

2. Новикова, И. А. Показатели клеточного иммунитета и их изменение под влиянием растворимых продуктов *S. aureus* у больных гнойно-воспалительными заболеваниями / И. А. Новикова, Е. С. Головкин, В. П. Булавкин // Проблемы здоровья и экологии. — 2008. — № 1. — С. 53–58.
3. Zychlinsky, A. NETs: a new strategy for using old weapons / A. Zychlinsky // Trends in Immunology. — 2009. — Vol. 30, № 11. — P. 513–521.
4. Brinkmann, V. Neutrophil extracellular traps kill bacteria / V. Brinkmann // Science. — 2004. — Vol. 303. — P. 1532–1535.
5. Нестерова, И. В. Нейтрофильные экстрацеллюлярные сети: протекция и защита / И. В. Нестерова // Международный журнал по иммунореабилитации. — 2009. — Т. 11, № 1. — С. 25–26.
6. Zychlinsky, A. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps / A. Zychlinsky, K. D. Metzler // The Journal of Cell Biology. — 2010. — Vol. 25. — P. 1–15.
7. Fuchs, T. A. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps / T. A. Fuchs // The Journal of Cell Biology. — 2007. — Vol. 176. — P. 231–241.
8. Долгушин, И. И. Технологии определения и роль нейтрофильных внеклеточных ловушек в антимикробной защите / И. И. Долгушин, Ю. С. Шишкова, А. Ю. Савочкина // Вестник РАМН. — 2010. — № 4. — С. 26–30.
9. Толоян, А. А. Клетки иммунной системы / А. А. Толоян, И. С. Фрейдлин. — СПб.: Наука, 2000. — 231 с.
10. Veldkamp, K. E. Modulation of neutrophil chemokine receptors by *S. aureus* supernate / K. E. Veldkamp, J. M. Heezius, J. Verhoef // Infection and Immunity. — 2000. — Vol. 68, № 10. — P. 5908–5913.
11. Афанасьева, Е. С. Оценка чувствительности CD2 рецепторов лимфоцитов к растворимым продуктам *S. aureus* / Е. С. Афанасьева // Сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы теоретической и практической медицины», посвященной 15-летию образования Гомельского государственного медицинского университета / Гомельский государственный медицинский университет. — Гомель, 2005. — Т. 1. — С. 12–15.
12. Пронин, А. В. Суперантигены — факторы патогенности или стимуляторы иммунитета / А. В. Пронин // Медицинская иммунология. — 2005. — Т. 7, № 5–6. — С. 453–460.

Поступила 30.09.2011

УДК 616-03:616-035.2

РАСПАД БЕТА-ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ НАТИВНОЙ СЫВОРОТКИ КРОВИ И ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА

И. В. Жильцов, Д. В. Моисеев, В. М. Семенов, С. К. Егоров

Витебский государственный медицинский университет

Настоящая работа посвящена актуальной проблеме исследования влияния факторов сыворотки крови человека на бета-лактамы. Показано, что гидролиз четырех антибиотиков бета-лактаманного ряда (бензилпенициллина, цефалексина, азтреонама и имипенема) под воздействием человеческого сывороточного альбумина (ЧСА) статистически значимо ускоряется, что обуславливает дополнительный распад 2,3 % азтреонама, 7,5 % бензилпенициллина, 10,8 % цефалексина и 11,9% имипенема к шестому часу инкубации при 37 °С. При этом вид кинетических кривых распада бензилпенициллина, цефалексина и имипенема под воздействием ЧСА типичен для ферментативных реакций первого порядка, а азтреонама — нулевого порядка. Повышение температуры инкубации с 37 до 39 °С приводит к ускорению катализируемого альбумином распада имипенема в среднем на 14 %, а цефалексина — на 15,7 %. Бета-лактамные антибиотики, не разрушающиеся под воздействием ЧСА, не разрушаются и цельной сывороткой крови. По отношению к бета-лактаманым антибиотикам, разрушаемым ЧСА, нативная сыворотка крови может проявлять существенно более высокую (разница может превышать 30 %) бета-лактамазную активность, чем очищенные препараты альбумина любого происхождения в нормальной для человеческой крови концентрации. Таким образом, сыворотка крови может разрушать некоторые бета-лактаманые препараты, широко используемые в практике здравоохранения.

Ключевые слова: бета-лактаманые антибиотики, человеческий сывороточный альбумин, сыворотка крови, бета-лактамазная активность, высокоэффективная жидкостная хроматография.

DECAY OF BETA-LACTAM ANTIBIOTICS UNDER THE IMPACT OF NATIVE BLOOD SERUM AND HUMAN SERUM ALBUMIN

I. V. Zhylytsov, D. V. Moiseyev, V. M. Semionov, S. K. Yegorov

Vitebsk State Medical University

The present work is dedicated to the important problem of the impact which the factors of human blood serum exert on beta-lactams. It has been shown that human serum albumin (HSA) accelerates hydrolysis of four beta-lactams (namely, benzylpenicillin (BP), cefalexin, aztreonam and imipenem). This acceleration becomes more statistically intensive and stipulates the additional decay of 7,5 per cent BP, 10,8 per cent cefalexin, 2,3 per cent aztreonam and 11,9 per cent imipenem by the sixth hour of incubation at a temperature of 37 °C. Meanwhile, the state of the kinetic curves of BP, cefalexin and imipenem after their decay caused by human blood serum is typical for the first-order enzymatic reactions, and aztreonam — for zero order. The increase of the incubation temperature from 37 to 39 °C leads to the fourteen-percent accelerated decay of albumin-catalyzed imipenem, and that of cefalexin — by 15,7 %. The beta-lactam antibiotics that are not destroyed by HSA cannot be degraded by the whole blood serum. If a beta-lactam antibiotic is capable of being hydrolyzed by HSA, native blood serum may show much higher beta-lactamase activity (above 30 % of additional decay for BP) than any purified HSA preparations of any origin in concentrations that are normal for human blood serum. Thus, human blood serum can destroy some beta-lactam antibiotics that are widely used in health care, which presents a definite clinical importance.

Key words: beta-lactam antibiotics, human serum albumin, native blood serum, beta-lactamase activity, HPLC.

Введение

Феномен собственной бета-лактамазной активности человеческой крови известен достаточно давно. Так, было показано, что аналоги карбапенемов разрушаются альбуминами человеческой крови [1]. В 1972 г. группа исследователей компании Glaxo Research Ltd, изучая свойства синтезированного ими антибиотика нитроцефина, описала значимый распад бета-лактамной связи последнего под воздействием, в числе прочего, сыворотки человеческой крови, причем было показано, что данное ее свойство опосредуется в первую очередь альбуминовой фракцией [2]. Тем не менее углубленное исследование данного феномена на тот момент не производилось, реакция была сочтена неспецифической, и обнаруженное явление было забыто на много лет. В 1994 г. научный коллектив во главе с В. Nerli повторно описал феномен интенсивного распада нитроцефина под воздействием человеческого сывороточного альбумина (ЧСА) [3, 4]. Попытка выявить распад некоторых других антибиотиков цефалоспоринового ряда под воздействием ЧСА не увенчалась успехом, и в результате феномен необычно высокой собственной бета-лактамазной активности человеческой крови остался незамеченным научным сообществом. В 2007 г. явление необычно интенсивного распада нитроцефина под воздействием сыворотки человеческой крови было независимо от других исследователей обнаружено нашим научным коллективом [5].

Ранее мы убедительно доказали, что бета-лактамазная активность — неотъемлемое свойство человеческой крови, и она на 86–100 % обусловлена ее альбуминовой фракцией. Помимо ЧСА, большинство белковых фракций крови обладает незначительной бета-лактамазной активностью, составляющей приблизительно 9,6 % от общей сывороточной. В частности, поликлональные IgG также обладают собственной бета-лактамазной активностью, но их вклад в общую сывороточную активность не превышает 10–15 %. Нами был описан ряд особенностей сывороточной бета-лактамазной активности, в частности, оптимум pH, зависимость скорости реакции от температуры и ионной силы раствора, была изучена кинетика реакции распада нитроцефина, катализируемого ЧСА. Было также установлено, что наличие бета-лактамазной активности ЧСА критически зависит от сохранности третичной структуры последнего и в то же время не зависит от присутствия кофакторов. Мы доказали наличие в составе молекулы альбумина активного центра, ответственного за связывание бета-лактамных антибиотиков и разрушение нитроцефина, смоделировали его трехмерную структуру и аминокислотный состав, а также реконструировали ме-

ханизм катализа [6, 7]. Тем не менее остается открытым вопрос: может ли ЧСА катализировать гидролиз бета-лактамной связи каких-либо антибиотиков, кроме нитроцефина? Согласно имеющимся публикациям, такую возможность нельзя исключить [1], но конкретных данных о характере воздействия ЧСА на антибиотика бета-лактамного ряда нет до сих пор.

Цель исследования

Изучение взаимодействия ЧСА с наиболее широко применяемыми в клинической практике антибиотиками бета-лактамного ряда.

Материалы и методы

Определялась бета-лактамазная активность препарата ЧСА, очищенного спиртовой седиментацией по Кону [8] на Витебской областной станции переливания крови. Рабочая (в пробе) концентрация альбумина составляла 50 мг/мл.

Для исследования взаимодействия антибиотиков бета-лактамного ряда с сывороткой крови и ЧСА мы использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ). Данный метод не позволяет непосредственно регистрировать факт распада бета-лактамной связи антибиотика, фиксируя лишь убыль количества анализируемого вещества, но существуют способы обойти данное ограничение. Для выполнения ВЭЖХ-анализа использовался жидкостный хроматограф Agilent 1100 с фотодиодметрическим детектором G1315B и системой автоматического ввода пробы (автосэмплером). Разделение производилось на хроматографической колонке Zorbax Eclipse XDB-C18 150×4,6 мм (размер частиц сорбента — 5 µm). В качестве подвижной фазы (элюента) применялась смесь ацетонитрила (пр-во Sigma) и 0,01 М КН₂РО₄ (pH 3,0), температура колонки составляла 30 °С, давление в системе — 150–170 бар. Соотношение ацетонитрила и буферного раствора подбиралось таким образом, чтобы общее время одного анализа не превышало 15 минут, а время удерживания антибиотика составляло не менее 5 минут.

Для эксперимента было использовано 13 антибиотиков бета-лактамного ряда, все — химически чистые субстанции, произведенные Sigma либо Vetranal: азтреонам (CAS 78110–38–0), амоксициллин (CAS 26787–78–0), ампициллин (CAS 69–52–3), бензилпенициллин (CAS 69–57–8), имипенем (CAS 74431–23–5), пиперациллин (CAS 59703–84–3), цефалексин (CAS 15686–71–2), цефокситин (33564–30–6), цефоперазон (CAS 113826–44–1), цефотаксим (CAS 64485–93–4), цефтазидим (MDL MFCD 00153936), цефтриаксон (CAS 104376–79–6), цефепим (CAS 88040–23–7). Соотношение концентраций антибиотиков и ЧСА (во всех случаях 1 моль/л) составляло 1:1.

В качестве контрольных проб использовались рабочие растворы антибиотиков, разве-

денные в 2 раза 0,1 М ФБР, рН 7,4. Контрольные и опытные пробы инкубировались при 37 °С в течение 3240 минут, причем содержание исследуемых антибиотиков в них замерялось перед началом инкубации, затем — каждые 15 минут в течение первого часа инкубации, затем — каждые 30 минут в течение 2 часа инкубации, затем — каждый час до 6 часов инкубации, после чего — на 1440, 1800, 2940 и 3240 минутах. По результатам замеров вычислялась доля антибиотика (в процентах от количества, исходно внесенного в пробу), содержащаяся в каждой паре проб на момент регистрации хроматограммы, и на основании полученных данных строились кривые убыли антибиотиков. Достоверность различий убыли антибиотиков в парах опытных и контрольных проб определялась при помощи F-теста с использованием программы GraphPad Prism 5.

Перед загрузкой смеси ЧСА с изучаемым антибиотиком на ВЭЖХ-колодку производилась депротенинизация раствора путем добавления метанола (х.ч.) [10].

Согласно полученным нами ранее данным [6, 7], повышение температуры до физиологически допустимых цифр, наблюдаемых у высоколихорадящих больных (39–40 °С), приводит к существенному повышению уровня гидролиза нитроцефина под воздействием ЧСА. Мы предположили, что эта закономерность распространяется не только на данную реакцию, но и на катализируемый ЧСА распад остальных бета-лактамовых препаратов. С целью экспериментальной проверки указанного предположения были приготовлены две серии контрольных и опытных проб одинакового состава; одна серия инкубировалась при 37 °С, вторая — при 39 °С. В качестве субстратов были использованы химически чистые субстанции имипенема и цефалексина. Содержание антибиотиков в пробах определялось при помощи ВЭЖХ; в дальнейшем производилось сравнение количества антибиотиков, выявленного в опытных и контрольных пробах на определенный момент времени. Достоверность различий убыли антибиотиков в парах опытных и контрольных проб определялась с помощью F-теста.

Для доказательства факта распада бета-лактамовой связи бензилпенициллина (БП) в процессе взаимодействия с ЧСА к рабочему раствору БП добавлялось 100 ЕД пенициллиназы (ФС 42–2059–92), затем производилось ВЭЖХ-определение количества БП в пробе непосредственно после внесения пенициллиназы и через 30 минут инкубации при комнатной температуре (22 °С). Время удержания продуктов распада, образовавшихся вследствие воздействия пенициллиназы, в дальнейшем сравнивалось со временем удержания продуктов распада, образовавшихся в результате взаимодействия БП и ЧСА.

Поскольку все вышеописанные эксперименты производились с очищенным препаратом ЧСА, возник вопрос о реальной доле вклада остальных белковых фракций сыворотки крови в ее суммарную бета-лактамазную активность. Данный вопрос уже поднимался ранее и был решен для реакции гидролиза нитроцефина: вклад глобулиновой фракции (в частности, поликлональных IgG) в суммарное количество разрушаемого нативной сывороткой крови нитроцефина в основном не превышает 10–15 % [6, 7].

Тем не менее ситуация с остальными бета-лактамовыми антибиотиками требует прояснения, поскольку ранее нами было доказано, что и механизм катализа, и кинетика реакции их распада могут существенно отличаться от таковых для нитроцефина. В связи с этим мы провели эксперимент по оценке вклада неальбуминовых фракций сыворотки крови в процесс гидролиза БП и цефтриаксона. Выбор пал на указанные антибиотики, поскольку ранее был строго доказан факт гидролиза бета-лактамовой связи БП под воздействием ЧСА, равно как и полное отсутствие гидролиза цефтриаксона в аналогичных условиях. Оба антибиотика чрезвычайно широко применяются в клинической практике в качестве средств для стартовой антибактериальной терапии и являются типичными представителями своих групп (природные пенициллины и парентеральные цефалоспорины 3-го поколения соответственно). При изучении распада указанных бета-лактамовых антибиотиков под воздействием нативной сыворотки крови использовались 2 образца сыворотки, отличающиеся высокой собственной бета-лактамазной активностью (оба получены от больных с инфильтративным туберкулезом легких). Кроме того, для сравнения с ЧСА спиртовой очистки в данном эксперименте нами был использован препарат ЧСА особо высокой чистоты производства «Sigma».

Результаты и обсуждение

Оказалось, что большая часть изученных антибиотиков (ампициллин, цефоперазон, пиперациллин, цефтазидим, цефтриаксон, цефотаксим и цефокситин) не взаимодействует с ЧСА: кривые их распада с течением времени в опытных (с альбумином) и контрольных (самораспад) пробах оказались практически идентичными, а разница между ними — статистически незначимой. В то же время распад 4 антибиотиков (бензилпенициллина, цефалексина, азтреонама и имипенема) под воздействием ЧСА статистически значимо (во всех случаях $p < 0,0001$) ускорялся по сравнению со спонтанным распадом в контрольных пробах. Примечательно, что и имипенем, и азтреонам разрушаются лишь немногими бета-лактамазами бактерий, в частности, карбапенемазами (имипенем), а также БЛРС из функциональной группы 2be (азтреонам).

Графики убывли концентрации бензилпенициллина, цефалексина и имипенема в опытных пробах имеют экспоненциальный вид. Подобная форма кинетических кривых характерна для реакций 1-го порядка, типичных для истинных ферментов. В случае же азтреонама имеет место реакция нулевого порядка, скорость которой не зависит от концентрации субстрата, поскольку график убывли концентрации данного препарата имеет линейный вид.

По смоделированному нами процессу, к 6 часу с момента введения обсуждаемых антибиотиков в человеческий организм их взаимодействие с ЧСА приводит к гидролизу дополнительных (плюс к уровню самораспада) 2,3 % азтреонама, 7,5 % бензилпенициллина, 10,8 % цефалексина и 11,9 % имипенема. Таким образом, бета-лактамазная активность альбумина может обуславливать распад значимых количеств бета-лактамов препаратов, реально применяемых в клинической практике, тем самым снижая их клиническую эффективность.

Повышение температуры с 37 до 39 °C приводит к ускорению распада имипенема в среднем на 14 % (максимальная разница — 33,3 % наблюдалась к 6 часу инкубации), а цефалексина — в среднем на 15,7 % (данная разница оставалась практически неизменной на протяжении всего срока инкубации). Выявленные различия являлись статистически значимыми (для имипенема $p < 0,0001$, для цефалексина $p = 0,0016$). Напомним, что повышение температуры инкубации с 36 до 39 °C приводит к распаду дополнительных 11,5 % нитроцефина; таким образом, полученные данные хорошо согласуются между собой [6, 7]. Можно сделать вывод, что у лихорадящих больных с температурой тела 39 °C и более распад бета-лактамов антибиотиков под воздействием ЧСА существенно ускоряется, что должно приводить к снижению их клинической эффективности и требует, как минимум, коррекции используемых доз в сторону увеличения.

Добавление 100 ЕД пенициллиназы к рабочему раствору БП с последующей регистрацией хроматограммы показало, что время удержания единственного образующегося при этом продукта распада (2,7 минуты) в точности соответствует времени удержания единственного продукта распада, образующегося при взаимодействии БП с ЧСА (также 2,7 минуты). Таким образом, можно считать доказанным, что при взаимодействии ЧСА и БП происходит гидролиз последнего по бета-лактамовой связи, как и при воздействии пенициллиназ.

Анализ взаимодействия БП и цефтриаксона с нативной сывороткой крови показал, что: 1) цефтриаксон не разрушается под воздействием нативной сыворотки крови (как и под

воздействием ЧСА); 2) нативная сыворотка крови гидролизует БП существенно быстрее по сравнению с ЧСА; в среднем разница в уровнях бета-лактамовой активности сыворотки крови и чистого альбумина составила 12,2 процентных пункта в пользу сыворотки (U-тест Манна-Уитни, $p = 0,0053$). Можно сделать вывод, что нативная сыворотка крови в некоторых случаях демонстрирует бета-лактамовую активность, превышающую активность ЧСА (в нормальной для человеческой крови концентрации) до 32,5 %, то есть фактически на треть. Следует особо отметить, что активность обоих использованных в эксперименте препаратов ЧСА (полученного спиртовой седиментацией по Кону на Витебской областной станции переливания крови и особо высокой очистки пр-ва «Sigma») в отношении БП оказалась абсолютно идентичной. Убыль количества БП в пробах под воздействием нативной сыворотки крови носит экспоненциальный характер с постепенным выходом на плато (как и в случае с обоими препаратами ЧСА). Подобный вид кинетической кривой характерен для реакции первого порядка, типичной для пенициллиназ.

Заключение

1. С помощью современного метода ВЭЖХ доказано, что распад четырех антибиотиков бета-лактамового ряда (бензилпенициллина, цефалексина, азтреонама и имипенема) под воздействием ЧСА статистически значимо ускоряется. Таким образом, бета-лактамовая активность альбумина может обуславливать распад бета-лактамовых антибиотиков, широко применяемых в клинической практике, тем самым снижая их клиническую эффективность.

2. У лихорадящих больных с температурой тела 39 °C и выше распад бета-лактамовых антибиотиков под воздействием ЧСА существенно ускоряется, что приводит к дополнительному снижению их клинической эффективности.

3. Бета-лактамовые антибиотики, не разрушающиеся под воздействием ЧСА, не разрушаются и цельной сывороткой крови. По отношению к бета-лактамовым антибиотикам, разрушаемым ЧСА, нативная сыворотка крови в некоторых случаях может проявлять существенно более высокую бета-лактамовую активность, чем очищенные препараты альбумина любого происхождения в аналогичной концентрации. Данная разница в активности обусловлена вкладом глобулиновых белковых фракций сыворотки крови.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. An investigation of the destruction of the beta-lactam ring of penems by the albumin drug-binding site / H. Bruderlein [et al.] // Can. J. Biochem. — 1981. — Vol. 59, № 10. — P. 857–866.
2. Novel method for detection of b-lactamases by using a chromogenic cephalosporin substrate / H. C. Callaghan [et al.] // Antimicrobial agents and chemotherapy. — 1972. — Vol. 1, № 4. — P. 283–288.

3. Nerli, B. An unknown hydrolase activity of human serum albumin: beta-lactamase activity / B. Nerli, F. García, G. Picó // *Biochem. Mol. Biol. Int.* — 1995. — Vol. 37, № 5. — P. 909–915.
4. Nerli, B. Evidence of human serum albumin beta-lactamase activity / B. Nerli, G. Picó // *Biochem. Mol. Biol. Int.* — 1994. — Vol. 32, № 4. — P. 789–795.
5. Необычно высокий уровень распада антибиотиков бета-лактаманной группы в человеческой плазме и сыворотке крови / И. В. Жильцов [и др.] // *Материалы Евро-Азиатского Конгресса по инфекционным болезням*. — Витебск, 2008. — Т. 1. — С. 85–86.
6. Исследование природы бета-лактамазной активности сыворотки крови человека / И. В. Жильцов [и др.] // *Сб. матер. конф. «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации» (65-я научная сессия сотрудников ВГМУ, 24–25 марта 2010 г.)*. — Витебск, 2010. — С. 189–192.
7. Природа бета-лактамазной активности сыворотки крови / И. В. Жильцов [и др.] // *Материалы Первого конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням // Журнал инфектол.* — 2010. — Т. 2, № 4. — С. 67–68.
8. Способы получения иммуноглобулинов для внутривенного введения и их клиническое применение / Н. П. Сивакова [и др.] // *Трансфузиология*. — 2008. — Т. 9, № 1. — С. 4–12.
9. *Moffat, A. C. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. Third edition / A. C. Moffat, D. Osselton, B. Widdop // Pharmaceutical Press.* — 2005. — 1248 p.
10. *De Abreu, L.R.P. HPLC determination of amoxicillin comparative bioavailability in healthy volunteers after a single dose administration / L.R.P. de Abreu, R.A.M. Ortiz // J. Pharm. Pharmacol. Sci.* — 2003. — Vol. 6, № 2. — P. 223–230.

Поступила 10.10.2011

УДК 616.9:616-092.19: 616-097

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БЕТА-ЛАКТАМАЗНОЙ АКТИВНОСТИ СЫВОРОТКИ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

И. В. Жильцов, И. С. Веремей, В. М. Семенов, И. И. Генералов, С. К. Егоров

Витебский государственный медицинский университет

Исследование посвящено актуальной проблеме ускорения распада бета-лактаманых антибиотиков под воздействием человеческой крови. Показано, что сыворотка крови всех больных и здоровых лиц характеризуется наличием определенного уровня бета-лактамазной активности. Наиболее высокий уровень бета-лактамазной активности отмечался у практически здоровых военнослужащих, наиболее низкий — у больных с бактериальными менингитами. Сывороточная бета-лактамазная активность у молодых и здоровых лиц значимо выше, чем у больных, а у них, в свою очередь, снижается по мере нарастания тяжести течения и продолжительности заболевания, поэтому низкий уровень сывороточной бета-лактамазной активности может служить значимым ($p < 0,001$) независимым прогностическим фактором тяжелого и (или) затяжного течения инфекционных заболеваний. Бета-лактамазная активность сыворотки крови не является ответом организма на воздействие бета-лактаманых антибиотиков. У лиц с тяжелым течением заболевания высокая бета-лактамазная активность сыворотки крови ассоциируется со значительной продолжительностью этиотропной терапии и частой сменой антибиотиков.

Ключевые слова: бета-лактамы, устойчивость к антибиотикам, сыворотка крови, бета-лактамазная активность, инфекционные заболевания.

CLINICAL FEATURES OF BETA-LACTAMASE ACTIVITY OF HUMAN BLOOD SERUM

I. V. Zhyltsov, I. S. Veremey, V. M. Semionov, I. I. Generalov, S. K. Yegorov

Vitebsk State Medical University

The present study is dedicated to the timely problem of the decay acceleration of beta-lactam antibiotics under the impact of human blood. It was shown that blood serum was characterized by a certain level of beta-lactamase activity in all patients and healthy individuals. The highest level of this activity was observed in practically healthy servicemen, and this activity was the lowest in patients with bacterial meningitis. The activity of serum beta-lactamase in young and healthy persons was considerably higher than in the individuals with health troubles; in turn, this activity decreased in the patients alongside with the intensification of the severity and duration of the illness; thus, the low level of serum beta-lactamase activity may serve as a reliable ($p < 0,001$) independent prognostic factor for the severe and/or propagated course of infectious diseases. The beta-lactamase activity of blood serum was not a response of the organism towards the exposure of beta-lactam antibiotics. The high level of serum beta-lactamase activity in the patients with severe illnesses was associated with the considerable duration of etiotropic therapy and frequent replacement of the schemes of antibacterial treatment.

Key words: beta-lactam antibiotics, antibiotic resistance, human blood serum, beta-lactamase activity, infectious diseases.

Введение

Устойчивость бактерий к бета-лактаманым антибиотикам и ингибиторам бета-лактамаз — непрерывно растущая проблема [1]. Вплоть до

настоящего времени данный феномен рассматривался лишь как разновидность приспособительной реакции микроорганизмов. Традиционно не принимается во внимание, что челове-