

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ БЕТА-ЛАКТАМНЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

СЕМЕНОВ Д.М., СЕМЕНОВ В.М., ЗАНЬКО А.С.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

Цель работы – повышение эффективности этиотропной терапии бактериальных инфекций и профилактики внутриутробного инфицирования плода при беременности путем оптимизации применения бета-лактамов антибиотиков в акушерско-гинекологической практике на основе исследования уровня бета-лактамазной активности сыворотки крови.

Материал и методы. Проведено исследование образцов крови (n=423), околоплодных вод (n=20) беременных женщин и гинекологических пациенток (n=46), с определением собственной бета-лактамазной активности сыворотки.

Результаты исследования. У всех пациенток был выявлен тот или иной ненулевой уровень собственной бета-лактамазной активности сыворотки крови, который существенно не менялся на протяжении беременности. Средний уровень бета-лактамазной активности в рассматриваемых группах 54,15% распада внесенного в пробу стандартного количества. Установлена группа пациенток (19,8%) с высокой (более 68,2%) бета-лактамазной активностью сыворотки крови. В околоплодных водах установлен более низкий по сравнению с сывороткой крови средний уровень бета-лактамазной активности 33,58% (23,37; 43,79). В группе пациенток, которым производилось изменение схемы антибактериальной терапии, высокая бета-лактамазная активность сыворотки крови статистически значимо ассоциируется с высокой эффективностью замены бета-лактамов антибиотиков на антибактериальные лекарственные средства, принадлежащие к другим фармакологическим классам ($p < 0,05$), и замена бета-лактамов антибиотиков приводит к существенному сокращению сроков госпитализации.

Заключение. Высокая бета-лактамазная активность сыворотки крови может значимо влиять на эффективность антибактериальной терапии группой бета-лактамов лекарственных средств. Уровень бета-лактамазной активности сыворотки крови – более 68,2% полного распада субстрата-хромогена требует отмены пациенткам бета-лактамов лекарственных средств первого ряда и назначения антибиотиков резерва.

Ключевые слова: бета-лактамы антибиотиков, беременность, биологическая резистентность, БИОЛАКТАМ.

Abstract.

Objectives. To improve the efficiency of etiotropic therapy of bacterial infections and prevention of intrauterine infection of the fetus during pregnancy by optimizing the use of beta-lactam antibiotics in obstetrical and gynecologic practice based on the research of beta-lactamase activity level of the blood serum.

Material and methods. The study of blood samples (n=423), amniotic fluid (n=20) of pregnant women and gynecological female patients (n=46) with the determination of intrinsic beta-lactamase activity of the blood serum has been conducted.

Results. In all patients one or another non-zero level of intrinsic beta-lactamase activity of the blood serum has been revealed, it did not change significantly during pregnancy. The average level of beta-lactamase activity in these groups made up 54,15% of the decay of the standard quantity introduced into the sample. The group of patients (19,8%) with high (more than 68,2%) beta-lactamase activity of the blood serum has been established. In the amniotic fluid the average beta-lactamase activity level was lower compared with that of the blood serum – 33,5% (23,37; 43,79). In the group of patients with the changed scheme of antibacterial therapy high beta-lactamase activity of the blood serum was statistically significantly associated with high efficiency of beta-lactam antibiotics replacement by drugs belonging to different pharmacological classes ($p < 0,05$) and beta-lactam antibiotics

replacement led to a significant reduction in the duration of hospital stay.

Conclusions. High beta-lactamase activity of the blood serum can significantly affect the efficiency of antibacterial therapy with the group of beta-lactam drugs. The level of beta-lactamase activity of the blood serum greater than 68,2% of the total substrate-chromogen decay requires discontinuation of therapy with beta-lactam first-line drugs in female patients and the administration of reserve antibiotics.

Key words: beta-lactam antibiotics, pregnancy, biological resistance, BIOLACTAM.

Беременность и лактация - периоды, отмечающиеся в жизни практически каждой женщины. Возникающие в эти периоды различные заболевания, как специфически характерные, так и экстрагенитальные, требуют медикаментозного лечения. В немалом числе случаев показана антибактериальная терапия. При выборе и назначении антибактериального лекарственного средства при беременности необходимо учитывать его возможность оказывать неблагоприятное воздействие на развивающийся плод и новорожденного, что в определенной мере ограничивает перечень антибактериальных лекарственных средств, используемых при беременности и лактации [1]. Бета-лактамы являются лидерами среди антибактериальных лекарственных средств, которые назначаются врачом при беременности. Это связано с их относительной безопасностью, хорошей переносимостью и широким спектром действия. Достижение необходимого результата возможно при учете бета-лактамазной резистентности как у макро-, так и у микроорганизма. Способность к продукции различных типов бета-лактамаз в различных концентрациях была выявлена у множества бактерий, как грам (+), так и грам (-). Вплоть до настоящего времени антибиотико-устойчивость болезнетворных бактерий рассматривалась лишь как приспособительная реакция микроорганизмов. При этом исследователи и клиницисты традиционно не принимают во внимание, что организм человека, со своей стороны, также небезразличен к введению антибиотиков. Антибиотики являются для макроорганизма чужеродными веществами, от которых он стремится освободиться, используя для этого разнообразные механизмы [2, 3]. Феномен собственной бета-лактамазной активности человеческой крови известен достаточно давно. Однако его клиническое значение не

исследовалось, и в результате это явление осталось незамеченным научным сообществом [4]. К основным факторам собственной бета-лактамазной активности человеческой крови можно отнести воздействие на молекулы антибактериального лекарственного средства человеческого сывороточного альбумина (ЧСА). Помимо ЧСА, большинство белковых фракций крови обладает бета-лактамазной активностью, составляющей приблизительно 9,6% от общей сывороточной. Собственной бета-лактамазной активностью обладают также и поликлональные IgG [4, 5].

Проблема биологической β -лактамазной активности сыворотки крови и других биологических жидкостей, при которой происходит разрушение β -лактамов антибиотиков и тем самым снижается клиническая эффективность лекарственных средств, определяет необходимость изменения тактики подбора антибактериальной терапии. Использование тест-системы БИОЛАКТАМ (ТУ ВУ 391353648.001-2011), разработанной УО «ВГМУ» для исследования уровня и количественной оценки бета-лактамазной активности биологических субстратов (сыворотки крови и околоплодных вод) в акушерстве и гинекологии является перспективным методом, позволяющим осуществить рациональный подбор антибактериальной терапии и избежать неэффективного применения бета-лактамов антибиотиков.

Цель работы – повышение эффективности этиотропной терапии бактериальных инфекций и профилактики внутриутробного инфицирования плода при беременности путем оптимизации применения бета-лактамов антибиотиков в акушерско-гинекологической практике на основе исследования уровня бета-лактамазной активности сыворотки крови пациенток с бактериальными инфекциями.

Методы

Проведено исследование образцов крови ($n=423$) и околоплодных вод ($n=20$) беременных женщин и гинекологических пациенток ($n=46$), находившихся на стационарном лечении в Витебском городском клиническом роддоме №2 с определением собственной бета-лактамазной активности сыворотки за период с 1.10.12 г. по 1.05.13 г. Забор проб околоплодных вод осуществлялся при проведении операций кесарева сечения. Собранные пробы хранились при -20°C при условии однократного размораживания непосредственно перед исследованием. При заборе околоплодных вод проводился посев всех полученных образцов на бактериальную флору. Бета-лактамазную активность в сыворотке крови пациенток, полученной путем центрифугирования при 3000 об/мин в течение 15 минут цельной крови, выдержанной в холодильной камере при $+4^{\circ}\text{C}$ в течение 4-6 часов для образования фибринового сгустка и в околоплодных водах определяли с использованием Тест-система БИОЛАКТАМ (ТУ ВУ 391353648.001–2011). Учет результатов проводился с помощью программного обеспечения, адаптированного к ИФА-анализатору производства ОАО «Витязь», Республика Беларусь (фотометр универсальный Ф300 ТП).

Возраст исследуемых женщин составил от 12 до 59 лет. Средний возраст составлял 28,4 года. Среди исследованных женщин, у 79 были выявлены инфекционные заболевания бактериальной этиологии, требующие назначения антибактериальной терапии (73 случая бактериальной инфекции половых путей (цервицит, кольпит) 6 случаев пиелонефрита). 390 женщин были здоровы.

Диагностика заболеваний у пациентов, вошедших в исследование, осуществлялась в соответствии с общими принципами и правилами клинической и лабораторной диагностики, изложенными в клинических протоколах наблюдения беременных, рожениц, родильниц, диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь (09.10.2012 г. № 1182).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10.0, Microsoft Excel 2007. Для обработки статистических данных ис-

пользовались методы непараметрической статистики. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25%; 75%). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимали равным 0,05. Достоверность выявляемых различий средних значений сравниваемого признака в двух независимых выборках оценивали по U-критерию значимости Манна-Уитни. Анализ корреляционных зависимостей проведен с использованием метода Спирмена.

Результаты и обсуждение

Собственная бета-лактамазная активность сыворотки крови исследовалась у беременных женщин в разные trimestры беременности и у не беременных женщин. У всех пациенток был выявлен тот или иной ненулевой уровень собственной бета-лактамазной активности сыворотки крови, который существенно не менялся на протяжении беременности. Средний уровень бета-лактамазной активности в рассматриваемых группах 54,15% распада внесенного в пробу стандартного количества нитроцефина но разброс отдельных значений при этом весьма велик; при этом наиболее типичные значения активности лежат в интервале 55 - 65% распада внесенного в пробу нитроцефина. Средние показатели бета-лактамазной активности сыворотки крови у беременных женщин были сопоставимы с показателями у не беременных пациенток ($p > 0,05$). Установлена группа пациенток (19,8%) с высокой (более 68,2%) бета-лактамазной активностью сыворотки крови.

В околоплодных водах установлен более низкий по сравнению с сывороткой крови средний уровень бета-лактамазной активности 33,58% (23,37; 43,79). Полученные результаты свидетельствуют о том, что средний уровень бета-лактамазной активности в околоплодных водах ниже клинически значимого, однако 4 (20%) пациентки имели уровень бета-лактамазной активности выше клинически значимого.

С целью изучения влияния уровня бета-лактамазной активности сыворотки крови пациенток с бактериальными инфекциями на эффективность терапии антибактериальными лекарственными средствами бета-лак-

тамного ряда были выделены отдельные группы пациенток. Собственная бета-лактамазная активность сыворотки крови исследовалась в группах беременных пациенток с пиелонефритом ($n=6$), неспецифическими бактериальными инфекциями половых путей (цервицит, кольпит) ($n=73$), многоводием ($n=12$), маловодием ($n=8$). Группа сравнения - женщины с нормально протекающей беременностью без признаков бактериальной инфекции ($n=370$).

Средний уровень бета-лактамазной активности в рассматриваемых группах достаточно близок, при этом наиболее типичные значения активности лежат в интервале 55-65% распада внесенного в пробу нитроцефина. Средние показатели бета-лактамазной активности сыворотки крови у беременных женщин без инфекционной патологии сопоставимы с показателями у беременных пациенток с бактериальной инфекцией различной этиологии и локализации, получавших антибактериальные препараты группы бета-лактамов ($p>0,05$) (критерий Манна-Уитни). Однако необходимо отметить некоторое преобладание уровня бета-лактамазной активности в группе беременных пациенток с бактериальными инфекциями по сравнению с беременными без признаков воспалительных процессов на момент обследования. Средние показатели бета-лактамазной активности сыворотки крови у беременных женщин с бактериальными инфекциями составлял 56,06% (54,53; 57,58), у беременных женщин без воспалительных процессов составлял 53,69% (52,93; 54,44) распада внесенного в пробу нитроцефина. Корреляционный анализ, проведенный по методу Спирмена, показал наличие статистически значимых корреляций между уровнем бета-лактамазной активности сыворотки крови и рядом показателей, характеризующих течение заболеваний и особенности проводимой антибактериальной терапии. Наблюдается ряд обратных зависимостей между уровнем бета-лактамазной активности крови и характеристиками проводимой пациентам антибактериальной терапии, в частности, продолжительностью антибактериальной терапии, фактом назначения и продолжительностью лечения антибиотиками резерва, как относящимися, так и не относящимися к классу бета-лактамов.

Поскольку целью данного исследования была оценка эффективности антибактериальной терапии, которая имеет смысл только при инфекциях, вызванных патогенными бактериями, нами из совокупной выборки была выделена группа пациенток ($n=99$), включающая: 6 пациенток с пиелонефритом, 73 пациентки с бактериальной инфекцией нижнего отдела половых путей, 12 пациенток с многоводием и 8 пациенток с маловодием. Все указанные пациентки страдали инфекционными заболеваниями бактериальной этиологии, при которых имеются абсолютные показания для назначения антибиотиков. В изученной нами группе из 99 пациенток антибактериальную терапию получали 100% обследованных, а замена ее производилась у 26 человек (27,27%, ДИ: 0,183 – 0,362). Для анализа влияния бета-лактамазной активности сыворотки крови на эффективность антибактериальной терапии пациентки с бактериальными инфекциями были разделены на две группы: 1-ая группа - пациентки, которым замена первоначально назначенной антибактериальной терапии не производилась ($n=73$), и 2-ая группа - пациентки, которым в процессе лечения замена схемы антибактериальной терапии производилась ($n=26$). В обеих группах пациенток (со сменой терапии и без) были, в свою очередь, выделены подгруппы с высокой (распад более 59,8%) исходно внесенного в пробу количества нитроцефина за 30 минут инкубации при 37°C) и с низкой (соответственно, распад менее 59,8% от исходного количества нитроцефина) сывороточной бета-лактамазной активностью.

В группе пациенток с заменой антибактериальной терапии насчитывалось 8 пациенток с высокой бета-лактамазной активностью сыворотки крови (29,62%, ДИ: 0,112 - 0,48), и 18 - с низкой (70,38%, ДИ: 0,112 - 0,48). Соответственно, в группе пациенток, которым замена антибиотиков не производилась ($n=73$), выявлено 19 человек с высокой сывороточной бета-лактамазной активностью (26,38%, ДИ: 0,159 – 0,368), и 54 - с низкой (73,62%, ДИ: 0,159 – 0,368). Анализ достоверности различий частот и отношений по критерию Chi-square (χ^2) показывает отсутствие значимых различий между группами пациентов с заменой антибактериальной терапии и без нее по количеству лиц с высокой и низкой бета-лактамазной активностью сыворотки крови ($p=0,11$).

При этом уровень ЧСА в группах с высокой и низкой бета-лактамазной активностью также значимо не различался (U-тест Манна-Уитни, $p=0,3$). Все пациентки, включенные в данную выборку, получали антибактериальную терапию. Стартовая схема в большинстве случаев включала 1 антибиотик бета-лактаминового ряда, как правило – цефотаксим ($n=80$) 80,80%, (ДИ: 0,729 - 0,887), реже цефтриаксон ($n=19$) 19,20%, (ДИ: 0,729 - 0,887). Если в дальнейшем производилась смена схемы антибактериальной терапии, указанные антибиотики обычно заменялись на азитромицин ($n=7$) 25,92%, (ДИ: 0,082 - 0,435) или эритромицин ($n=19$) 74,08%, (ДИ: 0,082 - 0,435). Все замены производились при отсутствии эффекта от проводимой терапии и/или ухудшении состояния пациентки на фоне проводимой терапии.

Среди пациенток, которым производилась замена антибактериальной терапии, средняя продолжительность госпитализации составила 11,33 (10,0; 12,0) суток в подгруппе с высокой сывороточной бета-лактамазной активностью против 13 (11,0; 15,0) суток в подгруппе с низкой сывороточной бета-лактамазной активностью, т.е. имеет место разница в 1,67 дня, и эта разница является статистически значимой (U-тест Манна-Уитни, $p=0,01$). В подгруппе пациенток, которым замена антибактериальной терапии не производилась, средний срок госпитализации женщин с высокой сывороточной бета-лактамазной активностью составил 7,5 суток, а с низкой сывороточной бета-лактамазной активностью – 7,31 сут., причем указанные характеристики различаются недостоверно ($p=0,44$, U-тест Манна-Уитни).

Таким образом, в подгруппе пациенток, которым производилось изменение схемы антибактериальной терапии, высокая бета-лактамазная активность сыворотки крови статистически значимо ассоциируется с высокой эффективностью замены бета-лактаминных антибиотиков на антибактериальные лекарственные средства, принадлежащие к другим фармакологическим классам ($p<0,05$) (средняя продолжительность госпитализации у таких пациенток оказалась на 1,67 суток короче, чем у женщин с низкой сывороточной бета-лактамазной активностью); при этом в подгруппе пациенток, которым замена антибактериальной терапии не производилась, уровень

сывороточной бета-лактамазной активности не оказывает значимого влияния на срок госпитализации. Можно констатировать, что в подгруппе пациенток с высокой бета-лактамазной активностью крови замена бета-лактаминных антибиотиков на антибактериальные лекарственные средства из других фармакологических классов приводит к существенному сокращению сроков госпитализации по сравнению с подгруппой пациенток с низкой сывороточной бета-лактамазной активностью.

Заключение

Высокая бета-лактамазная активность сыворотки крови может значимо влиять на эффективность антибактериальной терапии группой бета-лактаминных лекарственных средств. В свою очередь, обследование пациенток на наличие биологической резистентности к бета-лактаминным антибиотикам позволяет своевременно провести адекватную антибактериальную терапию, снизить вероятность развития осложнений, сократить длительность лечения, снизить частоту необоснованной смены антибиотиков, снизить стоимость терапии, уменьшить риск реализации инфекции с развитием внутриутробного инфицирования плода и получить снижение роста резистентности бактерий к антибиотикам.

Уровень бета-лактамазной активности сыворотки крови – более 68,2% полного распада субстрата-хромогена требует отмены пациенткам бета-лактаминных препаратов первого ряда и назначения антибиотиков резерва, в частности, ингибитор-защищенных бета-лактамов, карбапенемов либо препаратов из других фармакологических групп с аналогичным спектром антимикробной активности. Уровень бета-лактамазной активности околоплодных вод более 40,0% полного распада субстрата-хромогена указывает на необходимость вышеописанной коррекции антибактериальной терапии. При низкой бета-лактамазной активности стартовую антибактериальную терапию целесообразно проводить бета-лактамами.

Литература

1. Стриженов, Е. А. Применение лекарственных средств при беременности: результаты много-

- центрового фармакоэпидемиологического исследования / Е. А. Стриженок, И. В. Гудков, Л. С. Страчунский // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 162-175.
2. Семенов, В. М. Микробиологические и биологические аспекты резистентности к антимикробным препаратам / В. М. Семенов, Т. И. Дмитраченко, И. В. Жильцов // Медицинские новости. – 2004. – № 2. – С. 10-17.
 3. Assays for beta-lactamase activity and inhibition / T. Viswanatha [et al.] // Methods Mol. Med. – 2008. – Vol. 142. – P. 239-260.
 4. A secondary drug resistance mutation of TEM-1 beta-lactamase that suppresses misfolding and aggregation / V. Sideraki [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2001 Jan. – Vol. 98, N 1. – P. 283-288.
 5. ДНК-гидролизующие IgG антитела из крови больных некоторыми инфекционными заболеваниями / Е. С. Одинцова [и др.] // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. – 2006. – № 2. – С. 23-31.

Поступила 29.09.2014 г.

Принята в печать 05.12.2014 г.

Сведения об авторах:

Семенов Д.М. – д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»;

Семенов В.М. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»;

Занько А.С. – врач акушер-гинеколог УЗ «Витебский городской клинический роддом №2».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210038, Витебск, пр-т Строителей, д.22, корп.1, кв.182. Тел.моб.: +375 (29) 650-18-95, e-mail: semenovdm@yandex.ru – Семенов Дмитрий Михайлович.