

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2011

## БЕТА-ЛАКТАМАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИКВОРА – ОДНА ИЗ ПРИЧИН НЕЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦНС

ЖИЛЬЦОВ И.В.\*, ВЕРЕМЕЙ И.С.\*, СЕМЕНОВ В.М.\*, ЗЕНЬКОВА С.К.\*, ВАСИЛЬЕВА М.А.\*\*

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,  
кафедра инфекционных болезней,\*  
кафедра педиатрии\*\**

**Резюме.** Нами разработана тест-система «БиоЛактам», позволяющая регистрировать уровень бета-лактамазной активности в биологических субстратах. В настоящем исследовании мы оценили принципиальную возможность определения бета-лактамазной активности спинномозговой жидкости (СМЖ) при помощи тест-системы «БиоЛактам», а также выполнили анализ клинической значимости данного параметра. В результате было установлено, что разработанная нами тест-система может успешно использоваться для качественной и количественной оценки бета-лактамазной активности СМЖ. Показано, что до 97,6% проб ликвора обладает бета-лактамазной активностью, отличной от нуля. Наивысший уровень бета-лактамазной активности СМЖ отмечается у пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями, что можно объяснить существенным возрастанием концентрации ЧСА в ликворе. Данный факт позволяет использовать оценку бета-лактамазной активности СМЖ как дополнительный диагностический тест для выявления субарахноидальных кровоизлияний. Наиболее низкий уровень бета-лактамазной активности СМЖ был выявлен у пациентов без заболеваний ЦНС, в то время как у больных вирусными и бактериальными менингитами средние уровни бета-лактамазной активности ликвора оказались сравнимы и значимо не различались. В конечном итоге, относительно высокая (более 20%) бета-лактамазная активность СМЖ достоверно увеличивает вероятность неудачи стартовой эмпирической антибактериальной терапии, проводимой пациентам с бактериальными менингитами, в 1,8-2,3 раза.

**Ключевые слова:** *тест-система «БиоЛактам», бета-лактамазная активность, спинномозговая жидкость, антибактериальная терапия.*

**Abstract.** We have designed the test system «BioLactam» which is capable of registering the level of beta-lactamase activity in biological substrates. In the present study we have evaluated the fundamental possibility of determining beta-lactamase activity of cerebrospinal fluid (CSF) using the test system «BioLactam», and also made an analysis of clinical significance of this parameter. As a result it has been revealed that our test system may be successfully used for qualitative and quantitative evaluation of beta-lactamase activity in CSF. We have demonstrated that up to 97,6% of CSF samples possess beta-lactamase activity which exceeds zero. The highest level of CSF beta-lactamase activity was detected in patients with subarachnoid hemorrhage that may be explained by significant increase of human serum albumin concentration in CSF. This fact makes it possible to use the evaluation of CSF beta-lactamase activity as an additional test for diagnosing subarachnoid hemorrhages. The lowest level of beta-lactamase activity of CSF was revealed in patients without CNS diseases, whereas the mean levels of CSF beta-lactamase activity in patients with viral and bacterial meningitis were comparable and had no reliable differences. Finally, relatively high (above 20%) level of CSF beta-lactamase activity 1,8-2,3 times increases the probability of failure of starting empirical antibacterial treatment given to the patients with bacterial CNS lesions, and this increase is statistically significant.

**Адрес для корреспонденции:** 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра инфекционных болезней, тел. 8 (0212) 24-33-46 – Жильцов И.В.

**Б**ета-лактамы – семейство антибиотиков, включающее более 6 структурных разновидностей, каждая из которых содержит 2-ацетидиноновое кольцо. Они проявили необычайно высокую активность против широкого спектра бактериальных патогенов, обладая при этом низкой (если не нулевой) токсичностью для клеток млекопитающих. Принято считать, что антибиотики бета-лактаманной группы – самые удачные антибактериальные препараты с начала эры антибиотиков [1]. Устойчивость бактерий к бета-лактаманным антибиотикам и ингибиторам бета-лактамаз – непрерывно растущая проблема. За последние 60 лет частота и уровень устойчивости бактерий к данному классу антибиотиков неуклонно возрастали, вплоть до настоящего момента, когда многие полагают, что бета-лактамы вскоре окажутся неспособными бороться с тяжелыми бактериальными инфекциями [2]. Считается, что основным механизмом возрастающей резистентности бактерий к данному классу антибактериальных препаратов является врожденная либо приобретенная способность продуцировать бета-лактамазы – ферменты, способные гидролизовать эндоциклическую пептидную связь в бета-лактаманых антибиотиках [3-5]. Выявление факта продукции бета-лактамаз болезнетворными бактериями и оценка их способности гидролизовать ключевые антибиотики бета-лактаманного ряда лежит в основе способа коррекции антибактериальной терапии, широко применяемого в практике работы соматических и инфекционных стационаров. Для этого обычно используют диско-диффузионный метод либо (гораздо реже) метод Е-тестов либо серийных разведений в агаре [6]. Тем не менее, перечисленные методы бактериологического анализа имеют, наряду с достоинствами, и серьезные недостатки. Так, считающийся наиболее точным и обладающий наилучшей воспроизводимостью метод серийных разведений в агаре отличается высокой стоимостью, значительной сложностью проведения, большим расходом реагентов и лабораторной посуды, строгими требованиями к качеству питательных сред и соблюдению рекомендованных способов их

приготовления, а также значительной продолжительностью собственно анализа. Метод Е-тестов прост в исполнении, но наборы реагентов для него чрезвычайно дороги. В свою очередь, диско-диффузионный метод позволяет получить удовлетворительную воспроизводимость результатов только при условии соблюдения достаточно строгих рекомендованных условий тестирования и приготовления расходных материалов [7, 8], что на практике приводит к существенным различиям в результатах данного анализа, получаемых на идентичном материале в разных лабораториях. Более того, постоянно встает вопрос о сопоставимости данных, полученных с использованием разных методов анализа антибиотикоустойчивости. Важным является и то, что отнюдь не всегда сотрудникам бактериологических лабораторий удается выделить из биологического материала чистую культуру возбудителя заболевания, даже при наличии типичной клинической картины и четкого эпидемиологического анамнеза; без чистой же культуры нельзя выполнить ни один из вышеперечисленных методов анализа.

С целью упрощения, ускорения и удешевления процедуры анализа устойчивости микроорганизмов к бета-лактаманым антибиотикам, а также унификации получаемых результатов нами разработана тест-система «БиоЛактам». Указанная тест-система позволяет количественно оценивать уровень «суммарной» бета-лактаманной активности в биологических жидкостях (сыворотке крови, спинномозговой жидкости, моче, слюне), а также в биологических субстратах, из которых можно приготовить прозрачный фильтрат (в частности, в мокроте), независимо от факта выделения чистой культуры возбудителя заболевания из данного биологического материала.

Соответственно, целью настоящего исследования была оценка принципиальной возможности определения бета-лактаманной активности спинномозговой жидкости (СМЖ) при помощи тест-системы «БиоЛактам», а также анализ клинической значимости данного параметра.

## Методы

Пробы спинномозговой жидкости (ликвора) забирались при проведении диагностических люмбальных пункций у больных с вирусными и бактериальными менингитами, госпитализированных в Витебскую областную клиническую инфекционную больницу (ВОКИБ) в 2006-2009 гг. Всего было собрано 40 проб ликвора больных бактериальными менингитами и 65 проб ликвора больных вирусными менингитами. Кроме того, в исследование вошли 53 пробы ликвора, полученных у лиц без нейроинфекций в процессе комплексной диагностики, и 24 пробы ликвора пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями различной давности и степени тяжести (сбор данных образцов производился на базе нейрохирургического отделения Витебской областной клинической больницы (ВОКБ) с января по май 2010 г.). Средний возраст больных, вошедших в исследуемую выборку, составил 22,8 лет (95% ДИ: 20,1...25,6); среди них насчитывалось 100 мужчин (63,3%) и 58 женщин (36,7%).

Все пробы СМЖ сохранялись при  $-20^{\circ}\text{C}$ , а непосредственно перед исследованием – одномоментно размораживались.

В основе функционирования тест-системы «БиоЛактам» лежит хроматографическая методика, базирующаяся на изменении окраски синтетического антибиотика цефалоспоринового ряда нитроцефина при распаде его бета-лактамной связи. При этом происходит батохромный сдвиг в хромофорной системе молекулы, и окраска реакционной смеси меняется с желтой на красно-оранжевую. Максимум поглощения продукта реакции меняется с 390 нм на 486 нм, что и делает возможным спектрофотометрическую детекцию. Показано, что нитроцефин разрушается всеми известными бета-лактамазами [9]. Для экспериментов мы использовали химически чистый нитроцефин производства Calbiochem (кат. № 484400). Бета-лактамазная активность оценивалась в % распада стандартного количества нитроцефина, вносимого в каждую пробу.

Статистический анализ результатов исследования производился при помощи аналитических пакетов Statistica 8.0 и SPSS 19.

В качестве показателей центральной тенденции значений изучаемых признаков использовали среднее арифметическое (M) и/или медиану (Me) с указанием 95% доверительного интервала. При необходимости охарактеризовать разброс значений какого-либо признака указывали его минимальное и максимальное значения, а также первый и третий квартили. Уровень достоверности нулевой гипотезы (p) для принятия решения о значимости полученных результатов во всех тестах был принят равным или менее 0,05. Для выявления корреляционных взаимосвязей мы использовали метод ранговых корреляций Спирмена, для подтверждения достоверности различий изучаемых признаков в независимых выборках – U-тест Манна-Уитни или медианный тест (при попарном сравнении переменных) либо дисперсионный анализ Краскела-Уоллеса (при одновременном сравнении переменных в 3 и более выборках).

Оценка эффективности диагностических методик определялась при помощи ROC-анализа с построением ROC-кривых и расчетом «отсечных» значений бета-лактамазной активности, соответствующих оптимальному сочетанию чувствительности и специфичности метода. Для данных вычислений мы использовали программу MedCalc 10.2.

## Результаты и обсуждение

Средний уровень выявленной нами бета-лактамазной активности СМЖ составил 15,9% (95% ДИ: 13,3...18,4), медиана уровня активности – 9,2% (95% ДИ: 7,8...10,9). Минимальный выявленный уровень активности был равен 0, максимальный – 97,8%.

Были вычислены показатели центральной тенденции бета-лактамазной активности СМЖ в подгруппах больных, вошедших в исследуемую выборку: в подгруппе бактериальных менингитов – M=19,4 (95% ДИ: 13,6...25,1), Me=13,1 (25% – 4,1, 75% – 28,2); в подгруппе вирусных менингитов – M=14,9 (95% ДИ: 10,4...19,4), Me=9,4 (25% – 6,0, 75% – 15,3); в подгруппе субарахноидальных кровоизлияний – M=27,2 (95% ДИ: 18,4...35,9), Me=21,2 (25% – 16,5, 75% – 32,1); в подгруппе без признаков

поражений ЦНС –  $M=9,0$  (95% ДИ: 5,0...12,9),  $Me=5,7$  (25% – 2,5, 75% – 8,6).

Наиболее высокий уровень бета-лактамазной активности СМЖ наблюдался у больных с субарахноидальными кровоизлияниями, наиболее низкий – у пациентов без доказанной инфекционной патологии ЦНС, в то время как в подгруппах больных вирусными и бактериальными менингитами средние уровни бета-лактамазной активности ликвора оказались сравнимы, хотя в последнем случае значительно выше разброс наблюдаемых значений данного параметра. U-тест Манна-Уитни подтверждает, что средние уровни бета-лактамазной активности СМЖ в подгруппах больных бактериальными и вирусными менингитами различаются недостоверно ( $p=0,31$ ); различия же средних уровней бета-лактамазной активности ликвора во всех остальных подгруппах оказались статистически значимыми.

Полученные нами результаты требуют непротиворечиво объяснить как аномально высокий уровень бета-лактамазной активности СМЖ при субарахноидальных кровоизлияниях, так и отсутствие значимых различий между уровнями бета-лактамазной активности СМЖ в подгруппах больных бактериальными и вирусными менингитами. Для этого необходимо учесть, что триада основных возбудителей бактериальных менингитов (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*), на долю которых приходится не менее 75% всех регистрируемых случаев данных заболеваний [10], неспособна продуцировать бета-лактамазы. Соответственно, вышеперечисленные возбудители не выделяют их в ликвор, и наблюдаемая в наших экспериментах бета-лактамазная активность СМЖ должна иметь иную природу.

В то же время, ранее [11, 12] нами было убедительно доказано, что бета-лактамазной активностью обладает человеческий сывороточный альбумин (ЧСА) – обычный белковый компонент ликвора (в норме при электрофоретическом разделении белков СМЖ определяется 53% альбумина [13]). Естественно предположить, что при субарахноидальных кровоизлияниях уровень бета-лактамазной активно-

сти СМЖ окажется наивысшим, поскольку значительные объемы плазмы крови непосредственно смешиваются с ликвором. При воспалении мозговых оболочек (любой природы) проницаемость гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) для низкомолекулярных компонентов плазмы крови, включая ЧСА, растет, и, соответственно, концентрация альбумина в ликворе повышается, что, очевидно, должно приводить к увеличению уровня бета-лактамазной активности СМЖ. Понятно, что степень повышения проницаемости ГЭБ индивидуальна и зависит как от особенностей конкретных микро- и макроорганизма, так и от тяжести воспаления мозговых оболочек. Последняя, как правило, выше при бактериальных менингитах, вследствие чего уровень бета-лактамазной активности СМЖ при данных заболеваниях должен быть в среднем несколько выше, чем при вирусных менингитах. В свою очередь, ясно, что наиболее низкий уровень бета-лактамазной активности ликвора должен отмечаться у больных без признаков воспалительных поражений ЦНС; данный уровень, очевидно, связан со следовыми количествами ЧСА, присутствующими в составе СМЖ у всех людей, включая практически здоровых.

Вышеописанные рассуждения подтверждаются результатами ROC-анализа, согласно которым уровень бета-лактамазной активности СМЖ, превышающий 8,6%, указывает на наличие у пациента поражения ЦНС с чувствительностью 63,8% (95% ДИ: 55,2...71,8) и специфичностью 76,5% (95% ДИ: 62,5...87,2) при  $AUC=0,725$  (95% ДИ: 0,655...0,787) и  $p<0,0001$ . Соответственно, уровень бета-лактамазной активности СМЖ, превышающий 14,3%, указывает на наличие у больного субарахноидального кровоизлияния с чувствительностью 91,7% (95% ДИ: 73,0...98,7) и специфичностью 71,7% (95% ДИ: 64,6...78,1) при  $AUC=0,788$  (95% ДИ: 0,726...0,841) и  $p<0,0001$ .

Некоторые возбудители бактериальных менингитов, как, например, *S. aureus* или представители семейства *Enterobacteriaceae*, способны продуцировать бета-лактамазы, включая БЛРС и карбапенемазы; указанные возбу-

дители вызывают приблизительно 11,2% регистрируемых гнойных менингитов [10, 14]. Соответственно, в некоторых случаях нельзя исключить участие данных бактерий в формировании высокого уровня бета-лактамазной активности СМЖ.

Корреляционный анализ выявил наличие прямых корреляций между уровнем бета-лактамазной активности СМЖ и наличием у пациентов бактериального менингита ( $R=0,179$ ,  $p=0,014$ ,  $n=187$ ), субарахноидального кровоизлияния ( $R=0,319$ ,  $p<0,0001$ ,  $n=208$ ), уровнем цитоза в ликворе ( $R=0,422$ ,  $p<0,0001$ ,  $n=73$ ), уровнем общего белка в ликворе ( $R=0,441$ ,  $p<0,0001$ ,  $n=67$ ), а также выраженностью осадочной реакции Панди ( $R=0,551$ ,  $p<0,0001$ ,  $n=56$ ). Помимо этого, были обнаружены обратные корреляции между уровнем бета-лактамазной активности СМЖ и наличием у пациентов ОРИ без признаков поражения ЦНС ( $R=-0,247$ ,  $p<0,0001$ ,  $n=208$ ), бактериальных инфекций без признаков поражения ЦНС ( $R=-0,185$ ,  $p=0,007$ ,  $n=208$ ), а также уровнем глюкозы в ликворе ( $R=-0,263$ ,  $p=0,033$ ,  $n=66$ ). При этом не было обнаружено значимых взаимосвязей между уровнем бета-лактамазной активности ликвора и фактом выделения из СМЖ менингококка и пневмококка. Кроме того, не было выявлено значимых корреляций между уровнем бета-лактамазной активности проб СМЖ и уровнем бета-лактамазной активности образцов сыворотки крови, взятых у соответствующих больных, что указывает на отсутствие прямой взаимосвязи между уровнем бета-лактамазной активности ликвора и фактом выделения из СМЖ менингококка и пневмококка.

Результаты корреляционного анализа подтверждают выводы, сделанные нами относительно природы бета-лактамазной активности СМЖ: очевидно, что в большинстве случаев данная активность связана не с продукцией бета-лактамаз возбудителями бактериальных менингитов, а со свойствами белков, входящих в состав ликвора и/или плазмы крови. С другой стороны, прямая корреляция с выраженностью реакции Панди указывает на взаимосвязь между уровнем бета-лактамазной активности ликвора и выраженностью воспаления мозговых оболочек; возможно также, что бета-лактамазная активность СМЖ опосредуется не

только ЧСА, но и белками глобулиновой фракции (поскольку уровень осадочной реакции Панди прямо пропорционален концентрации глобулинов в ликворе [15]). Согласно литературным данным, при инфекционных поражениях мозговых оболочек (особенно при гнойных менингитах) в ликворе растет концентрация  $\alpha_1$ -глобулинов [16], а также иммуноглобулинов (преимущественно IgG и IgA). Все указанные белки имеют сывороточное происхождение и способны проникать через ГЭБ, поврежденный воспалительным процессом [17]. В некоторых случаях растет также концентрация IgM, неспособных проникать через ГЭБ, что свидетельствует о возможности интраклеточного синтеза иммуноглобулинов [18]. Таким образом, повышение бета-лактамазной активности СМЖ при менингитах может быть связано с как ростом концентрации ЧСА, так и с появлением в ликворе поликлональных IgG абзимной активностью.

Частотный анализ распределения уровней бета-лактамазной активности проб СМЖ показал, что данное распределение сильно смещено вправо, т.е. большая часть проб ликвора не проявляет значимой бета-лактамазной активности. В то же время четко выделяется относительно небольшая группа образцов СМЖ, обладающих высокой (более 20%) бета-лактамазной активностью; количество данных случаев составляет 52 (25% от всей выборки, 95% ДИ: 19,1... 30,9). Естественно предположить, что высокий уровень бета-лактамазной активности СМЖ у данных больных может снижать эффективность антибактериальной терапии с применением антибиотиков бета-лактаманного ряда.

Корреляционный анализ зависимости успешности антибактериальной терапии, проводимой больным с бактериальными менингитами, от уровня бета-лактамазной активности их СМЖ, выявил следующие закономерности:

1. Прямую корреляцию средней силы между уровнем бета-лактамазной активности СМЖ и максимальным количеством одновременно назначенных пациентам антибактериальных препаратов ( $R=0,586$ ,  $p<0,0001$ ,  $n=39$ );
2. Прямую корреляцию между уровнем бета-лактамазной активности СМЖ и фактом

назначения пациентам бета-лактамовых антибиотиков резерва – цефалоспоринов 4-го поколения либо карбапенемов ( $R=0,381$ ,  $p=0,017$ ,  $n=39$ );

3. Прямую корреляцию средней силы между уровнем бета-лактамазной активности СМЖ и фактом назначения пациентам антибиотиков, не относящихся к классу бета-лактамов ( $R=0,533$ ,  $p<0,0001$ ,  $n=39$ );

4. Прямую корреляцию средней силы между уровнем бета-лактамазной активности СМЖ и общим количеством антибиотиков, назначенных пациентам в ходе антибактериальной терапии ( $R=0,522$ ,  $p=0,001$ ,  $n=39$ ).

Вышеперечисленные корреляции напрямую указывают на связь повышенного уровня бета-лактамазной активности СМЖ больных с бактериальными менингитами со сниженной эффективностью проводимой этим больным антибактериальной терапии, базирующейся на использовании бета-лактамовых антибиотиков первой линии (преимущественно – цефалоспоринов 3-го поколения и аминопенициллинов, реже – бензилпенициллина), что потребовало назначения вышеупомянутых бета-лактамовых препаратов резерва либо антибиотиков из других фармакологических групп (аминогликозидов, рифампицина, хлорамфеникола, фторхинолонов, ко-тримоксазола и т.п.).

Нами был также проведен анализ достоверности различий клинико-лабораторных показателей, характеризующих тяжесть течения заболевания и эффективность проводимой антибактериальной терапии, между подгруппами пациентов с высокой и низкой бета-лактамазной активностью СМЖ. Для этого использовался U-тест Манна-Уитни. Полученные в процессе сравнения результаты приведены в таблице 1.

Из материалов, представленных в таблице 1, следует, что относительно высокая (более 20%) бета-лактамазная активность СМЖ соответствует приблизительно удвоенной вероятности неуспеха антибактериальной терапии гнойных менингитов, что выражается в более высокой вероятности замены первоначально назначенной схемы лечения, более частом назначении антибиотиков резерва, включая сильнодействующие бета-лактамовые пре-

параты (карбапенемы, цефалоспорины 4-го поколения) и антибиотики второй линии из других фармакологических групп (гликопептиды, оксазолидиноны, рифампицин, хлорамфеникол и т.д.), а также в большем количестве суммарно назначенных за время стационарного лечения антибиотиков и большей продолжительности госпитализации. Кроме того, отмечена тенденция к снижению цитоза в ликворе на фоне первоначально назначенной антибактериальной терапии у пациентов с низкой бета-лактамазной активностью СМЖ, и к нарастанию цитоза – у лиц с высокой бета-лактамазной активностью ликвора.

В некоторых случаях из вышеописанных видимые различия центральных показателей и распределений учитываемых признаков оказались статистически недостоверными, что связано как со значительным разбросом значений, так и с относительно небольшим размером сравниваемых подгрупп.

Для некоторых показателей из перечисленных в таблице 1 (тех, где характеризуемый признак может находиться только в двух взаимоисключающих состояниях: он либо есть, либо полностью отсутствует) можно вычислить отношение рисков (risk ratio, RR [19]), а также доверительные интервалы для него. Вычисленные нами значения RR приведены в таблице 2.

Данные, приведенные в таблице 2, полностью подтверждают сделанные нами ранее выводы: относительно высокая (более 20%) бета-лактамазная активность СМЖ достоверно увеличивает вероятность неудачи стартовой эмпирической антибактериальной терапии, проводимой пациентам с бактериальными поражениями ЦНС, в 1,8-2,3 раза. Нижний предел доверительных интервалов всех рассчитанных нами отношений рисков превышает единицу, что указывает на высокую статистическую значимость результатов вычислений.

## Заключение

1. Тест-система «БиоЛактам» может успешно использоваться для качественной и количественной оценки бета-лактамазной активности СМЖ.

Таблица 1

**Достоверность различий клинико-лабораторных показателей, характеризующих эффективность проводимой антибактериальной терапии, между подгруппами пациентов с высокой (>20%) и низкой бета-лактамазной активностью СМЖ (U-тест Манна-Уитни)**

Показатель	Подгруппа 1 (бета-лактамазная активность СМЖ < 20%), n=53 М (95% ДИ)	Подгруппа 1 (бета-лактамазная активность СМЖ ≥ 20%), n=21 М (95% ДИ)	Достовер- ность раз- личий, p
Средняя продолжительность антибактериальной терапии, сут	16,5 (12,9...20,1)	21,8 (14,2...29,3)	>0,05*
Средняя продолжительность госпитализации, сут	22,7 (19,2...26,2)	29,3 (20,0...38,7)	>0,05*
Максимальное количество антибиотиков, назначенных одновременно	1,3 (1,1...1,5)	2,0 (1,7...2,3)	0,0015
Количество смен антибактериальной терапии	0,8 (0,5...1,2)	1,6 (0,9...2,3)	0,043
Вероятность назначения антибиотика резерва бета-лактамного ряда, %	22,6 (11,0...34,3)	52,3 (29,1...75,7)	0,047
Вероятность назначения антибиотика, не являющегося бета-лактамом, %	35,8 (22,5...49,2)	76,2 (56,3...96,1)	0,0066
Вероятность назначения антибиотика резерва – не бета-лактама, %	30,2 (17,4...43,0)	57,1 (34,1...80,2)	0,072*
Общее количество антибиотиков, назначенных за время лечения	2,2 (1,7...2,8)	4,0 (3,0...5,0)	0,0018
Степень снижения цитоза в СМЖ при первой контрольной ЛП, %	+6,5 (↓) (-126,9...+139,9)	-80,7 (↑) (-408,2...246,8)	>0,05*

Примечание: \* – различия не являются статистически значимыми.

Таблица 2

**Значения отношения рисков (RR) для некоторых показателей, характеризующих эффективность антибактериальной терапии, проводимой пациентам с инфекционной патологией ЦНС**

Показатель	Risk Ratio	95% ДИ
2 и более смены антибактериальной терапии	1,94	1,01...3,72
Назначение антибиотиков резерва из группы бета-лактамов	2,31	1,22...4,40
Назначение антибиотиков первой линии, не относящихся к группе бета-лактамов	2,12	1,38...3,27
Назначение антибиотиков резерва, не относящихся к группе бета-лактамов	1,89	1,09...3,29
За время лечения суммарно назначено 3 и более антибиотика	1,86	1,16...2,98
За время лечения суммарно назначено 4 и более антибиотика	2,33	1,28...4,25
За время лечения суммарно назначено 5 и более антибиотиков	3,24	1,39...7,58
За время лечения суммарно назначено 6 и более антибиотиков	5,89	1,68...20,65

2. До 97,6% проб ликвора обладает собственной бета-лактамазной активностью, отличной от нуля.

3. Наивысший уровень бета-лактамазной активности СМЖ отмечается у пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями, что можно объяснить существенным возрастанием концентрации ЧСА в ликворе. Данный факт позволяет использовать оценку бета-лактамазной активности СМЖ как дополнительный диагностический тест для выявления субарахноидальных кровоизлияний, особенно если с момента собственно кровоизлияния прошло значительное время и эритроциты в ликворе разрушились полностью или почти полностью.

4. Наиболее низкий уровень бета-лактамазной активности СМЖ был выявлен у пациентов без заболеваний ЦНС, в то время как в подгруппах больных вирусными и бактериальными менингитами средние уровни бета-лактамазной активности ликвора оказались сравнимы и значимо не различались.

5. Относительно высокая (более 20%) бета-лактамазная активность СМЖ достоверно увеличивает вероятность неудачи стартовой эмпирической антибактериальной терапии, проводимой пациентам с бактериальными поражениями ЦНС, в 1,8-2,3 раза.

### Литература

- Perez-Llarena, F.J. Beta-lactamase inhibitors: the story so far / F.J. Perez-Llarena, G. Bou // *Curr. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 16, №28. – P. 3740-3765.
- Abeylath, S.C. Drug delivery approaches to overcome bacterial resistance to beta-lactam antibiotics / S.C. Abeylath, E. Turos // *Expert. Opin. Drug. Deliv.* – 2008. – Vol. 5, №9. – P. 931-949.
- Rolinson, G.N. Evolution of beta-lactamase inhibitors / G.N. Rolinson // *Rev. Infect. Dis.* – 1991. – Vol. 13, Suppl. 9. – P. S727-S732.
- Sawai, T. Mechanisms of bacterial resistance to beta-lactams by beta-lactamases / T. Sawai // *Nippon Rinsho.* – 1997. – Vol. 55, №5. – P. 1225-1230.
- Trehan, I. Inhibition of AmpC beta-lactamase through a destabilizing interaction in the active site / I. Trehan, B.M. Beadle, B.K. Shoichet // *Biochemistry.* – 2001. – Vol. 40, №27. – P. 7992-7999.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 10th informational supplement // *NCCLS Document M100-S9.* – 1999. – P. 141-156.
- Решедько, Г.К. Особенности определения чувствительности микроорганизмов диско-диффузионным методом / Г.К. Решедько, О.У. Стецюк // *Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия.* – 2001. – Том 3, №4. – С. 348-354.
- Basic laboratory procedures in clinical bacteriology / J. Vandepitte [et al.] // Geneva: World Health Organization (WHO). – 1991. – P. 121.
- 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.
- Обзор практических рекомендаций по ведению пациентов с бактериальным менингитом Американского общества инфекционных болезней / И.А. Карпов [и др.] // *Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия.* – 2006. – №3, Том 8. – С. 217-242.
- Исследование природы бета-лактамазной активности сыворотки крови человека / И.В. Жильцов [и др.] // *Сборник материалов конференции «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации» (65-я научная сессия сотрудников ВГМУ, 24-25 марта 2010 г.).* – Витебск. – 2010. – С. 189-192.
- Природа бета-лактамазной активности сыворотки крови / И.В. Жильцов [и др.] // *Материалы Первого конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням. Журнал инфектол.* – 2010. – Том 2, №4. – С. 67-68.
- Справочник по психиатрии. 2-е изд., перераб. и доп. / Под ред. А.В. Снежневского // М.: Медицина. – 1985. – 416 с.
- Этиология и лабораторная диагностика гнойных бактериальных менингитов / Н.А. Малышев [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2005. – №3. – С. 5-9.
- Никифоров, А.С. Неврология. Полный толковый словарь / А.С. Никифоров // М.: «Эксмо». – 2010. – 464 с.
- Alekseeva, L.A. Diagnostic significance of the cerebrospinal fluid protein spectrum in bacterial and viral meningitis in children / L.A. Alekseeva, M.N. Sorokina // *Klin. Lab. Diagn.* – 2001. – №7. – P. 15-19.
- Polyacrylamide-gel disc electrophoresis of native cerebrospinal fluid proteins with special reference to immunoglobulins and some clinical applications / T. Takeoka [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 1976. – Vol. 29, №2-4. – P. 213-239.
- Tassara, M.A. On the behaviour of the main immunoglobulin fractions in the CSF in the course of inflammatory conditions involving the CNS / M.A. Tassara, M.G. Marazzi // *Riv. Patol. Nerv. Ment.* – 1975. – Vol. 96, №3. – P. 209-220.
- Kirkwood, B. Essentials of Medical Statistics. 2nd edition / B. Kirkwood, J. Sterne // Wiley-Blackwell. – 2001. – P. 512.