

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-

ческий организм, со своей стороны, также безразличен к введению антибиотиков. Антибиотики, в том числе бета-лактамы, являются для макроорганизма чужеродными веществами, от которых он стремится освободиться, используя для этого разнообразные механизмы. Так, показано, что у человека отсутствуют ферменты — аналоги бета-лактамаз [2], но гемолизированная кровь может разрушать некоторые цефалоспорины (цефалотин, цефотаксим) посредством деацетиляции 3-ацетоксиметильной группы [3]. Помимо этого, известно, что имипенем разрушается почечными дегидропептидазами; именно поэтому в состав коммерческого препарата имипенема был введен их ингибитор циластатин [4]. Также показано, что отдельные карбапенемы (в частности, 2-метилпенем-3-карбокислотная кислота) разрушаются альбумином человеческой крови, причем ее глобулиновая фракция подобной активностью не обладает [5].

Вообще феномен собственной бета-лактамазной активности человеческой крови известен достаточно давно. Так, в 1972 г. группа исследователей компании Glaxo Research Ltd, изучая свойства недавно синтезированного антибиотика нитроцефина, описала значимый распад бета-лактаманной связи последнего под воздействием, в числе прочего, сыворотки человеческой крови, причем было показано, что данное ее свойство опосредуется в первую очередь альбуминовой фракцией [6]. Тем не менее углубленное исследование данного феномена на тот момент не производилось, реакция была сочтена неспецифической, и обнаруженное явление было надолго забыто. В 1994 г. научный коллектив во главе с В. Nerli повторно описал феномен интенсивного распада нитроцефина под воздействием человеческого сывороточного альбумина (ЧСА) [7, 8]. Попытка выявить распад других антибиотиков цефалоспоринового ряда (в частности, цефтриаксона, цефоперазона и цефсулодина) 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 [9].

Природа собственной бета-лактамазной активности сыворотки крови никогда ранее детально не изучалась: до сих пор неизвестны особенности данной активности, ее механизм, а также возможное клиническое значение. Существует предположение, что бета-лактамазная активность сыворотки крови индуцибельна (то есть является специфическим ответом организма на введение бета-лактамов) и в значительной мере опо-

средуется поликлональными иммуноглобулинами, обладающими бета-лактамазной активностью (абзимами) [10]. Наши исследования ранее впервые продемонстрировали феномен образования антител с пенициллиназной активностью *in vivo* у людей при шигеллезах [11, 12].

#### **Цель исследования**

Уточнение природы бета-лактамазной активности сыворотки крови и выявление ее клинического значения.

#### **Материалы и методы**

Проведенное нами клиническое исследование имело «срезовое» (cross-sectional) дизайн: изучаемый признак — бета-лактамазная активность сыворотки крови — оценивался одновременно и однократно у всех больных и здоровых лиц, входящих в анализируемые подгруппы. Кроме того, исследование основывалось на пассивном наблюдении за динамикой развития заболевания и эффективностью проводимой антибактериальной терапии (т.н. observational design), поскольку никаких тестовых вмешательств, в том числе смены и модификации проводимой терапии не производилось. Исследование являлось проспективным. Планирование исследования было выполнено в соответствии с действующими международными стандартами доказательной медицины. В дизайне исследования была предусмотрена контрольная группа. Размер изучаемой выборки определялся в соответствии с общепринятыми рекомендациями [13]. Рассчитанный минимальный размер отдельной группы составляет 40 человек при мощности исследования 0,8 и 53 человека при мощности исследования 0,9. Именно на эти цифры и ориентировались исследователи. Формирование опытных групп осуществлялось методом сплошного последовательного включения всех подходящих больных по мере их поступления до достижения заранее определенного размера групп. Поскольку данное исследование не являлось рандомизированным клиническим испытанием, при распределении больных в опытные и контрольные группы рандомизация не производилась.

Общее количество учтенных случаев составило 501. В число указанных лиц вошли: 53 больных рожистым воспалением, 62 — бактериальными пневмониями, 51 — аденовирусной инфекцией (АВИ), 19 — менингитами (9 — вирусными и 10 — бактериальными), 78 — острым гнойным тонзиллитом, 32 — эпидемическим гриппом А (H1N1); в качестве группы сравнения № 1 (больные с неинфекционными заболеваниями) — 61 пациент с травмами различной степени тяжести; в качестве группы сравнения № 2 (больные с инфекционной патологией, не получающие бета-лактамы антибиотики) — 63 больных туберкулезом легких; в качестве контрольной груп-

пы — 82 практически здоровых военнослужащих, проходящих срочную службу в Витебской воздушно-десантной мобильной бригаде. Диагностика заболеваний осуществлялась в соответствии с протоколами диагностики и лечения инфекционных заболеваний, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь (приказ МЗ РБ № 484 от 13.06.2006 г.).

Сыворотка крови больных и здоровых лиц была получена центрифугированием цельной свежеполученной крови при 3000 об./мин в течение 15 минут.

Для определения и количественной оценки бета-лактамазной активности сыворотки крови мы применили хроматографическую методику, основанную на изменении окраски антибиотика цефалоспоринового ряда нитроцефина при распаде его бета-лактаманной связи [6]. При этом происходит батохромный сдвиг в хромофорной системе молекулы, максимум поглощения продукта реакции меняется с 390 нм на 486 нм, а

окраска реакционной смеси изменяется с желтой на красно-оранжевую, что и делает возможной спектрофотометрическую детекцию бета-лактамазной активности. Для проведения экспериментов мы использовали химически чистый нитроцефин производства Calbiochem (Merck). Бета-лактамазная активность оценивалась в процентах распада стандартного количества нитроцефина, вносимого в пробу.

Статистический анализ результатов исследования производился при помощи программ «Statistica», 8.0, SPSS, 19 и «MedCalc», 10.2.

#### Результаты

У всех больных в изученных группах был выявлен ненулевой уровень собственной бета-лактамазной активности сыворотки крови. Средний уровень указанной активности вместе с показателями разброса значений (дисперсии) данного признака для каждой из групп больных и здоровых лиц, включенных в настоящее исследование, приведен в таблице 1.

Таблица 1 — Показатели среднего уровня и дисперсии бета-лактамазной активности сыворотки крови в исследуемой выборке больных и здоровых лиц

Группа*	n	M	95 % ДИ	min	max	25 %	Me	75 %
1	53	52,3	49,2...55,5	20,9	71,7	46,6	54,9	61,1
2	62	55,9	53,0...58,8	0,0	66,6	55,8	59,5	61,4
3	51	62,9	61,5...64,2	53,1	71,5	59,4	62,8	66,1
4	9	63,6	60,3...67,0	57,1	69,9	60,2	64,6	65,2
5	10	51,6	40,7...62,5	19,6	66,6	38,8	57,9	63,0
6	78	61,1	59,6...62,6	43,7	96,7	57,6	61,2	64,3
7	61	60,1	58,7...61,6	45,1	70,0	56,4	59,7	64,5
8	63	66,0	64,2...67,8	42,7	99,2	63,4	65,6	68,6
9	32	54,3	50,2...58,3	26,7	70,9	49,1	56,7	62,3
10	82	70,5	68,8...72,3	40,4	90,1	67,1	71,9	75,5
Всего	501	61,2	60,3...62,1	0,0	99,2	57,1	62,1	66,8

Примечание: 1 — группа больных рожистым воспалением, 2 — бактериальными пневмониями, 3 — аденовирусной инфекцией, 4 — вирусными менингитами, 5 — бактериальными менингитами, 6 — острым гнойным тонзиллитом, 7 — эпидемическим гриппом А (H1N1), 8 — травматологической патологией, 9 — туберкулезом легких, 10 — практически здоровые военнослужащие. M — среднее арифметическое, Me — медиана

Как видно из таблицы 1, средний уровень бета-лактамазной активности в большинстве рассматриваемых групп достаточно близок, но разброс отдельных значений при этом весьма велик; при этом наиболее типичные значения активности лежат в интервале 55–65 % распада внесенного в пробу нитроцефина. Имеет место последовательное снижение средних показателей бета-лактамазной активности сыворотки крови в следующем порядке: практически здоровые военнослужащие > травматологические больные > больные АВИ > больные острым гнойным тонзиллитом > больные эпидемическим гриппом А (H1N1) > больные пневмониями > больные туберкулезом легких > больные вирусными менингитами > больные рожей > больные бактериальными менингитами.

Корреляционный анализ показал наличие статистически значимых корреляций между уровнем бета-лактамазной активности сыворотки крови и рядом показателей, характеризующих течение изучаемых заболеваний и особенности проводимой антибактериальной терапии. При этом наблюдаемые корреляции в основном слабые ( $|R|=0,12...0,32$ ), но статистически высокозначимые (в большинстве случаев  $p < 0,0001$ ). Согласно данному анализу, высокая бета-лактамазная активность сыворотки крови соответствует легкому течению инфекционных болезней либо полному здоровью, причем при вирусных инфекциях она выше, чем при бактериальных; в то же время, низкий уровень сывороточной бета-лактамазной активности с большой определенностью соответствует тя-

желому течению бактериальных инфекций. Указанное заключение подтверждается данными ROC-анализа, согласно которым уровень бета-лактамазной активности сыворотки крови более 49,7 % предсказывает продолжительность госпитализации больного менее 9 суток с чувствительностью 100 % и специфичностью 86,5 % ( $p < 0,0001$ ). ROC-анализ также показал, что уровень сывороточной бета-лактамазной активности может служить значимым ( $p < 0,001$ ) прогностическим фактором тяжелого и (или) затяжного течения вышеуказанных инфекционных заболеваний. Так, при уровне активности менее 47,07 % продолжительность лихорадочного периода составляет более 10 суток (чувствительность 77 %, специфичность 91,6 %), а менее 41,8 % — более 15 суток (чувствительность 100 %, специфичность 94,1 %). И наоборот, уровень бета-лактамазной активности крови выше 64,6 % предсказывает полное здоровье испытуемых с чувствительностью 85,4 % и специфичностью 96 % ( $p < 0,0001$ ).

Анализ клинико-лабораторных данных не вносит ясность в природу бета-лактамазной активности сыворотки крови. Тем не менее очевидно, что бета-лактамазная активность сыворотки крови не является ответом организма на введение бета-лактаманов антибиотиков, так как ее уровень снижается с возрастом (в противном случае наблюдалась бы обратная тенденция). Более того, уровень активности ниже при тяжелом течении бактериальных инфекций, когда больной, как правило, получает больше бета-лактаманов антибиотиков и в более высоких дозах. Складывается впечатление, что уровень бета-лактамазной активности сыворотки крови является индивидуальным признаком, зависящим от состояния и особенностей конкретного организма; он медленно снижается с течением жизни и быстро — при тяжелых инфекционных заболеваниях; при этом антибиотики бета-лактаманной группы определенно не являются индукторами бета-лактамазной активности сыворотки крови.

Факторный анализ показал, что анализируемая выборка тчетливо подразделяется на группы: 1) лица с нетяжелым или среднетяжелым течением инфекционных заболеваний и нечастой сменой антибактериальной терапии; 2) лица с тяжелым течением патологического процесса, значительной продолжительностью антибактериальной терапии, частой сменой антибиотиков и нередким назначением антибактериальных препаратов резерва всех групп. Высокий уровень бета-лактамазной активности крови у таких больных будет препятствовать успешному лечению, снижая эффективность назначаемых им антибактериальных препаратов бета-лактаманного ряда.

### Выводы

1. Бета-лактамазная активность — неотъемлемое свойство человеческой крови: сыворотка крови всех обследованных больных и здоровых лиц характеризуется наличием определенного уровня бета-лактамазной активности.

2. Наблюдается последовательное снижение средних показателей бета-лактамазной активности сыворотки крови в следующем порядке: практически здоровые военнослужащие > травматологические больные > больные АВИ > больные острым гнойным тонзиллитом > больные эпидемическим гриппом А (H1N1) > больные с пневмониями > больные туберкулезом легких > больные с вирусными менингитами > больные рожистым воспалением > больные с бактериальными менингитами.

3. Высокая бета-лактамазная активность сыворотки крови характерна для вирусных инфекций; низкий уровень бета-лактамазной активности соответствует тяжелому течению бактериальных инфекций.

4. Низкий уровень сывороточной бета-лактамазной активности может служить значимым ( $p < 0,001$ ) независимым прогностическим фактором тяжелого и (или) затяжного течения инфекционных заболеваний.

5. Бета-лактамазная активность сыворотки крови не является ответом организма на введение бета-лактаманов антибиотиков. Уровень сывороточной бета-лактамазной активности является индивидуальным признаком, зависящим от состояния и особенностей конкретного организма; он медленно снижается с течением жизни и быстро — при тяжелых инфекционных заболеваниях.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Helfand, M. S. Beta-lactamases: a survey of protein diversity / M. S. Helfand, R. A. Bonomo // *Curr. Drug Targets. Infect. Disord.* — 2003. — Vol. 3, № 1. — P. 9–23.
2. Catalytic mechanism of an abzyme displaying a beta-lactamase-like activity / B. Avalle [et al.] // *Appl. Biochem. Biotechnol.* — 2000. — Vol. 83, № 1–3. — P. 163–169.
3. Walter, E. W. Hydrolysis of 3-Acetoxyethyl Cephalosporins by Lysed Whole Blood / E. W. Wright, A. J. Frogge // *Antimicrobial Agents And Chemotherapy.* — 1980. — Vol. 17, № 1. — P. 99–100.
4. Moellering, R. C. The carbapenems: new broad spectrum beta-lactam antibiotics / R. C. Moellering, G. M. Eliopoulos, D. E. Sentochnik // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1989. — Vol. 24. — P. 1–7.
5. 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.
6. 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.
7. Nerli, B. An unknown hydrolase activity of human serum albumin: beta-lactamase activity / B. Nerli, F. Garcia, G. Picó // *Biochem. Mol. Biol. Int.* — 1995. — Vol. 37, № 5. — P. 909–915.
8. 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.
9. 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.

10. *Jerne, N. K.* Towards a network theory of the immune system / N. K. Jerne / Ann. Immunol. (Inst. Pasteur). — 1974. — Vol. 125, № 1–2. — P. 373–389.

11. *Жильцов, И. В.* Выявление абзимов с пенициллиназной активностью в сыворотке крови больных шигеллезами / И. В. Жильцов, И. И. Генералов, В. М. Семенов // Иммунопатология, аллергия, инфектология. — 2004. — № 3. — С. 90–93.

12. Особенности «биологической» антибиотикоустойчивости при шигеллезах: выявление *in vivo* поликлональных IgG, обладающих пенициллиназной активностью / И. В. Жильцов [и др.] // Медицинская панорама. — 2006. — Т. 62, №5. — С. 46–48.

13. *Giesecke, J.* Modern infectious disease epidemiology, second edition / J. Giesecke // Publishing House «Hodder Arnold». — 2002. — P. 224–226.

Поступила 10.10.2011

УДК 616.345+616.351}-006.55

## КОЛОРЕКТАЛЬНЫЕ АДЕНОМЫ

А. Д. Борсук, Е. Г. Малаева

Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель  
Гомельский государственный медицинский университет

Колоректальный рак является широко распространенной в мире патологией: ежегодная заболеваемость достигает 1 миллиона случаев, а ежегодная смертность превышает 500 тысяч. По прогнозам, абсолютное число случаев колоректального рака в мире в следующие два десятилетия увеличится в результате роста продолжительности жизни и количества населения в целом.

Колоректальные аденомы склонны к малигнизации. Последовательность «аденома – рак» подтверждена многочисленными исследованиями. Риск развития рака прямой и ободочной кишки у лиц с аденоматозными полипами в 3–5 раз выше, чем в общей популяции. В связи с высоким риском злокачественной трансформации колоректальных аденом их ранняя диагностика и своевременное лечение являются превентивными мерами по снижению заболеваемости колоректальным раком.

Ключевые слова: колоректальная аденома, полип, колоректальный рак.

## COLORECTAL ADENOMAS

A. D. Borsuk, E. G. Malayeva

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel  
Gomel State Medical University

Colorectal cancer is a prevalent pathology: its annual incidence reaches a million cases and its annual morbidity rate exceeds 500 thousand people. According to the prognosis, the absolute number of colorectal cancer cases in the world will increase within the next two decades due to the increase of life span and the number of the population in general.

Colorectal adenomas are inclined to malignization. The chain adenoma-cancer was proved by numerous research. The risk of the development of rectal and colon cancer in persons with adenomatous polipi is 3–5 times higher than in the general population. In connection with a high risk of the malignant transformation of colorectal adenomas their early diagnosis and timely management are preventive measures to decrease the prevalence of the colorectal cancer.

Key words: colorectal adenoma, polypus, colorectal cancer.

Аденома — доброкачественная, четко отграниченная эпителиальная опухоль из железистого эпителия.

### Эпидемиология

#### Распространенность

Колоректальные аденомы являются распространенным заболеванием среди населения. По данным аутопсий, проведенных в различных регионах мира, распространенность колоректальных аденом составляет от 22 до 61 % [1–6]. По данным колоноскопических исследований в США, которые проводились пациентам без клинических проявлений и с отсутствием в анамнезе (в том числе семейном) полипов или рака, частота колоректальных аденом составила от 25 до 41 % [7–11].

### Пол и возраст

Аденоматозные полипы встречаются чаще у мужчин, чем у женщин [1, 5]. Пожилые пациенты имеют повышенный риск возникновения аденом. При аутопсиях у людей моложе 50 лет аденомы выявляются в 17 %, от 50 до 59 лет — в 35 %, 60–69 лет — в 56 %, 70 лет и старше — в 63 % случаев [5]. Данные скрининговых колоноскопий показали приблизительно аналогичные результаты: в возрасте 50–59 лет аденомы диагностированы у 21–28 %, 60–69 лет — у 41–45 %, 70 лет и старше — у 53–58 % пациентов [9, 10].

### Размер, количество и локализация

Колоректальные аденомы могут значительно варьировать по размеру, но чаще встречаются небольшие (меньше 1 см в диаметре). В