

Клиническое значение бета-лактамазной активности ротовой жидкости

И.В. Жильцов, Т.А. Торосян, В.М. Семенов, С.К. Егоров

УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Clinical value of beta-lactamase activity of oral fluid

I. Zhyltsou, T. Torosyan, V. Semenov, S. Egorov

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Аннотация

Целью настоящего исследования было установить, оказывает ли уровень бета-лактамазной активности ротовой жидкости влияние на эффективность стартовой эмпирической антибиотикотерапии, проводимой пациентам с гнойно-воспалительными заболеваниями (ГВЗ) челюстно-лицевой области (ЧЛО), и можно ли использовать данный показатель для её оптимизации.

Материалы и методы. Опытная группа пациентов с ГВЗ ЧЛО (n=158) была составлена из пациентов с терапевтическими (n=57) и хирургическими (n=101) ГВЗ ЧЛО. Контрольная группа (n=52) была составлена из практически здоровых лиц. Определение уровня бета-лактамазной активности ротовой жидкости осуществлялось путем спектрофотометрической регистрации распада бета-лактаманной связи антибиотика цефалоспоринового ряда нитроцефина.

Результаты. Было установлено, что ротовая жидкость пациентов с терапевтическими и хирургическими ГВЗ ЧЛО в 97,4% случаев обладает бета-лактамазной активностью, уровень которой колеблется в широких пределах (0-94,3%). Средний уровень бета-лактамазной активности ротовой жидкости пациентов составил 39,6% и достоверно ($p \leq 0,0026$) превышал таковой в контрольной группе (18%). Согласно данным ROC-анализа, интервал значений бета-лактамазной активности ротовой жидкости от 40 до 70% следует считать соответствующим возможному наличию устойчивости к бета-лактаманым антибиотикам первой линии (в частности, к цефалоспорином 3 поколения), а $\geq 70\%$ – вероятному наличию устойчивости к данным антибактериальным препаратам. Общий риск неудачи стартовой эмпирической этиотропной терапии в подгруппе пациентов с бета-лактамазной активностью ротовой жидкости $\geq 40\%$ был в 3-12 раз, а в подгруппе пациентов с активностью $\geq 70\%$ – в 4-14 раз выше, чем у пациентов с бета-лактамазной активностью ротовой жидкости $< 40\%$.

Выводы. При уровне бета-лактамазной активности ротовой жидкости в пределах 40-70% следует рекомендовать

Summary

The *purpose* of the present study was to determine whether the level of oral fluid beta-lactamase activity has an impact on the effectiveness of starting empirical antibiotic therapy prescribing to the patients with purulent-inflammatory diseases (PID) of the maxillofacial region (MFR), and whether one can use this characteristic for the optimization of antibiotic therapy.

Materials and methods. Experimental group of patients with PID MFR (n=158) was composed of patients with therapeutic (n=57) and surgical (n=101) PID MFR. The control group (n=52) was composed of virtually healthy individuals. Determination of the levels of beta-lactamase activity of oral fluid was carried out by spectrophotometric registration of decay of synthetic beta-lactam antibiotic of cephalosporin group nitrocefin, or cefinase.

Results. It has been found that the oral fluid of patients with therapeutic and surgical PID MFR possesses some beta-lactamase activity in 97,4% of cases, and variability of its levels is high (0-94,3%). The average level of beta-lactamase activity of oral fluid in the patients group was 39,6% what was reliably ($p \leq 0,0026$) higher than this one of control group (18%). According to the ROC-analysis data, the range of values of beta-lactamase activity of oral fluid between 40% and 70% corresponds to the possible presence of resistance to beta-lactam antibiotics of the first line (in particular, to the 3rd generation cephalosporins), whereas the level of activity above 70% corresponds to the probable presence of such resistance. Overall risk of failure of starting empirical antibacterial therapy in the subgroup of patients with beta-lactamase activity of oral liquid $\geq 40\%$ was 3-12 times higher, and in the subgroup of patients with activity level $\geq 70\%$ – in 4-14 times higher than in patients with beta-lactamase activity of oral fluid $< 40\%$.

Conclusion. At the level of beta-lactamase activity of oral fluid of patients with PID MFR within 40-70% one should recommend the prescription of inhibitor-protected beta-lactams and/or antibiotics from other pharmacological groups, and if this level of activity is $> 70\%$ – one should mandatory prescribe these antibiotics.

назначение ингибитор-защищенных бета-лактамов и/или антибиотиков из других фармакологических групп, а при активности $\geq 70\%$ – обязательно назначать данные антибиотики.

Ключевые слова

Бета-лактамазная активность, ротовая жидкость, тест-система «БиоЛактам», эмпирическая антибактериальная терапия, гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области.

Введение

Общеизвестно, что в ротовой полости обитает большое количество (более 200 видов) разнообразных микроорганизмов – патогенных, условно-патогенных и непатогенных [1]. Многие из них способны вызывать гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области [2, 3]. Ротовая микрофлора первой принимает на себя удар любых антибактериальных препаратов, поступающих в организм человека через рот (включая антибиотики, содержащиеся в пище), вследствие чего многие представители ротовой микрофлоры обладают устойчивостью к антибиотикам, нередко – сразу к нескольким [4, 5]. Основной группой антибактериальных препаратов, наиболее часто используемых в клинической практике, являются бета-лактамы, которые в сумме составляют до 80% от всех применяемых антибиотиков [6]. В предыдущих наших работах было показано, что ротовая жидкость пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями (ГВЗ) челюстно-лицевой области (ЧЛО) обладает собственной бета-лактамазной активностью, которая на 80% и более обусловлена примесью бактериальных бета-лактамаз класса А; оставшиеся 20% опосредуются различными эндогенными факторами макроорганизма, преимущественно – человеческим сывороточным альбумином (ЧСА) [7, 8]. Можно ожидать, что высокий уровень бета-лактамазной активности ротовой жидкости, опосредованный преимущественно бактериальными бета-лактамазами, должен приводить к снижению эффективности эмпирической этиотропной терапии с использованием антибиотиков бета-лактаминового ряда, проводимой пациентам с ГВЗ ЧЛО. Соответственно, количественная оценка уровня указанной активности ротовой жидкости теоретически может использоваться для оптимизации антибактериальной терапии; тем не менее, данный вопрос ранее никогда и никем не изучался. Сообразно с этим, целью

Key words

Beta-lactamase activity, oral fluid, assay kit “BioLactam”, empirical antibiotic therapy, purulent inflammatory diseases of the oral cavity.

настоящего исследования было установить, оказывает ли величина уровня бета-лактамазной активности ротовой жидкости влияние на эффективность стартовой эмпирической антибиотикотерапии, проводимой пациентам с ГВЗ ЧЛО, и можно ли использовать данный показатель для её оптимизации.

Материалы и методы

Опытная группа пациентов с ГВЗ ЧЛО (n=158) была составлена из двух подгрупп – пациентов с терапевтическими (n=57) и хирургическими (n=101) ГВЗ ЧЛО. Пациенты с терапевтическими ГВЗ ЧЛО страдали острыми гнойными тонзиллитами, пациенты с хирургической патологией ЧЛО – фурункулами, абсцессами, флегмонами и остеомиелитами мягких тканей и костей челюстно-лицевой области, а также периоститами и сиалоаденитами. Контрольная группа (n=52) была составлена из практически здоровых лиц.

Пациенты с хирургической гнойно-воспалительной патологией ЧЛО находились на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии УЗ «Витебская областная клиническая больница» в 2010-2013 гг. Пациенты с острыми гнойными тонзиллитами находились на лечении в УЗ «Витебская областная инфекционная клиническая больница» с 2010 по 2013 гг.

Определение уровня бета-лактамазной активности ротовой жидкости осуществлялось путем спектрофотометрической регистрации распада бета-лактамина связи антибиотика цефалоспоринового ряда нитроцефина. При этом происходит батохромный сдвиг в хромофорной системе его молекулы, и максимум ее поглощения меняется с 390 нм на 486 нм. Нитроцефин разрушается всеми известными бета-лактамазами [9].

Непосредственно для измерения бета-лактамазной активности была использована тест-система «БиоЛактам», разработанная ранее коллективом кафедры инфекционных болезней УО

«ВГМУ» и производимая ООО «СИВитал» (РБ). Данная тест-система предназначена для измерения бета-лактамазной активности в различных биологических объектах (сыворотке крови, спинномозговой жидкости, мокроте, ротовой жидкости, моче, раневом отделяемом, плевральном и перитонеальном экссудатах, бактериальных взвесах и т.д.) нитроцефиновым методом. Способ промышленного производства указанной тест-системы описан в ТУ ВУ 391353648.001– 2011.

Эксперимент выполнялся в соответствии со стандартной методикой, изложенной в инструкции, прилагаемой к тест-системе.

Результаты и обсуждение

В 97,4% (95% ДИ: 94,9...99,9) исследованных образцов ротовой жидкости пациентов с ГВЗ ЧЛО была выявлена собственная бета-лактамазная активность, равная или превышающая 1%. У лиц контрольной группы данный показатель составил 84,6% (95% ДИ: 74,8... 94,4).

Характеристики бета-лактамазной активности во всех группах сравнения, включённых в исследуемую выборку, приведены в таблице 1.

Наибольшая бета-лактамазная активность ротовой жидкости ожидаемо наблюдалась в группе пациентов с хирургическими ГВЗ ЧЛО, несколько меньшая – в группе пациентов с терапевтическими ГВЗ ЧЛО, и наиболее низкая – в контрольной группе практически здоровых лиц.

Различия средних уровней бета-лактамазной активности и их медианных показателей в сравниваемых группах являются статистически значимыми (непараметрический дисперсионный анализ Краскелла-Уоллиса, $p < 0,0001$; медианный тест, $p = 0,01$). При этом различия между группами пациентов с терапевтическими и хирургическими ГВЗ ЧЛО статистически незначимы (U-тест Манна-Уитни, $p = 0,15$), в то время как средние

уровни бета-лактамазной активности ротовой жидкости в обеих группах пациентов статистически значимо отличаются от соответствующих показателей контрольной группы (U-тест Манна-Уитни, $p = 0,0026$ для группы пациентов с острыми гнойными тонзиллитами и $p < 0,000001$ для группы пациентов с хирургическими ГВЗ ЧЛО).

Таким образом, уровни бета-лактамазная активности ротовой жидкости в обеих группах пациентов значимо выше, чем в контрольной группе, но незначимо различаются между собой (хотя имеется тенденция к более высокой активности в группе пациентов с хирургическими ГВЗ ЧЛО, что подтверждается относительно невысоким значением уровня значимости p (0,15).

Все пациенты, включенные в настоящее исследование (как с терапевтическими, так и с хирургическими ГВЗ ЧЛО), получали антибактериальную терапию. Основу антибактериальной терапии при хирургических ГВЗ ЧЛО в отделении челюстно-лицевой хирургии УЗ «ВОКБ» составляют антибиотики бета-лактаманного ряда (72,1%; 95% ДИ: 64,2...80,1). Средняя продолжительность антибактериальной терапии в данной группе составила 8,2 суток (95% ДИ: 7,4...8,9, min 1, max 28), в ходе лечения имело место 11 замен схемы терапии (в 4 случаях схема терапии менялась 2 раза). Основу антибактериальной терапии, проводимой пациентам с терапевтическими ГВЗ ЧЛО, также составляют антибиотики бета-лактаманного ряда (86,2%; 95% ДИ: 77,3...95,1). Средняя продолжительность антибактериальной терапии в данной группе составила 6,7 суток (95% ДИ: 6,0...7,4, min 2, max 11), в ходе лечения имело место 16 замен схемы терапии (в 5 случаях схема терапии менялась 2 раза).

В группе пациентов с хирургическими ГВЗ ЧЛО были выявлены слабые и средней силы прямые корреляции между уровнем бета-лактам-

Таблица 1. Общая характеристика показателей бета-лактамазной активности проб ротовой жидкости во всех изученных группах сравнения

| Показатели | Все ГВЗ ЧЛО | Хирургические ГВЗ ЧЛО | Терапевтические ГВЗ ЧЛО | Контрольная группа |
|------------|-------------|-----------------------|-------------------------|--------------------|
| Средняя | 39,6% | 41,3% | 36,3% | 18,0% |
| 95% ДИ | 35,0...44,1 | 35,9...46,8 | 27,8...44,7 | 13,2...22,7 |
| Медиана | 32,6% | 41,2% | 24,5% | 18,0% |
| 95% ДИ | 23,4...45,6 | 24,4...49,0 | 14,8...54,7 | 3,8...25,5 |
| 25%; 75% | 12,2; 68,3 | 13,6; 69,0 | 7,9; 61,8 | 1,9; 27,4 |
| Min...max | 0...94,3% | 0...87,4% | 0,9...94,3 | 0...68,6 |

мазной активности ротовой жидкости и рядом клинико-лабораторных показателей, характеризующих тяжесть течения заболевания и эффективность проводимой пациентам антибактериальной терапии, в частности, с продолжительностью госпитализации ($R=0,528$), количеством палочкоядерных клеток в лейкоцитарной формуле ($R=0,328$), уровнем АсАт в биохимическом анализе крови ($R=0,261$), числом изменений схемы антибактериальной терапии ($R=0,336$), фактом назначения антибиотиков резерва из группы бета-лактамов ($R=0,200$) и других фармакологических групп ($R=0,330$). Некоторые из вышеперечисленных параметров косвенно отражают тяжесть течения заболевания: продолжительность госпитализации, палочкоядерный сдвиг в ОАК, уровень АсАт. Остальные клинико-лабораторные параметры косвенно отражают эффективность антибактериальной терапии: продолжительность госпитализации, число изменений схемы антибактериальной терапии, факт назначения антибиотиков резерва – как бета-лактамов, так и представителей других фармакологических групп.

Складывается впечатление, что высокий уровень бета-лактамазной активности ротовой жидкости в группе пациентов с хирургическими ГВЗ ЧЛО соответствует более тяжелому течению заболевания и сниженной эффективности эмпирической этиотропной терапии.

В группе пациентов с терапевтическими ГВЗ ЧЛО были выявлены статистически значимые средней силы и сильные прямые корреляции между уровнем бета-лактамазной активности ротовой жидкости и продолжительностью госпитализации ($R=0,666$), числом изменений схемы антибактериальной терапии ($R=0,802$), продолжительностью антибактериальной терапии ($R=0,610$). Таким образом, в данной группе прослеживаются те же закономерности, что и в группе пациентов с хирургическими ГВЗ ЧЛО: повышенный уровень бета-лактамазной активности ротовой жидкости явно коррелирует со сниженным уровнем эффективности антибактериальной терапии первой линии, проводимой таким пациентам (о чём свидетельствует сопутствующее увеличение продолжительности как стационарного лечения, так и антибактериальной терапии, а также учащение замен схемы проводимой этиотропной терапии).

Важным этапом статистического анализа результатов клинических испытаний нового метода лабораторной диагностики является установление порогового значения бета-лактамазной

активности ротовой жидкости, при превышении которого можно с определенной степенью достоверности констатировать наличие у пациента устойчивости к антибиотикам бета-лактаминового ряда.

Как известно, не существует клинико-лабораторных признаков, прямо указывающих на неэффективность проводимой антибактериальной терапии, ввиду чего в настоящей работе использовались косвенные (суррогатные) признаки – факт смены антибиотика в ходе лечения, общее количество смен антибиотиков, факт назначения антибиотиков резерва (как из группы бета-лактамов, так и из других фармакологических групп), общая продолжительность антибактериальной терапии. Каждый из перечисленных признаков в отдельности мог быть обусловлен случайным сочетанием клинических и организационных факторов, но их совокупный анализ позволяет получить представление о наличии либо отсутствии клинического эффекта от назначенной антибиотикотерапии.

Для клинических целей (прогнозирования антибиотикоустойчивости до начала терапии) высокая специфичность анализа полезнее высокой чувствительности, поскольку назначение определённой схемы этиотропной терапии, отличающейся от стандартной, должно быть хорошо обоснованным. В настоящем исследовании за достаточный был принят уровень специфичности $\geq 80\%$.

Пороговые уровни бета-лактамазной активности ротовой жидкости, полученные в ходе ROC-анализа, обобщены в таблице 2.

Разброс вычисленных значений пороговых уровней бета-лактамазной активности относительно невелик, что может быть использовано для составления клинических рекомендаций. В частности, автор считает, что в данном случае имеет смысл ввести т.н. «серую зону»: интервал значений бета-лактамазной активности ротовой жидкости 40...70% считать соответствующим возможному наличию устойчивости к бета-лактаминам препаратам первой линии, а $\geq 70\%$ – вероятному наличию устойчивости к данным антибиотикам.

Установленный нами для ROC-анализа минимальный достаточный уровень специфичности $\geq 80\%$ означает, что при величине бета-лактамазной активности ротовой жидкости, равной или превышающей пороговый уровень, устойчивость ротовой микрофлоры к бета-лактаминам антибиотикам первой линии будет гарантированно присутствовать в 8 и более случаях из 10.

Таблица 2. Пороговые уровни бета-лактамазной активности ротовой жидкости, указывающие на возможную неэффективность стартовой антибактериальной терапии у пациентов с ГВЗ ЧЛО (во всех случаях $p \leq 0,0003$)

| Суррогатный критерий неэффективности антибактериальной терапии | Пороговый уровень при специфичности $\geq 60\%$ | Пороговый уровень при специфичности $\geq 70\%$ | Пороговый уровень при специфичности $\geq 80\%$ |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Эпизод смены антибактериальной терапии | 35,0% | 47,0% | 67,7% |
| Две и более последовательные смены антибактериальной терапии | 43,9% | 54,4% | 80,6% |
| Назначение антибиотиков резерва | 41,3% | 49,0% | 67,2% |
| Назначение антибиотиков резерва бета-лактаминового ряда | 45,6% | 60,6% | 73,6% |
| Назначение антибиотиков из других фармакологических групп | 35,0% | 45,7% | 66,7% |
| Назначение антибиотиков резерва, не относящихся к бета-лактамам | 43,0% | 53,2% | 70,7% |
| Общая продолжительность антибактериальной терапии ≥ 10 суток | 34,6% | 44,9% | 59,0% |
| Общая продолжительность антибактериальной терапии ≥ 11 суток | 41,3% | 49,0% | 67,1% |
| Общая продолжительность антибактериальной терапии ≥ 14 суток | 43,9% | 53,5% | 69,8% |
| Среднее (95% ДИ) | 40,4% (37,1...43,7) | 50,8% (46,9...54,7) | 69,2% (64,7...73,6) |

В ходе настоящего исследования был также проведен анализ статистической значимости различий клинико-лабораторных показателей, характеризующих тяжесть течения заболевания и эффективность антибактериальной терапии, между подгруппами пациентов с ГВЗ ЧЛО с высокой ($\geq 40\%$, $\geq 70\%$) и низкой ($< 40\%$) бета-лактамазной активностью ротовой жидкости. Как и в других подобных случаях, для этого использовался U-тест Манна-Уитни. Полученные в результате сравнения результаты приведены в таблицах 3 и 4.

Из материалов, представленных в таблицах 3 и 4, следует:

1. У пациентов с высокой бета-лактамазной активностью ротовой жидкости имеется тенденция к более тяжелому течению ГВЗ ЧЛО, чем у пациентов с низкой активностью: больше продолжительность госпитализации,

дольше сохраняется лихорадка. Указанные различия более выражены при сравнении подгрупп с низкой ($< 40\%$) и очень высокой ($\geq 70\%$) активностью: так, средняя продолжительность госпитализации и лихорадочного периода у пациентов из указанных подгрупп различается почти в 2 раза, причём статистическая значимость различий выше, чем при сравнении аналогичных показателей в подгруппах с низкой ($< 40\%$) и высокой ($\geq 40\%$) бета-лактамазной активностью;

2. Анализ клинических показателей, косвенно характеризующих эффективность антибактериальной терапии, показывает, что продолжительность лечения антибиотиками в подгруппах пациентов с высокой бета-лактамазной активностью ротовой жидкости в 1,5 раза ($\geq 40\%$) и 1,7 раз ($\geq 70\%$) больше, чем в подгруппе пациентов с низкой актив-

ностью (<40%), причём указанная разница статистически высокозначима. Помимо этого, антибиотики, не относящиеся к бета-лактаманному ряду, и антибиотики резерва всех групп назначались пациентам с высокой бета-лактамазной активностью ротовой жидкости в 2,7-3,2 раза ($\geq 40\%$) и в 3,8-4,3 раза ($\geq 70\%$) чаще, чем пациентам с низкой бета-лактамазной активностью, а вероятность смены антибактериальной терапии в подгруппах

пациентов с бета-лактамазной активностью ротовой жидкости $\geq 40\%$ и $\geq 70\%$ составила 49,3% и 69,7%, соответственно, против 2,8% в подгруппе пациентов с бета-лактамазной активностью ротовой жидкости <40%.

Для некоторых из перечисленных в таблицах 3 и 4 показателей можно вычислить отношения рисков и шансов (risk ratios (RR), odds ratios (OR) [10]), а также доверительные интервалы для них. Вычисленные значения RR и OR указаны

Таблица 3. Статистическая значимость различий клинико-лабораторных показателей, характеризующих тяжесть течения заболевания и эффективность антибактериальной терапии, между подгруппами пациентов с высокой ($\geq 40\%$) и низкой (<40%) бета-лактамазной активностью ротовой жидкости

| Показатель | Бета-лактамазная активность ротовой жидкости <40%, (95% ДИ) n = 72 | Бета-лактамазная активность ротовой жидкости $\geq 40\%$, (95% ДИ) n = 67 | Уровень значимости различий, p |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Средняя продолжительность госпитализации, сут | 6,5 (6,0...7,0) | 9,7 (8,7...10,7) | <0,00001 |
| Продолжительность лихорадочного периода, сут | 0,9 (0,7...1,1) | 1,6 (1,1...2,0) | 0,22 |
| Вероятность смены антибактериальной терапии, % | 2,8 (0...6,6) | 49,3 (29,6...68,9) | 0,0018 |
| Средняя длительность антибиотикотерапии, сут | 6,2 (5,7...6,7) | 9,4 (8,4...10,4) | <0,00001 |
| Частота назначения антибиотиков из других групп, % | 9,7 (2,7...16,7) | 26,9 (16,0...37,8) | 0,081 |
| Частота назначения антибиотиков резерва, % | 12,5 (4,7...20,3) | 40,3 (28,2...52,4) | 0,0045 |

Таблица 4. Статистическая значимость различий клинико-лабораторных показателей, характеризующих тяжесть течения заболевания и эффективность антибактериальной терапии, между подгруппами пациентов с очень высокой ($\geq 70\%$) и низкой (<40%) бета-лактамазной активностью ротовой жидкости

| Показатель | Бета-лактамазная активность ротовой жидкости <40%, (95% ДИ) n = 72 | Бета-лактамазная активность ротовой жидкости $\geq 70\%$, (95% ДИ) n = 33 | Уровень значимости различий, p |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Средняя продолжительность госпитализации, сут | 6,5 (6,0...7,0) | 10,8 (9,1...12,5) | <0,00001 |
| Продолжительность лихорадочного периода, сут | 0,9 (0,7...1,1) | 2,0 (1,2...2,8) | 0,04 |
| Вероятность смены антибактериальной терапии, % | 2,8 (0...6,6) | 69,7 (34,8...100) | 0,002 |
| Средняя длительность антибиотикотерапии, сут | 6,2 (5,7...6,7) | 10,6 (8,9...12,3) | <0,00001 |
| Частота назначения антибиотиков из других групп, % | 9,7 (2,7...16,7) | 36,4 (19,0...53,7) | 0,028 |
| Частота назначения антибиотиков резерва, % | 12,5 (4,7...20,3) | 54,5 (36,6...72,5) | 0,00046 |

в таблицах 5 и 6 (раздельно для подгрупп пациентов с бета-лактамазной активностью ротовой жидкости $\geq 40\%$ и $\geq 70\%$).

Бросается в глаза, что риск смены антибиотиков в ходе лечения у пациентов из подгрупп с высокой и очень высокой бета-лактамазной активностью ротовой жидкости ($\geq 40\%$, $\geq 70\%$) в 12-14 раз выше, чем в подгруппе с низкой ($< 40\%$) бета-лактамазной активностью. В то же время риск назначения антибиотиков резерва, равно как и препаратов, не относящихся к бета-лактаманному ряду, в подгруппах с высокой активностью всего в 3-4 раза выше, чем в подгруппе с низкой активностью, что прямо указывает на то, что в большинстве случаев при явной клинической неэффективности первоначальной

схемы антибактериальной терапии производится эмпирическая замена одного антибиотика бета-лактаманного ряда первой линии на другой антибиотик бета-лактаманного ряда первой линии (например, цефазолин или ампициллин заменялись на цефотаксим или цефтриаксон); замена на ингибитор-защищенные бета-лактамы и/или препараты из других фармакологических групп (например, фторхинолоны, аминогликозиды и т.д.) производилась существенно реже, что, по мнению автора, прямо указывает на необходимость совершенствования существующих протоколов антибиотикотерапии, назначаемой пациентам с ГВЗ ЧЛО.

Можно констатировать, что общий риск неудачи этиотропной терапии в подгруппе па-

Таблица 5. Относительный риск (RR) и относительный шанс (OR) неэффективности стартовой эмпирической антибактериальной терапии в группе пациентов с ГВЗ ЧЛО с высокой бета-лактамазной активностью ротовой жидкости ($\geq 40\%$) в сравнении с пациентами с низкой ($< 40\%$) активностью

| Показатель | Отношение рисков (95% ДИ) | Отношение шансов (95% ДИ) |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Смена антибактериальной терапии | 12,0 (2,9...49,0) | 17,4 (3,9...77,4) |
| Общая продолжительность антибактериальной терапии ≥ 10 суток | 5,0 (2,2...11,3) | 7,9 (3,0...20,8) |
| Общая продолжительность антибактериальной терапии ≥ 11 суток | 4,8 (1,7...13,6) | 6,2 (2,0...19,6) |
| Назначение антибиотиков, не относящихся к бета-лактаманному ряду | 3,0 (1,6...5,7) | 4,5 (1,9...10,2) |
| Назначение антибиотиков резерва (из всех фармакологических групп) | 3,2 (1,6...6,3) | 4,7 (2,0...11,1) |

Таблица 6. Относительный риск (RR) и относительный шанс (OR) неэффективности стартовой эмпирической антибактериальной терапии в группе пациентов с ГВЗ ЧЛО с очень высокой бета-лактамазной активностью ротовой жидкости ($\geq 70\%$) в сравнении с пациентами с низкой ($< 40\%$) активностью

| Показатель | Отношение рисков (95% ДИ) | Отношение шансов (95% ДИ) |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Смена антибактериальной терапии | 14,4 (3,4...60,1) | 23,1 (4,8...110,8) |
| Общая продолжительность антибактериальной терапии ≥ 10 суток | 7,3 (3,2...16,4) | 16,9 (5,7...50,3) |
| Общая продолжительность антибактериальной терапии ≥ 11 суток | 7,1 (2,5...20,1) | 11,1 (3,2...37,7) |
| Назначение антибиотиков, не относящихся к бета-лактаманному ряду | 3,7 (1,9...7,2) | 6,6 (2,5...17,1) |
| Назначение антибиотиков резерва (из всех фармакологических групп) | 4,4 (2,2...8,7) | 8,4 (3,2...22,3) |

циентов с высокой ($\geq 40\%$) бета-лактамазной активностью ротовой жидкости в 3-12 раз, а в подгруппе пациентов с очень высокой ($\geq 70\%$) активностью – в 4-14 раз выше, чем у пациентов с низкой ($< 40\%$) бета-лактамазной активностью ротовой жидкости, что прямо указывает на:

- 1) высокую клиническую значимость оценки индивидуального уровня бета-лактамазной активности ротовой жидкости пациентов с ГВЗ ЧЛО, которая действительно позволяет с высокой степенью достоверности прогнозировать неэффективность стартовой этиотропной терапии с использованием антибиотиков бета-лактаманного ряда, обычно назначаемых таким пациентам;
- 2) правильность выбранных пороговых уровней бета-лактамазной активности ротовой жидкости, превышение которых соответствует резкому росту риска неэффективности стартовой эмпирической этиотропной терапии.

Заключение

1. Ротовая жидкость пациентов с терапевтическими и хирургическими ГВЗ ЧЛО в 97,4% случаев обладает бета-лактамазной активностью, уровень которой колеблется в широких пределах: от минимального (0%) до максимального (94,3%). Средний уровень бета-лактамазной активности ротовой жидкости пациентов составляет 39,6%, причём уровни активности в группах пациентов с терапевтическими (36,3%) и хирургическими (41,3%) ГВЗ ЧЛО значимо не различаются между собой, но достоверно выше, чем в контрольной группе (18%). При этом у ряда клинически здоровых лиц из контрольной группы также регистрируется бета-лактамазная активность ротовой жидкости, уровень которой может быть весьма значительным (до 68,6%), что, очевидно, обусловлено присутствием в ротовой полости указанных лиц ко-патогенной микрофлоры;
2. Антибактериальная терапия, проводимая пациентам как с хирургическими, так и с терапевтическими ГВЗ ЧЛО, состоит преимущественно из антибиотиков бета-лактаманного ряда (72% и 86%, соответственно);

3. У пациентов как с терапевтическими, так и с хирургическими ГВЗ ЧЛО прослеживаются следующие закономерности: повышенный уровень бета-лактамазной активности ротовой жидкости коррелирует со снижением эффективности стартовой эмпирической антибактериальной терапии, о чём свидетельствуют увеличение продолжительности антибактериальной терапии, а также учащение замен состава проводимой этиотропной терапии, наблюдаемые у соответствующих пациентов. Также у пациентов с высокой бета-лактамазной активностью ротовой жидкости имеется тенденция к более тяжелому течению ГВЗ ЧЛО, чем у пациентов с низкой активностью: больше продолжительность госпитализации, дольше сохраняется лихорадка;
4. Согласно данным ROC-анализа, интервал значений бета-лактамазной активности ротовой жидкости от 40 до 70% следует считать соответствующим возможному наличию устойчивости к бета-лактаманым антибиотикам первой линии (в частности, к цефалоспорином 3 поколения), а $\geq 70\%$ – вероятному наличию устойчивости к данным антибактериальным препаратам;
5. Общий риск неудачи стартовой эмпирической этиотропной терапии в подгруппе пациентов с бета-лактамазной активностью ротовой жидкости $\geq 40\%$ в 3-12 раз, а в подгруппе пациентов с активностью $\geq 70\%$ – в 4-14 раз выше, чем у пациентов с бета-лактамазной активностью ротовой жидкости $< 40\%$, что прямо указывает на высокую клиническую значимость оценки индивидуального уровня бета-лактамазной активности ротовой жидкости пациентов с ГВЗ ЧЛО;
6. Сформулированы клинические рекомендации по оптимизации стартовой эмпирической антибиотикотерапии, проводимой пациентам с ГВЗ ЧЛО: при уровне бета-лактамазной активности ротовой жидкости в пределах 40-70% следует рекомендовать назначение ингибитор-защищенных бета-лактамов и/или антибиотиков из других фармакологических групп, а при активности $\geq 70\%$ – обязательно назначать указанные антибактериальные препараты.

Литература

1. Elisabeth M., Clara D.L., Gary C. et al. Bacterial diversity in the oral cavity of ten healthy individuals. ISME J. 2010; Vol. 4 (8): 962-974.

2. Tets V.V., Tets G.V., Vikina D.S. et al. Unknown pathogens from the human oral microflora of interest for otorhinolaryngology. Vestn. Otorinolaringol. 2014; Vol. 1: 33-36.

3. Guobis Ž., Kareivienė V., Basevičienė N. et al. Microflora of the oral cavity in patients with xerostomia. *Medicina (Kaunas)*. 2011; Vol. 47 (12): 646-651.
4. Karbach J., Callaway A.S., Willershausen B. et al. Multiple resistance to betalactam antibiotics, azithromycin or moxifloxacin in implant associated bacteria. *Clin. Lab.* 2013; Vol. 59 (3-4): 381-387.
5. Prieto-Prieto J., Calvo A. Microbiological basis of oral infections and sensitivity to antibiotics. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2004; Vol. 9, Suppl. 15-8: 11-14.
6. Elander R.P. Industrial production of beta-lactam antibiotics. *Applied microbiology and biotechnology*. 2003; Vol. 61 (5-6): 385-392.
7. Жильцов И.В., Семенов В.М., Торосян Т.А. и др. Природа бета-лактамазной активности слюны. Сборник материалов 6-го Съезда инфекционистов Республики Беларусь «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (Витебск, 29-30 мая 2014 г.): 78-80.
8. Жильцов И.В., Семенов В.М., Торосян Т.А. и др. Клиническое значение бета-лактамазной активности ротовой жидкости. Сборник материалов 6-го Съезда инфекционистов Республики Беларусь «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (Витебск, 29-30 мая 2014 г.): 77-78.
9. H.C. Callaghan et al. Novel method for detection of b-lactamases by using a chromogenic cephalosporin substrate. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1972; Vol. 1, №4: 283-288.
10. Kirkwood B., Sterne J. *Essentials of Medical Statistics*. 2nd edition. Wiley-Blackwell. 2001: 512.

Сведения об авторах:

Жильцов Иван Викторович: д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней УО «ВГМУ». Адрес места работы: г. Витебск, пр-т Фрунзе, 73. E-mail: zhyltsou@tut.by
Тел. +375 (29) 710-43-68

Семенов Валерий Михайлович: д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней УО «ВГМУ». Адрес места работы: г. Витебск, пр-т Фрунзе, 73.
E-mail: vtsemenov@mail.ru.

Торосян Тигран Азатович: ассистент кафедры стоматологии детского возраста с курсом челюстно-лицевой хирургии УО «ВГМУ». Адрес места работы: г. Витебск, ул. В.-Интернационалистов, 37. E-mail: t.torosyan@mail.ru

Егоров Сергей Константинович: аспирант кафедры инфекционных болезней УО «ВГМУ». Адрес места работы: г. Витебск, пр-т Фрунзе, 73. E-mail: delta505@yandex.ru

Поступила 11.02.2015 г.