

Терапия воспалительных заболеваний передней поверхности и придаточного аппарата глаза у детей в свете современных представлений о множественной лекарственной устойчивости возбудителей

Г.З. Галеева^{1, 2}, А.Ю. Расческов¹

¹ ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань

² ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

В настоящее время становится все более актуальной проблема множественной лекарственной устойчивости возбудителей к антибактериальным препаратам, используемым в лечении гнойно-воспалительных заболеваний. Одновременно резко снижается число вновь регистрируемых антибактериальных препаратов, так как их инвестиционная привлекательность стала крайне низкой. В связи с этим требуется максимально эффективное использование уже имеющихся препаратов. **Цель** исследования — определить концентрацию ципрофлоксацина и офлоксацина в слезе после инстилляций в конъюнктивальную полость стандартного количества глазных капель и мазей с указанными антимикробными препаратами и сравнить ее с минимальной подавляющей концентрацией (МПК) для ведущих возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний передней поверхности и придаточного аппарата глаза у детей. **Материал и методы.** В проведенное рандомизированное исследование включено 89 пациентов (100 глаз) в возрасте 1–14 лет с гнойно-воспалительными заболеваниями передней поверхности и придаточного аппарата глаза. Определены ведущие возбудители воспаления и их чувствительность к антибактериальным препаратам. Проведен динамический мониторинг концентрации ципрофлоксацина и офлоксацина в слезе после закладывания в конъюнктивальную полость мазей, содержащих указанные антибиотики. **Результаты.** Ведущими возбудителями воспалительных заболеваний передней поверхности и придаточного аппарата глаза у детей являются *H. influenzae* (34 %), *S. pneumoniae* (24 %), *S. aureus* (10 %). При одинаковой чувствительности возбудителей глазная мазь с ципрофлоксацином (офтоципро) показывает лучшие результаты в поддержании концентрации препарата в слезе, превышающей МПК для ведущих возбудителей воспаления (*H. influenzae* и *S. aureus*) передней поверхности и придаточного аппарата глаза у детей в течение 4 ч после инстилляций по сравнению с глазной мазью с офлоксацином (флоксал) и глазными каплями с ципрофлоксацином. **Заключение.** Глазная мазь с ципрофлоксацином (офтоципро) является приоритетным препаратом для назначения детям при лечении воспалительных заболеваний передней поверхности и придаточного аппарата глаза.

Ключевые слова: воспаление передней поверхности и придаточного аппарата глаза у детей, конъюнктивит, блефарит, концентрация антибиотика в слезе, глазная мазь.

Российский офтальмологический журнал, 2017; 2: 87-90

В настоящее время особую тревогу вызывает распространение резистентных штаммов микроорганизмов. Общую статистику по всем случаям инфекционных

заболеваний, вызванных резистентными микроорганизмами, привести достаточно сложно. Однако проведенные и опубликованные нами ранее исследования

доказывают увеличение числа полирезистентных штаммов, выделенных от новорожденных детей с воспалением передней поверхности и придаточного аппарата глаза за период 2005–2016 гг. [1].

С другой стороны, в настоящее время происходит снижение количества вновь регистрируемых антибиотиков. Это вызвано низкой инвестиционной привлекательностью данной группы препаратов у производителей. Помимо уже упомянутой высокой скорости распространения резистентных штаммов, данной ситуации способствуют еще несколько факторов. Один из них — высокая стоимость разработки и вывода на рынок нового препарата.

Формирование стойкой полирезистентности штаммов возбудителей возвращает мир к ситуации, существовавшей до эры антибиотиков, когда не было средств для лечения тяжелых бактериальных инфекций.

Поэтому в настоящее время местная антибактериальная терапия в офтальмологии должна отвечать строгим требованиям. При выборе эмпирической терапии следует не только иметь представление о микробном спектре возбудителей и их чувствительности к антибактериальным препаратам. Важным моментом в выборе антибактериального препарата имеет его лекарственная форма, при употреблении которой в слезе длительно сохраняется концентрация препарата, близкая к минимальной подавляющей концентрации (МПК) для вызывающих данное заболевание возбудителей. Применение антибактериальных препаратов, которые не способны поддержать концентрацию антибиотика в слезе на уровне МПК, способствует мощной селекции полирезистентных штаммов возбудителей.

ЦЕЛЬ исследования — определить концентрацию цiproфлоксацина и офлоксацина в слезе после инстилляций в конъюнктивальную полость стандартного количества глазных капель и мазей с указанными антимикробными препаратами и сравнить ее с МПК для ведущих возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний передней поверхности и придаточного аппарата глаза у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В статье приведены результаты собственного рандомизированного исследования, которое включало 89 человек (100 глаз) в возрасте 1–14 лет с воспалительными заболеваниями передней поверхности и придаточного аппарата глаза (дакриоцистит, ячмень, абсцесс века, конъюнктивит, кератит), обратившихся в кабинет неотложной помощи Детской республиканской клинической больницы. Всем детям произведен забор биологического материала с конъюнктивы и определены возбудители по стандартной методике. Чувствительность возбудителей к антибактериальным препаратам, выпускающимся в форме глазных мазей для местного применения, также оценивали по стандартной методике (диско-диффузионным методом). Определение концентрации цiproфлоксацина и офлоксацина в слезе проводилось через 1, 2, 3, 4 ч после введения в конъюнктивальную полость стандартного объема глазной мази с цiproфлоксацином (офтоципро) и офлоксацином (флоксал) (полоска 1 см) и глазных капель с цiproфлоксацином (2 капли). Для

забора слезы использовали стерильные диски из фильтровальной бумаги. Концентрации препаратов определяли диско-диффузионным методом на лабораторной культуре *B. cereus*, сравнивая с диффузией стандартизированного раствора (5 мг/мл цiproфлоксацина и офлоксацина). Кроме того, проведено сравнение концентрации в слезе (через 1, 2, 3, 4 ч) указанных антимикробных препаратов с МПК для ведущих возбудителей воспалительных заболеваний передней поверхности и придаточного аппарата глаза у детей [2].

Выбор глазных мазей в качестве объекта исследований не случаен, так как мы считаем их более предпочтительными лекарственными формами, чем капли, для назначения в детской практике. Это связано с тем, что консервант, входящий в состав мази, — метилпарагидроксibenзоат является менее токсичным для клеток эпителия роговицы и конъюнктивы, чем бензалкония гидрохлорид, входящий в состав глазных капель [3]. Добавление в мазевую основу ланолина обеспечивает хорошую смачиваемость мази слезной жидкостью и фиксирование мази на конъюнктиве и роговице глаза. Мы опубликовали результаты о значительном снижении эпителиопатии роговицы и конъюнктивы у детей при длительном лечении воспалительных заболеваний передней поверхности глаза: на фоне применения глазной антибактериальной мази эпителиопатия составила 4,5 %, в то время как на фоне антибактериальных капель она отмечена в 41,7 % случаев [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Этиологическая структура возбудителей воспаления передней поверхности и придаточного аппарата глаза у детей представлена на рис. 1. Ведущими возбудителями являются: *H. influenzae* (34 %), *S. pneumoniae* (24 %), *S. aureus* (10 %) и микробные ассоциации *S. aureus* + *S. haemolyticus* (10 %). Среди антибактериальных препаратов, выпускающихся в форме глазных мазей, указанные микроорганизмы наиболее чувствительны к цiproфлоксацину (офтоципро) и офлоксацину (флоксал) (по 89 % соответственно), чувствительность к нетилмицину (неттавикс) составляет 66,7 %, тетрациклину — 66,7 %, эритромицину — 41,7 % (рис. 2).

Через час после закладывания в конъюнктивальную полость стандартного количества глазной мази с цiproфлоксацином (офтоципро) концентрация цiproфлоксацина в слезе составляет 1,5 мг/мл, что превышает МПК для большинства ведущих возбудителей (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*), кроме умеренно чувствительных штаммов *S. pneumoniae* (рис. 3). Через 2 ч концентрация становится ниже, чем МПК для *S. aureus* (0,625 мг/мл), но превышает МПК для *H. influenzae* и чувствительных штаммов *S. pneumoniae*. Через 4 ч концентрация (0,268 мг/мл) превышает МПК для чувствительных штаммов *S. pneumoniae*.

Концентрация офлоксацина в слезе через час после закладывания стандартного количества мази в конъюнктивальную полость составляет 0,886 мг/мл, что ниже МПК для *S. aureus* и умеренно чувствительных штаммов *S. pneumoniae*, но превышает МПК для *H. influenzae* и чувствительных штаммов *S. pneumoniae*. Через 2 ч его концентрация составляет 0,409 мг/мл и

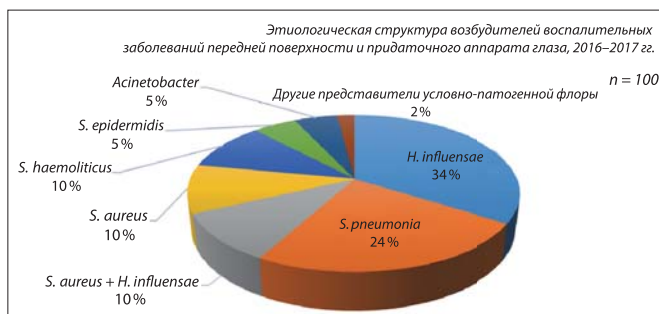


Рис. 1. Структура возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза у детей.

превышает только МПК для чувствительных штаммов *S. pneumoniae*. Через 3 и 4 ч офлоксацин в слезе нам определить не удалось (рис. 4). Мы можем связать это только с низкой растворимостью офлоксацина в воде по сравнению с другими фторхинолонами. Для создания водного раствора офлоксацина требуются дополнительные химические вещества, которые в состав глазной мази, в отличие от глазных капель, не входят [5]. Ципрофлоксацин, как и другие фторхинолоны, хорошо растворяется в воде [6].

После инстилляций глазных капель с ципрофлоксацином через 1 и 2 ч зоны подавления роста лабораторных микроорганизмов очень низкие, что не позволяет провести расчеты, а через 3 и 4 ч — полностью отсутствуют.

ВЫВОДЫ

1. Ведущими возбудителями воспалительных заболеваний передней поверхности и придаточного аппарата глаза у детей являются *H. influenzae* (34 %), *S. pneumoniae* (24 %), *S. aureus* (10 %). Наилучшая суммарная чувствительность возбудителей, среди препаратов, выпускающихся в форме глазных мазей, определяется к ципрофлоксацину и офлоксацину (по 89 % соответственно).

2. При одинаковой чувствительности возбудителей глазная мазь с ципрофлоксацином (офтоципро) показывает лучшие результаты в поддержании концентрации препарата в слезе, превышающей МПК

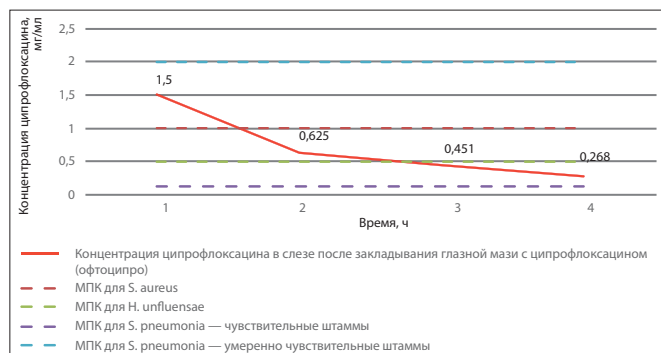


Рис. 3. Концентрация ципрофлоксацина в слезе после закладывания в конъюнктивальную полость стандартного количества глазной мази по отношению к МПК для ведущих возбудителей воспаления передней поверхности и придаточного аппарата глаза у детей.



Рис. 2. Чувствительность возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний передней поверхности и придаточного аппарата глаза к антибактериальным препаратам у детей.

для наиболее значимых возбудителей воспалений передней поверхности и придаточного аппарата глаза у детей в течение 4 ч после инстилляций, по сравнению с глазной мазью с офлоксацином (флоксал) и глазными каплями с ципрофлоксацином. В связи с этим глазная мазь с ципрофлоксацином (офтоципро) является приоритетным препаратом для лечения воспалительных заболеваний глаз и их придатков в детской практике.

Литература

1. Галеева Г.З., Самойлов А.Н., Расческов А.Ю. О проблеме множественной лекарственной устойчивости в офтальмопедиатрии. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2015; 1: 55–9.
2. Клинические рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия 2015-02. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Москва; 2015.
3. Ахметова Т.А., Федоров А.А., Галлиулина Т.Н. и др. Состав и способ получения глазной мази ципрофлоксацина. Патент РФ, № 2317810; 2006.
4. Галеева Г.З., Расческов А.Ю. Глазная мазь Офтоципро в комплексном лечении кератитов у детей. Российский офтальмологический журнал. 2015; 8 (4): 38–41.
5. Нестерук В.В., Сыров К.К. Состав офлоксацина для инъекций. Патент РФ № 2245134; 2005.
6. Дейген И.М., Егоров А.М., Кудряшова Е.В. Структура и стабильность комплексов фторхинолонов с гидроксипропил-β-циклодекстрином для создания новых лекарственных форм противотуберкулезных препаратов. Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. 2015; 56 (6): 387–92.

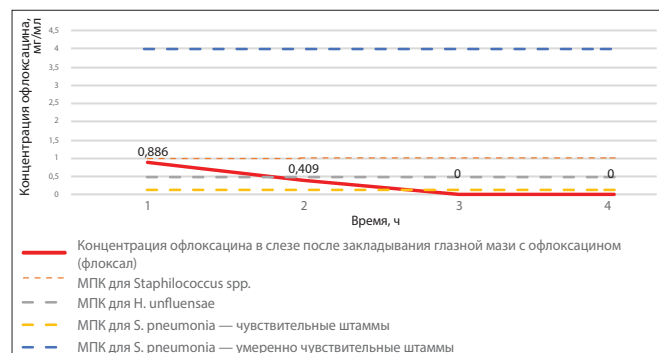


Рис. 4. Концентрация офлоксацина в слезе после закладывания в конъюнктивальную полость стандартного количества глазной мази по отношению к МПК для ведущих возбудителей воспаления передней поверхности и придаточного аппарата глаза у детей.

The therapy of inflammatory diseases of the anterior segment and the adnexa of children in the light of modern ideas on multiple drug resistance of pathogens

G.Z. Galeeva^{1,2}, A.Yu. Rascheskov¹

¹Children's Clinical Hospital, Health Ministry of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

²Kazan state medical university, Kazan, Russia
guzel-@list.ru

Today, the problem of multiple resistance of pathogens to antibacterial drugs used in the treatment of pyoinflammatory diseases gains importance. At the same time much fewer new antibacterial drugs are registered now, as their investment prospects have become very poor. Hence, we need to maximally enhance the effectiveness of the drugs available on the market. **Purpose:** to determine the concentration of Ciprofloxacin and Ofloxacin in the tear after regular quantities of eye drops or ointments containing these antibacterial drugs have been instilled into the conjunctival sac, and to compare it with the minimum inhibitory concentration (MIC) for the major pathogens of pyoinflammatory diseases of the anterior segment and the adnexa of children eyes. **Material and methods.** A randomized study was conducted, which involved 89 patients (100 eyes) aged 1 to 14 years with ocular pyoinflammatory diseases of the anterior segment and the adnexa. The leading pathogens of inflammation and their sensitivity to antibacterial drugs have been identified. A dynamic monitoring of Ciprofloxacin and Ofloxacin concentration in the tear was performed after eye ointment with these antibiotics had been placed into the conjunctival sac. **Results.** The leading pathogens of inflammatory diseases of the anterior segment and the adnexa in children turned out to be *H. influenzae* (34 %), *S. pneumonia* (24 %), *S. aureus* (10 %). With the same sensitivity of the pathogens the eye ointment containing Ciprofloxacin (Oftocipro) shows better results of maintaining the concentration of the drug in the tear exceeding MIC for the leading inflammatory pathogens (*H. influenzae* u *S. aureus*) of the anterior segment and the adnexa in children for 4 hours after the instillation, as compared to an Ofloxacin-containing ophthalmic ointment (Floxal) and eye drops containing Ciprofloxacin. **Conclusion.** Oftocipro eye ointment containing Ciprofloxacin is the preferable drug to be prescribed to children in need of the treatment of inflammatory diseases of the anterior segment and the adnexa of the eye.

Keywords: anterior eye surface inflammation and adnexa in children, conjunctivitis, blepharitis, concentration of antibiotics in the tear fluid, ocular ointment.

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

For citations: Galeeva G.Z., Rascheskov A.Yu. The therapy of inflammatory diseases of the anterior segment and the adnexa of children in the light of modern ideas on multiple drug resistance of pathogens. Russian ophthalmological journal. 2017; 10 (2): 87–90. (in Russian)
doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-2-87-90

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

References

1. Galeeva G.Z., Samojlov A.N., Rascheskov A.Ju. About the problem of multiple drug sustainability in pediatric ophthalmology. Meditsinskie tekhnologii. Ocenka i vybor. 2015; 1: 55–9 (in Russian).
2. Clinical guidelines. Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial agents. Versija. 2015-02. 2015. Mezhhregional'naja asociacija po klinicheskoj mikrobiologii i antimikrobnnoj khimioterapii. Moscow; 2015 (in Russian).
3. Akhmetova T.A., Fedorov A.A., Galliulina T.N., et al. Composition and method for producing ciprofloxacin ophthalmic ointment. Patent RF № 2317810; 2006 (in Russian).
4. Galeeva G.Z., Rascheskov A.Ju. Oftotsipro eye ointment in the combined treatment of keratitis in children. Russian ophthalmological journal. 2015; 8 (4): 38–41 (in Russian).
5. Nesteruk V.V., Syrov K.K. The composition of ofloxacin for injection. Patent RF № 2245134; 2005 (in Russian).
6. Dejgen I.M., Egorov A.M., Kudrjashova E.V. Structure and stability of complexes of fluoroquinolones with hydroxypropyl-β-cyclodextrin for the creation of new medicinal forms of antituberculous drugs. Vestnik Moskovskogo universiteta. Serija 2: Khimija. 2015; 56 (6): 387–92 (in Russian).

Адрес для корреспонденции: 420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
guzel-@list.ru