

УДК 616.34-022-036.11-053.2+611-018.54

Р.Г. Гусейнова

Бета-лактамазная активность сыворотки крови и уровень эндогенной интоксикации у детей с острым эшерихиозом, вызванным энтеротоксигенными *Escherichia coli*

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.3(67):35-38; doi10.15574/SP.2015.67.35

Цель: выявить особенности бета-лактамазной активности сыворотки крови и уровня эндогенной интоксикации у детей с острым эшерихиозом, вызванным энтеротоксигенными штаммами *Escherichia coli*.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 28 практически здоровых детей в возрасте от 1 до 7 лет и 210 детей с острым эшерихиозом среднетяжелого и тяжелого течения. Определение бета-лактамазной активности в сыворотке крови и ее количественную оценку проводили с использованием тест-системы «БиоЛактам». Исследование эндогенной интоксикации проводили путем определения уровня промежуточных молекул средней массы в плазме крови.

Результаты. У здоровых и большинства детей с эшерихиозом в сыворотке крови обнаружены факторы, обладающие бета-лактамазной активностью, уровень которой прогрессивно снижался с возрастанием тяжести течения заболевания и увеличением в циркуляции содержания промежуточных молекул средней массы.

Выводы. У больных отмечено возрастание уровня эндогенной интоксикации, характеризующееся избыточным накоплением в циркуляции промежуточных молекул средней массы. Возрастание уровня ПМСМ сопровождалось снижением бета-лактамазной активности сыворотки крови.

Ключевые слова: бета-лактамазная активность сыворотки крови, острый эшерихиоз, *Escherichia coli*, эндогенная интоксикация.

Введение

Антибиотикоустойчивость обычно рассматривают как качество, присущее микробным агентам. В последнее время все шире обсуждается вопрос о значении бета-лактамазной активности сывороточных факторов. Известно, что она обуславливается на 86–100% фракцией альбуминов и только на 10–15% поликлональными иммуноглобулинами (Ig) субклассов G1, G2 и G4 [4].

Альбумин является самой представительной фракцией белков сыворотки крови человека и составляет около 55–65%. В состав молекулы альбумина входят все двадцать аминокислот. К настоящему времени принята доменная модель организации молекулы человеческого сывороточного альбумина. Структурная единица содержит две большие петли и одну малую, составляющие так называемый домен. Третичная структура человеческого альбумина имеет сложную конфигурацию и крайне важна для его полноценного функционирования. На активность сывороточных бета-лактамаз влияют многие аспекты — температура, факторы загрязнения, рН крови и др. [14,17].

К основным функциям альбумина в организме человека относятся, помимо поддержания коллоидно-осмотического давления крови, транспортное обеспечение продуктов жизнедеятельности организма и токсинов, а также лекарственных препаратов (сульфаниламидов, антибиотиков) и их метаболитов. Антибиотики и многие метаболиты конкурируют за сайты связывания на молекулах альбумина. При связывании с различными молекулами может меняться третичная структура альбумина, что нарушает его связывающую и транспортную функции [1].

Многие заболевания, в том числе инфекционного генеза, сопровождаются эндогенной интоксикацией организма. При этом уровень интоксикации организма рассматривается как один из важных факторов, отражающих тяжесть течения заболевания [10]. К настоящему времени наиболее надежным критерием интоксикации считается повышение концентрации промежуточных метаболитов средней молекулярной массы (ПМСМ, МСМ) выше

физиологического уровня. Молекулы средней массы представляют собой разные по химическому строению вторичные эндотоксические вещества, которые могут связываться с белками сыворотки крови и нарушать их транспортную функцию.

Исследование ПМСМ в основном ограничивается диагностикой эндогенной интоксикации при различных заболеваниях и токсикозах разного происхождения [5,7,11]. В то же время рядом авторов показана обратная взаимосвязь между уровнем ПМСМ в циркуляции и концентрацией альбумина, обладающего эффективными центрами связывания на своей молекуле [5]. Влияние же эндогенной интоксикации на бета-лактамазную активность сыворотки крови остается практически не изученным.

Цель работы: выявить особенности бета-лактамазной активности сыворотки крови и уровня эндогенной интоксикации у детей с острым эшерихиозом, вызванным энтеротоксигенными штаммами *Escherichia coli*.

Материал и методы исследования

Было обследовано 28 практически здоровых детей в возрасте от 1 до 7 лет и 210 детей с острым эшерихиозом среднетяжелого и тяжелого течения, обусловленным энтеротоксигенными штаммами *E.coli*.

Определение бета-лактамазной активности в сыворотке крови и ее количественную оценку проводили с использованием тест-системы «БиоЛактам» (SilDesign, Белоруссия) по инструкции производителя.

Исследование эндогенной интоксикации проводили путем определения уровня промежуточных молекул средней массы в плазме крови [9].

При статистической обработке результатов проводили вычисление средних арифметических величин и средних квадратичных отклонений. Для оценки статистической значимости различий между соответствующими показателями вычисляли критерий Стьюдента. Для определения связи между отдельными показателями использовали корреляционный анализ по Пирсону.

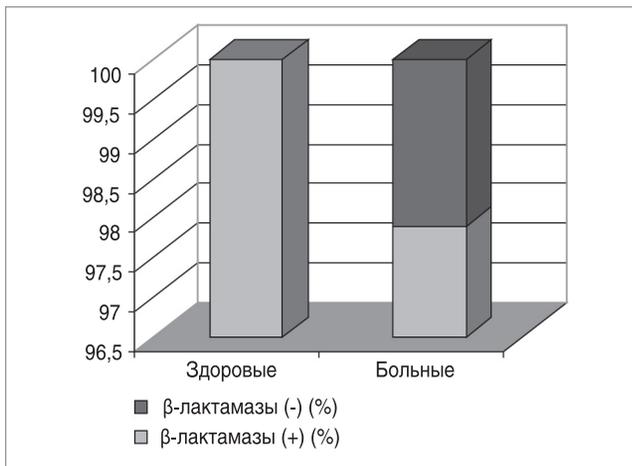


Рис. 1. Частота выявления бета-лактамаз в сыворотке крови детей с острым эшерихиозом

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования бета-лактамазной активности сыворотки крови показали, что здоровые и больные дети практически не различались по частоте выявления бета-лактамаз: у здоровых лиц сыворотка крови содержала бета-лактамазы в 100% случаев, у больных эшерихиозом детей бета-лактамазная активность сыворотки крови выявлена в 97,9% случаев (рис. 1). Столь несущественные различия могли быть связаны, скорее всего, с конституциональными особенностями строения альбумина или естественных антител IgG-класса в группе больных.

Известно, что внутривидовые наследственные различия в строении белков сыворотки крови контролируются, как правило, аллельными генами, причём частота каждой аллели в популяции довольно высока. Распространение в популяции новых аллелей может происходить вследствие мутации соответствующего гена в макроорганизме. При этом в полипептидной цепи достаточно бывает замены всего лишь одной аминокислоты на другую для изменения свойства белка [15].

Средние значения бета-лактамаз в сыворотке крови у здоровых детей и больных со среднетяжелым и тяжелым течением инфекции значительно различались (рис. 2).

Среди здоровых детей в сыворотке крови выявлены наиболее высокие значения этого показателя ($68,1 \pm 2,16\%$). У больных тяжесть течения заболевания оказывала суще-

ственное влияние на уровень сывороточной бета-лактамазной активности. Если при течении заболевания средней тяжести этот показатель составлял $58,2 \pm 2,20\%$, то у детей с тяжелым течением инфекции он снижался до $52,1 \pm 2,79\%$.

В литературе имеются данные, что для всех больных и здоровых лиц характерно наличие в сыворотке крови бета-лактамазной активности [6] той или иной степени, что принципиально согласуется с результатами наших исследований.

По другим данным, бета-лактамазная активность сыворотки крови выявлялась у больных с разными нозологическими формами инфекций в 88,6–100% случаев [12,16].

Среди больных более высокая активность этих ферментов определялась при травматической патологии, минимальная — при тяжелых бактериальных инфекциях (рожистое воспаление, бактериальный менингит) [3,6].

С другой стороны, у части больных с затяжным течением заболевания был выявлен повышенный уровень бета-лактамаз в сыворотке крови, что снижало эффективность антибиотической терапии и требовало, по мнению авторов, назначения резервных антибиотиков [8].

Некоторыми авторами высказано предположение о том, что при инфекциях бактериальные бета-лактамазы могут поступать в кровотоки и влиять на общую бета-лактамазную активность крови [13].

Для выяснения этого вопроса мы проанализировали корреляционную связь между резистентностью к ампициллину у 101 штамма *E.coli*, проявлявших резистентность к этому антибиотику, и уровнем бета-лактамазной активности сыворотки крови у соответствующих больных. Выбор чувствительности именно к ампициллину был основан на применении пенициллиназы в тест-системе «БиоЛактам», использованной нами для определения бета-лактамазной активности сыворотки крови. Результаты изучения корреляционной связи между чувствительностью выделенных от больных штаммов *E.coli* к ампициллину и уровнем бета-лактамазной активности сыворотки крови не выявили значимой связи между этими показателями — коэффициент корреляции имел невысокий уровень ($r=0,31$).

Мы предположили, что одной из причин снижения бета-лактамазной активности сыворотки крови у больных могло быть изменение конформационной структуры сывороточных белков вследствие их взаимодействия с ПМСМ.

Показано, что у детей эндогенная интоксикация приводит к изменению структуры молекул альбумина и снижению его функциональных резервов, в том числе его

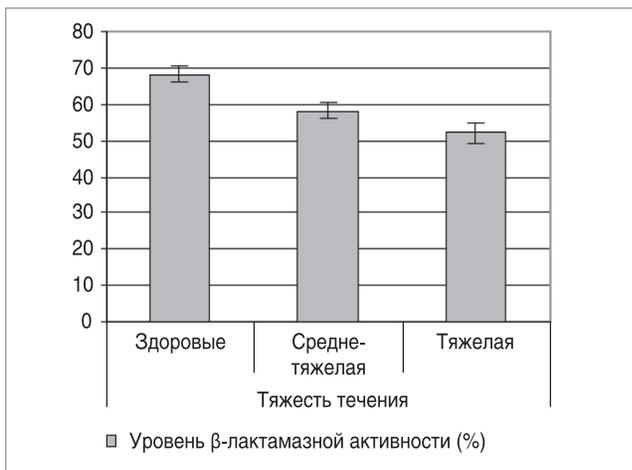


Рис. 2. Содержание бета-лактамаз в сыворотке крови детей с различной тяжестью течения острого эшерихиоза

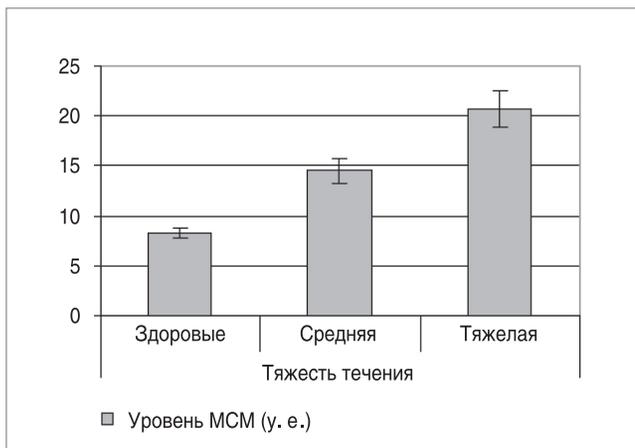


Рис. 3. Уровень эндогенной интоксикации у больных острым эшерихиозом разной степени тяжести детей

транспортной и детоксикационной функций, способствуя усугублению интоксикации и прогрессированию патологического процесса [2]. Это могло негативно влиять и на транспорт антибиотиков в очаг воспаления.

Далее проводилось определение уровня эндогенной интоксикации путем исследования промежуточных молекул средней массы в плазме крови (рис. 3). Результаты исследования показали достоверные ($p < 0,05$) различия в уровне эндогенной интоксикации между отдельными группами обследованных. Если у практически здоровых детей этот показатель составил $8,3 \pm 0,54$ у. е., то среди больных со средней степенью тяжести он равнялся $14,5 \pm 1,27$ у. е., а у больных с тяжелым течением инфекции был максимальным — $20,7 \pm 1,81$ у. е.

Далее мы проанализировали степень взаимосвязи между уровнем бета-лактамазной активности и концентрацией промежуточных молекул средней массы. Была выявлена обратная связь средней силы между изученными показателями: ($r = -0,67$). Другими дополнительными причинами снижения бета-лактамазной активности сыво-

ротки крови могли быть потери белков организмом вследствие неоднократной рвоты и диареи, а также перераспределение белковых фракций в пользу снижения альбуминов и возрастания гамма-глобулиновой фракции, вызванное воспалительным процессом.

Выводы

Таким образом, у здоровых и у большинства детей, больных острым эшерихиозом, вызванным энтеротоксигенными *E. coli*, в сыворотке крови присутствовали факторы, обладающие бета-лактамазной активностью, не связанные с продукцией бета-лактамаз эшерихиями. Уровень бета-лактамазной активности сыворотки крови прогрессивно снижался с увеличением тяжести течения заболевания. У больных отмечено возрастание уровня эндогенной интоксикации, характеризующееся избыточным накоплением в циркуляции промежуточных молекул средней массы. Возрастание уровня ПМСМ сопровождалось снижением бета-лактамазной активности сыворотки крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / под ред. Ю. А. Грызунова, Г. Е. Добрецова. — М.: ИРИУС, 1994. — 226 с.
2. Борисова О. В. Роль сывороточного альбумина в прогрессировании хронических поражений почек у детей / О. В. Борисова // Известия высших учебных заведений. Приволжский регион. Мед. науки. — 2011. — № 1. — С. 66—72.
3. Жильцов И. В. Биологическая резистентность к бета-лактамам антибиотикам при социально значимых инфекционных заболеваниях бактериальной природы: механизмы, клиническое значение и пути преодоления: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И. В. Жильцов. — Витебск, 2013. — 29 с.
4. Жильцов И. В. Исследование природы бета-лактамазной активности сыворотки крови / И. В. Жильцов, И. С. Веремей, В. М. Семенов // Иммунопатол., аллергол., инфектол. — 2011. — № 3. — С. 17—23.
5. Исследование влияния химиопрепаратов на уровень эндогенной интоксикации / Шалашная Е. В., Горошинская И. А., Неродо Г. А. [и др.] // Сибирский онкологич. журн. — 2008. — № 2 (26). — С. 50—55.
6. Клинико-патогенетическое значение бета-лактамазной активности сыворотки крови больных и здоровых лиц / Жильцов И. В., Веремей И. С., Семенов В. М., Логвиненко С. М. // Военная медицина. 2011. — С. 23—25.
7. Коннова Ю. А. Патогенетические механизмы интоксикационного синдрома при острых кишечных инфекциях и методы его коррекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю. А. Коннова. — М., 2007. — 24 с.
8. Кучко И. В. Бета-лактамазная активность сыворотки крови человека и её клинико-патогенетическое значение / И. В. Кучко, И. В. Жильцов, И. С. Веремей // Вестн. Витебского гос. мед. ун-та. — 2011. — Т. 10, № 3. — С. 128—136.
9. Малахова М. Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации (сообщение 1-е) / М. Я. Малахова // Эфферентная терапия. — 1995. — Т. 1, № 1. — С. 61—64.
10. Маржохова М. Ю. Некоторые патогенетические аспекты состояния иммунитета, свободнорадикальных процессов и синдрома интоксикации у больных острыми кишечными инфекциями: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М. Ю. Маржохова. — М., 2004. — 35 с.
11. Медицинские лабораторные технологии: справ. / под ред. А. И. Карпищенко. — Т. 2. — СПб: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 792 с.
12. Особенности бета-лактамазной активности сыворотки крови больных аденовирусной инфекцией, острым гнойным тонзиллитом, серозными и гнойными менингитами / Жильцов И. В., Веремей И. С., Семенов В. М., Генералов И. И. // Вестн. Витебского гос. мед. ун-та. — 2009. — Т. 8, № 3. — С. 118—129.
13. Скворцова В. В. Клиническое значение уровня бета-лактамазной активности плевральной жидкости при инфекциях дыхательных путей / В. В. Скворцова, В. М. Семенов, Т. И. Дмитраченко // Журн. инфектол. — Т. 4, № 3. — С. 92—93.
14. Факторы макроорганизма, снижающие эффективность антибактериальной терапии, проводимой бета-лактамами / Семенов В. М., Жильцов И. В., Веремей И. С. [и др.] // Клин. Инфектол., паразитол. — 2012. — № 3—4. — С. 25—42.
15. Эфроимсон В. П. Иммуногенетика / В. П. Эфроимсон. — М.: Медицина, 1971. — 336 с.
16. Callaghan H. C. Novel method for detection of b-lactamases by using a chromogenic cephalosporin substrate / H. C. Callaghan // Antimicrobial agents and chemotherapy. — 1972. — Vol. 1, № 4. — P. 283—288.
17. Pollutant-induced modulation in conformation and b-lactamase activity of human serum albumin / Ahmad E., Rabbani G., Zaidi N. [et al.] // PLoS One. — 2012. — № 7. — P. 38372.

Бета-лактамазная активность сыворотки крови и уровень эндогенной интоксикации у детей с острым эшерихиозом, вызванным энтеротоксигенными *Escherichia coli*

Р.Г. Гусейнова

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

Цель: выявить особенности бета-лактамазной активности сыворотки крови и уровня эндогенной интоксикации у детей с острым эшерихиозом, вызванным энтеротоксигенными штаммами *Escherichia coli*.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 28 практически здоровых детей в возрасте от 1 до 7 лет и 210 детей с острым эшерихиозом среднетяжелого и тяжелого течения. Определение бета-лактамазной активности в сыворотке крови и ее количественную оценку проводили с

использованием тест-системы «БиоЛактам». Исследование эндогенной интоксикации проводили путем определения уровня промежуточных молекул средней массы в плазме крови.

Результаты. У здоровых и большинства детей с эшерихиозом в сыворотке крови обнаружены факторы, обладающие бета-лактамазной активностью, уровень которой прогрессивно снижался с возрастанием тяжести течения заболевания и увеличением в циркуляции содержания промежуточных молекул средней массы.

Выводы. У больных отмечено возрастание уровня эндогенной интоксикации, характеризующееся избыточным накоплением в циркуляции промежуточных молекул средней массы. Возрастание уровня ПМСМ сопровождалось снижением бета-лактамазной активности сыворотки крови.

Ключевые слова: бета-лактамазная активность сыворотки крови, острый эшерихиоз, *Escherichia coli*, эндогенная интоксикация.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.3(67):35-38; doi10.15574/SP.2015.67.35

Beta-lactamase activity of blood serum and the level of endogenous intoxication in children with acute ehsherihoza caused by enterotoxigenic *Escherichia coli*

R.G. Huseynova

Azerbaijan Medical University, Baku

Objective: To identify the features of a beta-lactamase activity in the blood serum and the levels of endogenous intoxication in children with acute ehsherihoza caused by enterotoxigenic strains of *Escherichia coli*.

Patients and methods. A total of 28 healthy children in the age from 1 to 7 years and 210 children with acute ehsherihoza of moderate and severe course were under observation. Determination of beta-lactamase activity in the blood serum and its quantitative evaluation was performed with the use of «BioLaktam» test-system. The study of endogenous intoxication was performed by the way of determining of the level of intermediate molecules of average mass in the blood plasma.

Results. In healthy and most children with ehsherihoza in the blood serum were found the factors with beta-lactamase activity, the level of which is progressively decreased with increasing severity of the disease and an increase in the circulation of the contents of the intermediate molecules of average mass.

Conclusions. In patients was marked the increase in the level of endogenous intoxication. It is characterized by excessive accumulation of the intermediate molecules in the circulation of average mass. The increase in the level of the intermediate molecules of average mass was accompanied by a decrease in the average beta-lactamase activity of blood serum.

Key words: beta-lactamase activity of blood serum, acute ehsherihoza, *Escherichia coli*, endogenous intoxication.

Сведения об авторах:

Гусейнова Р.Г. — Каф. микробиологии и иммунологии Азербайджанского Медицинского Университета, г. Баку, Азербайджан.

Статья поступила в редакцию 21.03.2015 г.

НОВОСТИ

После кори иммунитет ребенка может оставаться уязвимым несколько лет, а не недель

Исследователи пояснили, что до сих пор считалось, что после перенесенной кори ослабление иммунитета сохраняется 4–8 недель. Однако изучение данных по детской смертности в США, Дании и Великобритании показало, что такой эффект может сохраняться до 28 недель.

Эксперты отметили, что вирус кори поражает иммунные клетки и ослабляет защиту организма. Из-за снижения защитных функций иммунной системы

резко возрастает вероятность летального исхода от инфекционных заболеваний. Согласно подсчетам ученых, внедрение вакцины против кори в развитых странах позволило снизить детскую смертность от инфекционных заболеваний на 50%.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), иммунизация против кори позволила в 2000–2013 годах снизить смертность от этого заболевания на 75%. Тем не менее, в 2013 году от кори умерло около 145 тыс. человек.

Источник: med-expert.com.ua