antibiotics, the economic effect per patient amounted to 10358 rubles.

Keywords: «Pseudovac» vaccine, amikacin - resistant *Pseudomonas* infection, *Pseudomonas aeruginosa*.

Поиск путей повышения эффективности лечения больных с нозокомиальными инфекциями является актуальной проблемой практического здравоохранения. Актуальность проблемы обусловлена сохраняющимися в XXI веке частотой и тяжестью течения инфекций, трудностями ранней диагностики, негативными последствиями для здоровья пациентов. Ввиду повсеместной распространенности нозокомиальных инфекций профилактика и повышение эффективности лечения носят глобальный характер [5]. Так, по данным статистики, ежегодно в Российской Федерации от нозокомиальных инфекций страдает 2-2,5 млн человек [5]. По различным оценкам, нозокомиальными инфекциями поражены 5-10% пациентов стационаров [2; 5]. Нозокомиальные инфекции являются второй по частоте причиной всех неблагоприятных последствий госпитализации [5]. Удельный вес хирургических больных в общей структуре нозокомиальных инфекций достигает 85% в

масштабах страны [5]. Четвертая часть случаев внутрибольничного инфицирования происходит в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [5]. Практическая медицинская деятельность свидетельствует об увеличении сроков лечения пациентов с нозокомиальными инфекциями в 2,5 раза по сравнению с аналогичными пациентами без признаков инфекции [5]. Таким образом, выписка из стационара пациентов с нозокомиальными инфекциями задерживается в среднем на 10 дней, что влечет к увеличению стоимости лечения [5]. Помимо этого, внутрибольничное инфицирование приводит к потере репутации лечебного учреждения, что трудно оценить в финансовом выражении [5].

Одним из наиболее частых возбудителей нозокомиальных инфекций является *Pseudomonas aeruginosa*. Этим микроорганизмом обусловлено 16% случаев нозокомиальных пневмоний, 12% нозокомиальных инфекций мочевыводящих путей, 8% инфекций хирургических ран, 10% случаев инфекций кровотока [5]. В исследовании NPRS, проведенном в России и охватывающем 28 стационаров в 14 городах, показано, что уровень резистентности синегнойной палочки как возбудителя нозокомиальных инфекций в ОРИТ составляет: к меропенему — 3%, к амикацину — 6,3%, к цефтазидиму — 12,2%, к имипенему — 22,9%. Высокий уровень резистентности отмечен к ципрофлоксацину (32,8%) и гентамицину (73,9%) [2].

С целью лечения пациентов с амикацин-резистентной синегнойной инфекцией в НУЗ «ДКБ на ст. Челябинск ОАО «РЖД» на фоне антибактериальной терапии используется вакцина «Псевдовак». Препарат представляет собой комбинированную вакцину 7 иммунотипов, содержащую структурные и внеклеточные антигены инактивированных нагреванием штаммов *Pseudomonas aeruginosa* [3]. Учитывая определенные трудности при выборе оптимального и адекватного режима терапии синегнойной инфекции, а также ввиду характерных множественных механизмов вирулентности и быстрого формирования полирезистентности, в том числе в процессе лечения, проведена оценка эффективности выбранного метода лечения инфицированных больных.

Цель изучения. Оценка результатов внедрения в клиническую практику метода лечения амикацин-резистентной синегнойной инфекции с помощью вакцины «Псевдовак» на фоне антибактериальной терапии у оперированных пациентов с острым тяжелым панкреатитом, инфицированным панкреонекрозом на базе НУЗ «ДКБ на ст. Челябинск ОАО «РЖД».

Пациенты и методы исследования. Изучены медицинские карты стационарных больных НУЗ «ДКБ на ст. Челябинск ОАО «РЖД», проходивших лечение в ОРИТ в период с 01 января 2012 года по 31 декабря 2015 года. Отобраны 22 истории болезни пациентов с

клиническим диагнозом: острый тяжелый панкреатит, инфицированный панкреонекроз, и сформированы группы – исследования и сравнения.

Критерии включения: оперированные пациенты с диагнозом острый тяжелый панкреатит, инфицированный панкреонекроз, у которых при бактериологическом исследовании отделяемого операционной раны выявлялась *Pseudomonas aeruginosa* в диагностическом титре 10^5 и более. Точкой включения больных в группу исследования являлось обнаружение в результатах бактериологических исследований амикацин-резистентной синегнойной палочки, чувствительной к полимиксину В.

Критерии исключения: легкая форма острого панкреатита - 12 пациентов, больные острым тяжелым панкреатитом, умершие в раннюю фазу заболевания - 1 пациент, пациенты с неинфицированным панкреатогенным инфильтратом, которые не были оперированы – 3 пациента.

В группу исследования включены 12 пациентов, у которых в ранах выявлена амикацин-резистентная синегнойная палочка в диагностическом титре 10^5 и более. Данным больным с целью лечения вводилась вакцина «Псевдовак» на фоне антибактериальной терапии.

Группу сравнения составили 10 пациентов, у которых также выявлена амикацин-резистентная синегнойная инфекция в диагностическом титре 10^5 и более, но их лечение осуществлялось с использованием антибактериальной терапии без применения вакцины «Псевдовак».

В качестве препарата антибактериальной терапии в обеих группах использовался Полимиксин В, который вводился внутривенно, с интервалом 12 часов, в суточной дозировке 2 мг/кг, но не более 150 мг. Вакцина «Псевдовак» вводилась пациентам группы исследования внутримышечно по следующей схеме, рекомендованной производителем: день 1-й – 0,2 мл, день 4-й – 0,4 мл, день 6-й – 0,6 мл, день 8-й – 0,8 мл, день 10-й – 1,0 мл. Начало введения соответствовало дню обнаружения в результатах бактериологических исследований *Pseudomonas aeruginosa* в диагностически значимом титре 10^5 и более.

Среди 12 больных группы исследования у 7 пациентов в связи с выявлением гнойного оментобурсита выполнялась верхнесрединная лапаротомия, вскрытие, дренирование, тампонирование сальниковой сумки. У 5 пациентов с гнойным оментобурситом и левосторонней забрюшинной флегмоной проведена верхнесрединная лапаротомия, вскрытие, дренирование, тампонирование сальниковой сумки и вскрытие, дренирование и тампонирование левосторонней забрюшинной флегмоны.

Среди 10 пациентов группы сравнения у 6 пациентов с гнойным оментобурситом выполнялась верхнесрединная лапаротомия, вскрытие, дренирование, тампонирование

сальниковой сумки. У 4 пациентов с гнойным оментобурситом и левосторонней забрюшинной флегмоной проведена верхнесрединная лапаротомия, вскрытие, дренирование, тампонирование сальниковой сумки и вскрытие, дренирование и тампонирование левосторонней забрюшинной флегмоны. В дальнейшем пациентам обеих групп производились этапные санации.

Во всех случаях операционные раны не ушивались, были сформированы на швах – держалках, тампонирование выполнялось при помощи перчаточно-марлевых тампонов.

Возрастной диапазон пациентов составил от 34 до 65 лет. В группе исследования пациентов в возрасте от 34 до 40 лет, от 40 до 55 лет, от 55 до 65 лет насчитывается по 4 человека, что составило 33,3% от общего количества пациентов данной группы. Группа сравнения включает пациентов в возрасте от 34 до 40 лет – 3 человека, от 40 до 55 лет - 6 человек, от 55 до 65 лет – 1 человек. Доля пациентов возрастных категорий, входящих в группу сравнения, от общего количества пациентов указанной группы составила 30, 60 и 10% соответственно. Средний возраст пациентов группы исследования - 47,5 года (стандартное отклонение – 9,69), группы сравнения – 45,4 года (стандартное отклонение – 8,14). Таким образом, возрастные категории и средней возраст пациентов двух групп позволяют объективно осуществлять сравнительный анализ действия лекарственного препарата с учетом возрастных изменений фармакокинетики.

При сравнении половой принадлежности больных в сформированных группах установлено преобладание пациентов мужского пола: в группе исследования – 10 человек, в группе сравнения – 7 человек.

В группах оценивались степень тяжести состояния больных по шкалам Ranson, Apache II, а также нарушения функций дыхательной, сердечно-сосудистой и выделительной систем пациентов с помощью модифицированной шкалы Marshall.

Средний балл тяжести состояния пациентов группы исследования по шкале Apache II составил 10,5 балла, группы сравнения – 10,8 балла. По шкале Ranson среднее значение тяжести состояния пациентов в обеих группах составило 6 баллов. Согласно шкале Marshall выявлено наличие органной дисфункции сердечно-сосудистой системы у 8 пациентов группы исследования и у 6 пациентов группы сравнения, по 4 случая в каждой группе пациентов отмечается органная дисфункция дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Эти данные свидетельствуют об отсутствии значимых различий между группами в отношении степени тяжести основного заболевания, что позволяет обеспечить объективный подход в оценке результатов применения вакцины «Псевдовак».

С целью изучения микробной флоры во время каждого хирургического вмешательства (первичной операции и этапных санаций) взятие материала для

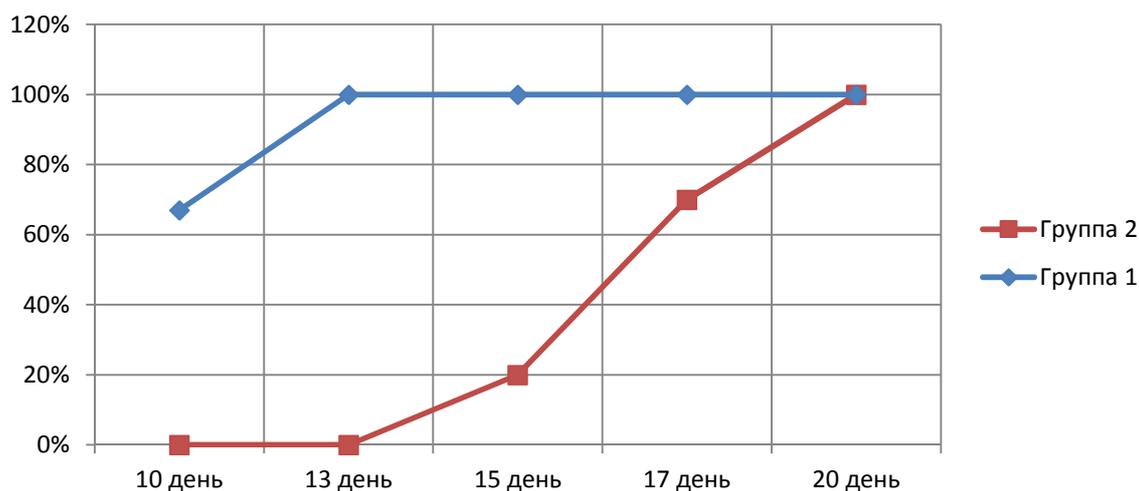
бактериологического исследования производилось после вскрытия гнойно-некротических полостей и эвакуации гноя. Оценка результатов выполнялась со дня обнаружения *Pseudomonas aeruginosa* в диагностически значимом титре 10^5 и более. Таким образом, первый посев – в день обнаружения в бактериологическом посеве амикацин-резистентной синегнойной палочки, второй посев – на 10-й день, третий посев – на 13-й день, четвертый посев – на 15-й день, пятый посев – на 17-й день, шестой посев – на 20-й день в послеоперационном периоде.

Бактериологическое исследование проводилось с использованием сред обогащения: «Питательная среда № 8 ГРМ» (состав: панкреатический гидролизат рыбной муки с калием фосфорнокислым 2-зам., панкреатический гидролизат казеина, экстракт пекарных дрожжей, натрий хлористый, глюкоза, рН $7,3\pm 0,2$), «Питательная среда № 9 ГРМ» (состав: панкреатический гидролизат рыбной муки, калий сернокислый, магний хлористый, экстракт пекарных дрожжей, агар, рН $7,4\pm 0,2$). Производитель сред: ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии».

Статистическая обработка данных производилась с помощью программного обеспечения StatSoft Statistica 10.0, Microsoft Office Excel 2007.

Результаты. В группе исследования с начала применения Полимиксина В и вакцины «Псевдовак», по данным бактериологических исследований, установлено отсутствие роста синегнойной инфекции на диагностических средах в сроки до 10 дней у 8 пациентов и до 13 дней у 100% больных. Это позволяет сделать вывод об эффективности применения вакцины «Псевдовак» для эрадикации синегнойной инфекции, чувствительной исключительно к Полимиксину В.

По результатам данных бактериологических посевов из операционных ран пациентов группы сравнения с начала применения Полимиксина В без применения вакцины «Псевдовак» выявлялись диагностически значимые титры амикацин-резистентной *Pseudomonas aeruginosa* 10^5 и более в срок до 13 дней у всех пациентов. Отрицательные результаты бактериологических посевов были зафиксированы на 15-й день у двух пациентов (20% пациентов), на 17-й день у семи больных (70% пациентов), на 20-й день у десяти наблюдаемых – 100% пациентов (рисунок).



Сроки элиминации микрофлоры

Учитывая неоднократное выявление синегнойной инфекции в течение срока лечения, у пациентов возникала необходимость коррекции дозы Полимиксина В, как следствие, увеличивались продолжительность антибактериальной терапии и стоимость лечения. Анализ суммарной стоимости использованных курсовых доз Полимиксина В и вакцины «Псевдовак» отражен в таблице.

	Полимиксин В + Pseudovac (N=12)	Полимиксин В (N=10)	Экономический эффект
Количество доз Полимиксина В на пациента	16	34	
Сумма затрат на антибактериальные препараты, руб.	14096	29954	15858
Сумма затрат на вакцину «Псевдовак», руб.	5500	-	-5500
Общая сумма затрат на элиминацию возбудителя, руб.	19596	29954	10358

Обсуждение. Мы оценили эффективность вакцины «Псевдовак» для эрадикации *Pseudomonas aeruginosa* в раневом отделяемом у оперированных пациентов с инфицированным панкреонекрозом.

Анализ результатов бактериологических посевов после применения вакцины свидетельствует об элиминации синегнойной палочки у всех пациентов группы исследования, достигнутой в сроки до 13 дней после начала введения вакцины. У пациентов группы сравнения, не получавших вакцину «Псевдовак», рост микроорганизмов наблюдался в течение 20 дней в условиях применения Полимиксина В, что привело к увеличению затрат, связанных со стоимостью данного препарата.

Таким образом, полученные результаты позволяют заключить, что вакцинация, проводимая с целью лечения амикацин-резистентной синегнойной инфекции, обеспечивает быструю элиминацию возбудителя и, как следствие, снижает затраты, связанные со стоимостью Полимиксина В.

Выводы:

1. Применение вакцины «Псевдовак» в сочетании с Полимиксином В у больных с амикацин-резистентной синегнойной инфекцией приводит к уменьшению сроков элиминации инфекционного агента.
2. Использование вакцины «Псевдовак» способствует снижению экономических затрат на лечение пациента.

Список литературы

1. Бухвалов А.Г., Лебедева Ю.В., Грекова Н.М., Бордуновский В.Н. Возможности снижения числа послеоперационных осложнений и летальных исходов при гнойно-деструктивных осложнениях небилиарного острого тяжелого панкреатита // *Фундаментальные исследования*. – 2015. - № 1 (1). – С. 41–45.
2. Илюкевич Г.В. Синегнойная инфекция: в новый век со старой проблемой // *Медицинские новости*. – 2014. - № 12.
3. Информационный проект АО Мединторг: Псевдовак - поливалентная вакцина для профилактики и терапии синегнойной инфекции. 2012 г. [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://pseudovac.ru/structure>.
4. Харченко Л.А. Синегнойная палочка: современные реальности антибактериальной терапии // *Медицина неотложных состояний*. – 2015. - № 1 (64). – С. 164-168.
5. Эпидемиология и профилактика синегнойной инфекции: федеральные клинические (методические) рекомендации. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2014. – 82 с.