

УДК 616.24—002—053.2:615.33:

Д. А. ШАГИНЯН, Э. М. МИКАЭЛЯН, Г. С. ХАЧАТРЯН

АКТИВНОСТЬ ПЕНИЦИЛЛИНАЗЫ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО
ВОЗРАСТА, БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ

Определялась активность пенициллиназы у 40 детей грудного возраста, больных пневмонией. Анализ полученных данных показал, что активность пенициллиназы у 1/3 детей, больных пневмонией, почти в 2 раза увеличивается, причем самая большая активность отмечалась у детей, которые плохо поддавались лечению антибиотиками. Этим отчасти объясняется отсутствие положительного эффекта от пенициллина при пневмонии у детей. Возникает необходимость в увеличении дозы пенициллина в несколько раз.

Заболевания органов дыхания занимают видное место в патологии детского, в особенности раннего детского возраста. С введением в практику химиотерапевтических средств и антибиотиков педиатрия достигла значительных успехов в снижении летальности от пневмонии. Однако на фоне антибиотикотерапии за последние годы участились случаи затяжного течения пневмонии, протекающей по типу септических форм заболевания с высокой длительной температурой и трудно поддающейся лечению. В возникновении таких форм пневмонии определенная роль принадлежит пенициллинустойчивым стафилококкам.

Наблюдения многих авторов показывают, что на фоне широкого применения антибиотиков с каждым годом растет число устойчивых к ним штаммов [1—3, 5, 7, 9—11]. В механизме этого явления не исключается роль образования стафилококковой пенициллиназы, которая может препятствовать действию пенициллина. Пенициллиназа, открытая в 1940 г., является ферментом, синтезирующимся многими микроорганизмами, в частности, стафилококками, кишечной палочкой и др. Пенициллиназа катализирует гидролиз пенициллина с отщеплением пенициллиновой кислоты, лишенной антибиотической активности. В связи с этим внимание ряда исследователей было сосредоточено на поисках эффективных ингибиторов пенициллиназы. Некоторые антибиотики, как метициллин, оксациллин и др., являются активными индукторами синтеза стафилококковой пенициллиназы [6, 12]. В то же время эти антибиотики устойчивы к действию пенициллиназы. Однако при определенных условиях они также подвергаются гидролизу пенициллиназой [6, 8, 14].

Обычно сыворотка крови людей лишена пенициллиназной активности. Она проявляется лишь после введения пенициллина в организм, который может индуцировать генетический аппарат в выработке фер-

мента—белка пенициллиназы. Пенициллиназа, образуясь в организме людей, может препятствовать действию пенициллина, и поэтому часто в клинике мы не видим эффекта от назначения пенициллина.

Учитывая вышеизложенное, мы решили определить активность пенициллиназы в сыворотке крови детей грудного возраста, больных пневмонией, обращая особое внимание на активность пенициллиназы детей, у которых введение пенициллина было лишено эффекта. Изучением пенициллиназы *in vitro* занимались многие авторы [3, 4, 13, 14], однако вопрос определения пенициллиназы в крови у больных в доступной нам литературе не освещен.

Активность пенициллиназы в сыворотке крови мы определяли по методике Е. Р. Абрам в видоизменении Г. С. Хачатряна. Пенициллин под влиянием пенициллиназы переходит в пенициллиновую кислоту. Оставшийся в опытной смеси пенициллин экстрагируется амилацетатом, определяется спектрометрическим методом при 260 мкмк и испытывается на антибактериальную активность. Содержание пенициллина определялось по калибровочной кривой натриевой соли бензилпенициллина при 260 мкмк на спектрофотометре СФ-4а. За единицу активности пенициллиназы был принят переход 0,1 мкмк пенициллина (35,6 мкг или 59,3 ед. натриевой соли бензилпенициллина) в пенициллиновую кислоту в течение часа при температуре 25°C и РН 7,0.

Реакционная смесь включала 0,25 мл сыворотки крови, 0,03 мл (3 тыс.) пенициллина. Объем доводился до 3 мл 0,1 М фосфатным буфером, РН 7,0. Инкубацию проводили в термостате при температуре 37° в течение 30 мин. Объем смеси после инкубации доводили до 9 мл 0,1 М фосфатным буфером, РН приводили к 2,3 добавлением H_3PO_4 . Из 9 мл инкубационной смеси брали 4,5 мл и извлекали пенициллин 2 мл амилацетата путем встряхивания с последующим центрифугированием. Амилацетатный слой переносили в делительную воронку. Экстракцию амилацетата повторяли трижды. В делительную воронку добавляли 60 мл 0,2 М фосфатного буфера, РН 7,0. Содержимое встряхивали и оставляли для разделения фаз, водную фазу переносили в колбы и объем доводили до 100 мл 0,2 М фосфатным буфером, РН 7,0. Затем брали 3 мл водной фазы и прибавляли 0,1 мл микробной взвеси *Staphilococcus aureus* 302 штамма (заранее стандартизированного). Полученную смесь инкубировали при температуре 37° в течение 30 мин. Пробы спектрофотометрировали на волнах 260, 280 мкмк.

Активность пенициллиназы определяли в сыворотке крови у детей грудного возраста, больных пневмонией. Из 40 детей у 24 пневмония протекала остро, у 16 она имела затяжное течение по типу септической пневмонии с длительной высокой температурой. Из общего числа детей 18 страдали гипотрофией и рахитом I и II степени. Экссудативный диатез наблюдался у 6, парентеральная диспепсия—у 12. В единичных случаях пневмонии сопутствовали анемия, врожденный порок сердца. В трех случаях пневмонию сопровождал астматический компонент.

Лечение больных детей проводилось комплексно: назначался пенициллин со стрептомицином или мономицином, тетраолеаном с витаминами С, В₁, В₁₂. Сердечные препараты (строфантин, кордиамин) назначались по показаниям. В качестве стимулирующей терапии применялись плазма, кровь.

Дети с затяжным течением пневмонии труднее поддавались лечению, дольше задерживались в стационаре (75,1 койко-дней), чем дети с острым течением пневмонии (31,1 койко-дней). Из 40 детей 20 выписались с выздоровлением, 20—с улучшением. Активность пенициллиназы мы определяли в сыворотке крови у 40 больных детей и у 8 здоровых новорожденных, которые не получали пенициллина (таблица).

Таблица
Активность пенициллиназы в сыворотке крови у здоровых и больных детей

Статист. показатель	Здоровые дети	Дети, больные пневмонией	Дети, выписанные с некоторым улучшением	Выздоровевшие
$M \pm m$	$25,4 \pm 4,42$	$44,1 \pm 1,7$	$55,9 \pm 4,4$	$41,3 \pm 2,4$
n	8	40	20	20
σ	$\pm 11,7$	± 11	$\pm 11,69$	$\pm 10,7$
p	—	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,01$

Из таблицы видно, что активность пенициллиназы у здоровых детей равна $25,4 \pm 4,42$ ед. У детей, больных пневмонией, она равна $44,1 \pm 1,7$. Анализ полученных данных показывает, что активность пенициллиназы у детей, больных пневмонией, почти в два раза увеличивается. Причем самая большая активность пенициллиназы ($55,9 \pm 4,4$ ед.) отмечается у детей, которые плохо поддавались лечению антибиотиками.

Повышение активности пенициллиназы у детей, больных пневмонией, в разгаре болезни и после выписки с некоторым улучшением дает основание полагать, что причиной повышения активности пенициллиназы может являться не только эндогенный синтез фермента посредством индукции генетического аппарата больного ребенка, но и активация ферментсинтезирующего механизма самих возбудителей пневмонии. Следовательно, не исключена возможность, что устойчивость стафилококков и других возбудителей к антибиотикам будет обусловлена непрерывной инактивацией поступающего в организм пенициллина под влиянием пенициллиназы как микробного, так и индуктивного происхождения.

Проведенный анализ показал у 1/3 детей, больных пневмонией, статистически достоверную высокую активность пенициллиназы, которая может вызвать гидролиз пенициллина, введенного в организм. Этим отчасти можно объяснить отсутствие положительного эффекта от пенициллина при пневмонии у детей, даже при длительном применении. В этих случаях возникает необходимость увеличения дозы пенициллина в несколько раз (100000—200000 ед/кг) с целью предотвращения действия пенициллиназы на пенициллин.

Опыт показал, что применение ударных доз пенициллина дает должный эффект там, где введение обычной дозы не приводило к желаемым результатам.

Кафедра педиатрии, Кафедра биохимии
Ереванского медицинского института

Поступила 29/IX 1975 г.

Ջ. Հ. ՇԱՀԻՅԱՆ, Է. Մ. ՄԻՔԱԵԼՅԱՆ, Գ. Ս. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ

**ԹՈՔԵՐԻ ԹՈՔԱՐՈՐՐՈՎ ՀԻՎԱՆԻ ԾԾԿԵՐ ՀԱՍԱԿԻ ԵՐԵՆԱՆԵՐԻ
ՊԵՆԻՑԻԼԻՆԱԶԱՅԻ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ**

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Քիմիո-ֆերմաստիկ միջոցառումների և անտիբիոտիկների օգտագործումով ֆորաբորբից մահացածների խոչընդոտում առկա են դժարի հաջողություններ: Սակայն վերջին տարիներս հաճախացել են ձգձգվող ընթացք ունեցող ֆորաբորբերը, որոնց առաջացման համար տրոշակի դերը պատկանում է պենիցիլինի նկատմամբ կայուն տաաֆիլոկոկերին: Այդ մեխանիզմում չի ժխտվում տաաֆիլոկոկաթին պենիցիլինազայի դերը:

Մովորաբար արյան ախճուկում չպետք է լինի պենիցիլինազա, վերջինս առաջանում է պենիցիլին ընդունելու դեպքում:

Մենք հետազոտել ենք պենիցիլինազան ֆորաբորբով տառապող 40 ծծկեր երեխաների մոտ:

Որպես ստուգիչ խումբ ուսումնասիրվել են նաև 8 առողջ նորածին երեխաներ, որոնք կյանքում պենիցիլին չեն ստացել:

Անալիզը ցույց է տվել, որ հիվանդների 1/3-ի մոտ նկատվել է պենիցիլինազայի բարձր ակտիվություն, որը կարող է առաջացնել պենիցիլինի հիզոլիզ, որը քերոն է վերջինիս արդյունավետության բացակայությանը:

Որպեսզի կանխվի պենիցիլինազայի ազդեցությունը պենիցիլինի վրա, անհրաժեշտություն է առաջանում մի քանի անգամ մեծացնել պենիցիլինի դոզան, օգտագործելով 100 000—200 000 միավոր 1 կգ քաշին:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бакланова В. Ф., Звягинцева С. Г., Зубкова В. А., Тюркян Р. А. Педиатрия, 1960, 3, стр. 13.
2. Домбровская Ю. Ф. Педиатрия, 1959, 1, стр. 5.
3. Домбровская Ю. Ф. В кн.: Многотомное руководство по педиатрии, т. 3. М., 1962, стр. 84.
4. Дубова В. Г. Антибиотики, 1966, 5, стр. 405.
5. Исаева Л. А. В кн.: Повышение эффективности пенициллина при лечении пневмоний у детей раннего возраста. М., 1959, стр. 67.
6. Макарова Р. А., Чайковская С. М. Антибиотики, 1968, XIII, 4, стр. 323.
7. Миронович В. К., Вайсберг А. Д. Вопр. охр. мат. и детства, 1958, 3, стр. 6.
8. Мороз А. Ф., Вайтрауб Э. А. Антибиотики, 1968, 2, стр. 149.
9. Плanelьес Х. Х., Харитоновна А. М. Побочные явления антибиотикотерапии бактериальных инфекций. М., 1960.

10. Пономарева П. А. Стафилококковые пневмонии у детей (тез. докл.). Кишинев, 1959.
11. Семенова Е. И. Педиатрия, 1962, 9, стр. 25.
12. Семич А. И., Нуриманова Ф. М., Позднякова В. П. Антибиотики, 1968, 8, XIII, стр. 743.
13. Шнерсон А. Н., Резван С. П. Антибиотики, 1967, 3, XII, стр. 200.
14. Чайковская С. М. Антибиотики, 1964, 1, 9, стр. 7.
15. Levy G. B. Nature, 166, 1950, 740.