

ОБОСНОВАНИЕ

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА ОПТИМИЗАЦИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ НА ОСНОВЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ СЫВОРОТКИ КРОВИ И ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД К БЕТА-ЛАКТАМНЫМ АНТИБИОТИКАМ

Беременность и лактация - периоды, отмечающиеся в жизни практически каждой женщины. Вполне естественно, что возникающие в эти периоды различные заболевания, как специфически характерные, так и экстрагенитальные, требуют медикаментозного лечения. В немалом числе случаев показана антибактериальная терапия. Необходимость ее применения во время беременности возникает при лечении урогенитальных заболеваний, гестационного пиелонефрита, осложнений послеродового периода, а также при большом числе экстрагенитальных инфекционно-воспалительных заболеваний, как во время беременности, так и после родов. Антибактериальные препараты – самая трудная для применения группа лекарств, так как она требует учета не только механизма действия препарата, но и основ клинической микробиологии. При выборе и назначении антибактериального препарата при беременности необходимо учитывать его возможность оказывать неблагоприятное воздействие на развивающийся плод и новорожденного, что в определенной мере ограничивает перечень антибактериальных препаратов, используемых при беременности и лактации [1].

Бета-лактамы являются лидерами среди антибактериальных препаратов, которые назначаются врачом при беременности. Это связано с их относительной безопасностью, хорошей

переносимостью и широким спектром действия. Поэтому, очень важно, чтобы они при этом оказывали максимальный лечебный эффект. Достижение необходимого результата (уничтожение бактериального агента) возможно при соблюдении нескольких условий. Во-первых, правильно подобранный препарат в необходимой дозировке. Антибиотик подбирается в соответствии с нозологией заболевания, чувствительностью бактериального агента к данному препарату. Во-вторых, соблюдение пациентом режима приема антибиотика. И, в-третьих, необходимо учитывать бета-лактамазную резистентность, как у макро, так и у микроорганизма. На наличие этого условия нельзя повлиять, однако возможно своевременно диагностировать и изменить выбор препарата.

Способность к продукции различных типов бета-лактамаз в различных концентрациях была выявлена у множества бактерий, как грам (+), так и, в особенности, грам (-). Вплоть до настоящего времени антибиотикоустойчивость 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]. Так, общеизвестна система окислительной деградации чужеродных соединений, включая бета-лактамы антибиотики, под воздействием системы цитохромов P450 преимущественно в печени; тем не менее, для бета-лактамов данный путь разрушения не является основным. Существуют и другие пути распада антибиотиков в организме; в частности, показано, что гемолизированная кровь может разрушать 3-ацетоксиметил-

цефалоспорины (цефалотин, цефотаксим) посредством деацетиляции 3-ацетоксиметильной группы. Данное наблюдение показывает, что антибиотики бета-лактаманного ряда в принципе могут разрушаться какими-либо компонентами цельной крови, плазмы либо сыворотки крови [5].

Феномен собственной бета-лактамазной активности человеческой крови известен достаточно давно. Однако его клиническое значение не исследовалось, и в результате явление необычно высокой собственной бета-лактамазной активности человеческой крови осталось незамеченным научным сообществом [3]. К основным факторам собственной бета-лактамазной активности человеческой крови можно отнести воздействие на молекулы антибактериального препарата 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 [3, 4].

С учетом вышеперечисленного, появляются новые подходы к объяснению некоторых наблюдаемых в клинике феноменов. Так, при ряде инфекционных заболеваний описана клиническая (т.е. *in vivo*) неэффективность различных бета-лактаманых антибиотиков, которые *in vitro* эффективно подавляли жизнедеятельность возбудителей соответствующих заболеваний. Данное явление может объясняться как особенностями локализации возбудителей в организме человека и фармакокинетикой конкретных антибактериальных препаратов, так и наличием в крови пациентки значительного титра каталитических антител, способных эффективно гидролизовать соответствующие антибиотики [2, 5].

Проблема биологической β -лактамазной активности (сыворотка крови и другие биологические жидкости обладают собственной β -лактамазной активностью), при которой происходит разрушение β -лактамных антибиотиков в различных биологических жидкостях макроорганизма, и тем самым снижается клиническая эффективность β -лактамных антибактериальных препаратов, 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-лактамных антибиотиков.

Литература.

1. Стриженок Е.А., Гудков И.В., Страчунский Л.С. Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. КМАХ. 2007; 9 (2): 162–75.
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. 7-12.
3. 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. – Vol. 98, №1. – P. 283-288.

4. ДНК-гидролизующие IgG антитела из крови больных некоторыми инфекционными заболеваниями / Е.С. Одинцова [и др.] // Иммунопатол., аллергол., инфектол. – 2006. – №2. – С. 49-55.

5. Assays for beta-lactamase activity and inhibition / Т. Viswanatha [et al.] // Methods Mol. Med. – 2008. – Vol. 142. – P. 239-260.

Авторы:

доктор медицинских наук, доцент

Д.М. Семенов

доктор медицинских наук, профессор

В.М. Семенов

А.С. Занько