

Сайдашева Э.И.^{1,2}, Буяновская С.В.^{1,2}, Ковшов Ф.В.^{1,2}, Гудимова И.В.²,
Фанта Е.А.², Четверня Л.Н.², Дубок Н.П.²

СОВРЕМЕННЫЕ ФТОРХИНОЛОНЫ В ТЕРАПИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ ГЛАЗ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

¹Кафедра детской офтальмологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 198205, Санкт-Петербург; ²ГБУЗ «Детская городская больница № 1», Санкт-Петербург, 198205, Санкт-Петербург, РФ

Представлены результаты офтальмологического наблюдения 79 пациентов: в возрасте от 1 до 29 дней – 50 (63,3%) и от 1 до 12 мес – 29 (36,7%). Признаки бактериального конъюнктивита имели 62 (78,5%) ребенка и гнойного дакриоцистита – 17 (21,5%) детей. Изучена микрофлора конъюнктивальной полости обследуемых детей. Установлена ведущая роль грамположительных бактерий *St. epidermidis* (59,7%) и *St. aureus* (21,7%) в развитии воспалительных заболеваний глаз. Определена чувствительность и резистентность антибактериальных средств к выделенным возбудителям – фторхинолоны обладают наибольшей активностью. Оценена терапевтическая эффективность применения глазных капель 0,5% моксифлоксацина у новорожденных и младенцев с воспалительными заболеваниями глаз. Отмечена положительная динамика течения заболеваний: при бактериальных конъюнктивитах воспаление купировано в 100% случаев, при дакриоциститах – в 71%. Авторы рекомендуют глазные капли Вигамокс к широкому применению в офтальмопедиатрии. Назначение препарата детям в возрасте до 1 года возможно после оформления Информированного добровольного согласия родителя пациента.

Ключевые слова: дети; микрофлора; конъюнктивальная полость; воспалительные заболевания глаз; лечение; глазные капли 0,5% моксифлоксацина

Для цитирования: Рос. педиатр. офтальмол. 2015; 1:22-25.

*Saidasheva E.I., Buyanovskaya S.V., Kovshov F.V., Gudimova I.V., Fanta E.A.,
Chetvernya L.N., Dubok N.P.*

THE APPLICATION OF MODERN FLUOROQUINILONES FOR THE TREATMENT OF BACTERIAL EYE INFECTIONS IN THE YOUNG CHILDREN

Department of Pediatric Ophthalmology, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «I.I. Mechnikov North-West State Medical University», 198205, Sankt-Petersburg, Russia; State budgetary healthcare facility «Children's City Clinical Hospital No 1», 198205, Sankt-Petersburg, Russia

The results of the ophthalmological observation of 50 (63.3%) children at the age from 1 to 29 days and 29 (36.7%) ones at the age from 1 to 12 months are reported. 62 (78.5%) patients presented with the signs of bacterial conjunctivitis while the remaining 17 (21.5%) ones suffered from suppurative dacryocystitis. We studied the microflora from the conjunctival space of these 79 children. The Gram-positive bacteria *St. epidermidis* (59.7%) and *St. aureus* (21.7%) were found to play the leading role in the development of inflammatory eye diseases. The study of sensitivity and resistance of the antibacterial preparations to the isolated pathogens showed that fluoroquinolones exhibit the highest therapeutic effectiveness. The 0.5% moxifloxacin eye drops caused positive dynamics of the clinical course of inflammatory eye diseases in the newborn and young children. Specifically, inflammation was totally eliminated in the patients presenting with bacterial conjunctivitis and in 71% of those with suppurative dacryocystitis. The authors recommend to use Vigamox eye drops for the wide application in the pediatric ophthalmological practice. However, this preparation can be prescribed to the children under 1 year of age only after obtaining the voluntary informed consent of the parents.

Key words: children; microflora; conjunctival space; inflammatory eye diseases; treatment; 0.5% moxifloxacin eye drops

Citation: Ros. pediatr. oftal'mol. 2015; 1:22-25. (in Russian)

Известно, что период младенчества, особенно новорожденности, характеризуется активным становлением иммунной системы и повышенной чувствительностью к инфекциям. К наиболее часто встречающимся воспалительным заболеваниям глаз (ВЗГ) у новорожденных и детей первого года жизни относятся конъюнктивиты и дакриоциститы. По данным эпидемиологического анализа, среди пациентов

в возрасте до 1 года, находившихся на лечении в СПб ГБУЗ «ДГБ №1» в течение 2013 года, офтальмопатология была выявлена у каждого четвертого ребенка, в нозологической структуре которой ВЗГ составили 31% (394) и заняли первое место; из них абсолютное большинство (84% пациентов) имели признаки воспаления переднего отрезка глаза и/или слезоотводящих путей.

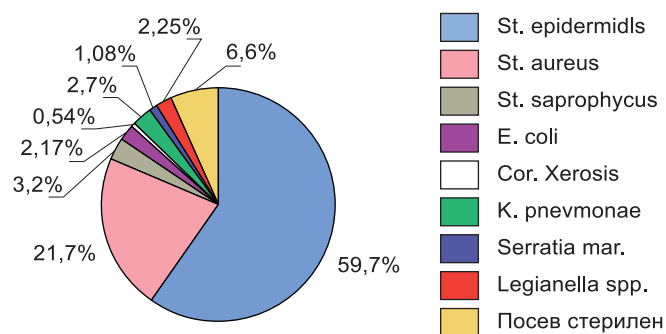


Рис. 1. Микрофлора конъюнктивальной полости у детей с воспалительными заболеваниями глаз.

Неонатальные конъюнктивиты чаще имеют бактериальную природу, частота возникновения которых, по данным разных авторов, составляет 8–10% [1]. Дакриоцистит развивается у 2–7% всех новорожденных, так как содержимое слезного мешка (слизь, детрит эмбриональных, эпителиальных клеток) является благоприятной средой для развития воспаления на фоне врожденной непроходимости носослезного протока [2]. Несмотря на то, что современная антибактериальная терапия достаточно эффективная, количество резистентных к антибиотикам штаммов микроорганизмов растет, в том числе полирезистентных, в связи с чем осложняется лечение бактериальных инфекций глаза, особенно в детской практике. Поэтому поиск новых лекарственных средств, обладающих широким антимикробным действием, представляется актуальным.

Фторхинолоны – антибактериальные препараты (АБП), применяемые в офтальмологии с начала 1990-х годов, оказывают быстрый бактерицидный эффект, ингибируют синтез ДНК, РНК и протеинов бактерий; воздействуют на бактерии как в фазе роста, так и в фазе покоя; не обладают перекрестной резистентностью с нехинолоновыми антибиотиками (аминогликозидами); не вызывают суперинфекции – кандидозов. В настоящее время врачи выбирают именно эту группу препаратов, учитывая широкий спектр действия и хорошую переносимость. При местном применении фторхинолонов побочное действие проявляется кратковременным раздражением глаза после инстилляций капель. Фторхинолоны первых трех поколений действуют только на ДНК-гиразу многих грамотрицательных бактерий или топоизомеразу многих грамположительных бактерий. Такая селективность действия приводит к повышению резистентности к их воздействию. Характерная для фторхинолонов IV поколения метокси-группа (ОСН₂) позволяет связываться с обоими видами ферментов и дополнительно усиливает бактерицидный эффект моксифлоксацина. Кроме того, липофильное бициклическое кольцо увеличивает проникновение в патогенный очаг и подавляет развитие резистентных форм бактерий. В офтальмологии применяется препарат нового поколения моксифлоксацин – глазные капли Вигамокс 0,5% (производитель фармацевтическая компания “Alcon”), отличительным признаком которого является способность глубоко проникать в ткани и структуры глаза, создавая в них высокие концентрации. Так, при инстилляции капель Вигамокс концентрация его в конъюнктиве в 7 раз выше по сравнению с левофлоксацином и в 15 раз выше по сравнению с офлок-

Чувствительность и резистентность к антибиотикам микрофлоры, выделенной у пациентов

Антибиотик	Чувствительность		Резистентность	
	количество больных		количество больных	
	Абс.	%	Абс.	%
Левифлоксацин*	21	84	4	16
Оксациллин	2	66,6	1	33,3
Амоксицилин	4	100	0	0
Ванкомицин	6	60	4	40
Бензилпенициллин*	3	60	2	40
Эритромицин*	2	66,6	1	33,3
Левомецитин*	4	66,6	2	33,3
Цефотаксим	1	50	1	50
Ципрофлоксацин*	30	78,9	8	21,05
Тобрамицин*	16	76,1	5	23,8
Моксифлоксацин*	69	87,3	10	12,7
Цефуроксим	1	100	0	0

Примечание. * – глазные формы АБП.

сацином [3]. Вигамокс не токсичен на системном и тканевом уровнях, хорошо переносится и, что немаловажно, лишен консервантов (не содержит бензалкония хлорид), поскольку обладает свойством самоконсервации и практически нейтральным рН 6,8. Удобен режим дозирования – 1 капля 3 раза в день.

В многочисленных исследованиях была доказана безопасность и эффективность применения офтальмологического раствора моксифлоксацина 0,5% в лечении ВЗГ бактериальной природы у детей, начиная с неонатального возраста [4–8]. Поэтому в ряде зарубежных стран в инструкции по медицинскому применению Вигамокса отсутствуют ограничения по возрасту. Например, в республике Беларусь препарат официально разрешен к применению у детей начиная с первых дней жизни [4].

В Российской Федерации Вигамокс зарегистрирован как лекарственное средство (глазные капли) и с 2011 года используется в офтальмологической практике для взрослых и детей в возрасте старше 1 года.

Цель: 1. Изучить состояние микрофлоры конъюнктивальной полости и ее чувствительность к антибактериальным препаратам фторхинолонового ряда у новорожденных и младенцев с ВЗГ; 2. Оценить терапевтическую эффективность применения глазных капель 0,5% моксифлоксацина у новорожденных и младенцев с ВЗГ.

Материал и методы. Под нашим наблюдением были 79 пациентов: в возрасте от 1 до 29 дней – 50 (63,3%) и от 1 до 12 мес – 29 (36,7%), находившимися на лечении в ДГБ № 1 в период с 11.08.2011 по 20.02.2012 гг. Среди них признаки бактериального конъюнктивита имели 62 (78,5%) ребенка и гнойного дакриоцистита – 17 (21,5%) детей. Из исследования были исключены недоношенные новорожденные со сроком гестации менее 32 нед, дети с небактериальной природой ВЗГ и пациенты с генерализованной инфекцией (сепсис и др.), нуждавшиеся в системной антибактериальной терапии. На каждого пациента, включенного в исследование, было оформлено

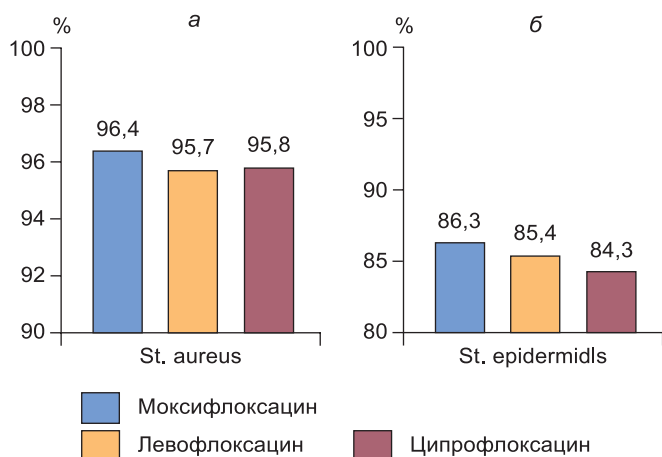


Рис. 2. Чувствительность к фторхинолонам *St. aureus* (а), *St. epidermidis* (б).

Информированное добровольное согласие его родителя на выполнение диагностических методов исследования органа зрения, консервативное лечение ВЗГ препаратом Вигамокс и использование полученных результатов в научно-практической деятельности. Кроме того, учитывая, что данное лекарственное средство официально рекомендовано к применению у детей с 1 года жизни, нами было получено разрешение локального этического комитета ДГБ № 1 на его использование. Забор отделяемого из конъюнктивальной полости пациента для бактериологического анализа осуществлял специально обученный врач-офтальмолог, дважды – до назначения местного АБП и через 5 дней от начала инстилляций глазных капель 0,5% моксифлоксацина. Лабораторная диагностика включала: 1) бактериоскопический метод (окрашенные по Граму препараты – соскобы с поверхности конъюнктивы); 2) культуральный метод (забор патологического материала и в течение 1 ч посев на питательные среды), изучение культуральных свойств микроорганизмов; 3) определение чувствительности к антибиотикам возбудителей инфекции с помощью диск-диффузного метода (использование стандартных дисков, содержащих определенное количество антибиотика в мкг).

Результаты и обсуждение. Результаты лабораторного анализа содержимого конъюнктивальной полости исследуемых детей представлены на рис. 1 и свидетельствуют о ведущей роли в развитии ВЗГ грамположительных бактерий – *St. epidermidis* (59,7%) и *St. aureus* (21,7%). Доля других видов возбудителей, в том числе грамотрицательных (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *St. saprophyticus* и др.), была незначительной и варьировала от 0,54 до 3,2%. В 6,6% случаев посев был стерильным. Полученные данные крайне важны не только при выборе эффективного АБП, но и для контроля за эпидемиологической ситуацией в детском стационаре, особенно в отделениях патологии новорожденных с учетом высокой контагиозности неонатальных бактериальных конъюнктивитов.

На втором этапе исследования была определена чувствительность и резистентность всей патогенной микрофлоры паци-

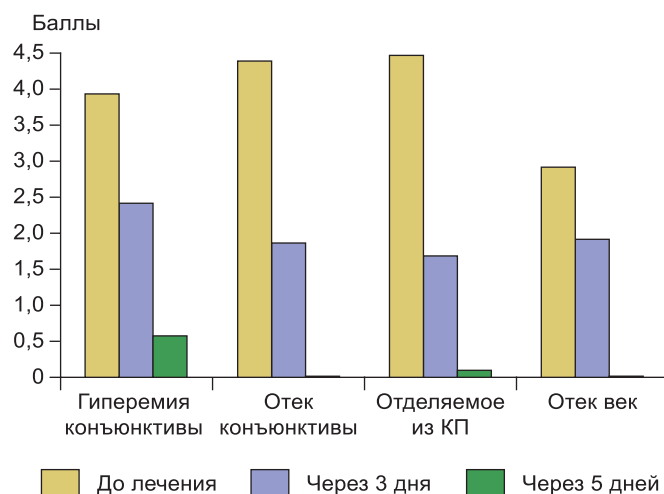


Рис. 3. Динамика основных симптомов бактериального конъюнктивита на фоне лечения Вигамоксом у обследуемых пациентов.

ентов к распространенным в медицинской практике АБП, в том числе применяемым в офтальмологии в виде глазных форм (см. таблицу). Установлено, что возбудители ВЗГ обладали наибольшей чувствительностью и меньшей устойчивостью к фторхинолонам (моксифлоксацин 87,3 и 12,7%, левифлоксацин 84 и 16%, ципрофлоксацин 78,8 и 21,1%). Учитывая, что у исследуемых пациентов в абсолютном большинстве случаев (81,4%) была выделена грамположительная микрофлора, мы отдельно оценили чувствительность эпидермального и золотистого стафилококков к фторхинолонам различного поколения: к 0,3% ципрофлоксацину (Ципромед), 0,5% левифлоксацину (Офтаквикс), 0,5% моксифлоксацину (Вигамокс) (рис. 2). Таким образом, фторхинолоны II и III поколений продемонстрировали достаточно высокую активность в отношении выделенных штаммов *St. epidermidis* и *St. aureus*, однако офтальмологический препарат Вигамокс (0,5% моксифлоксацин), относящийся к новому IV поколению фторхинолонов, имел некоторое преимущество в эффективности по сравнению с предыдущими поколениями. Полученные результаты необходимо учитывать офтальмологам при выборе рационального АБП для эмпирической терапии ВЗГ бактериальной

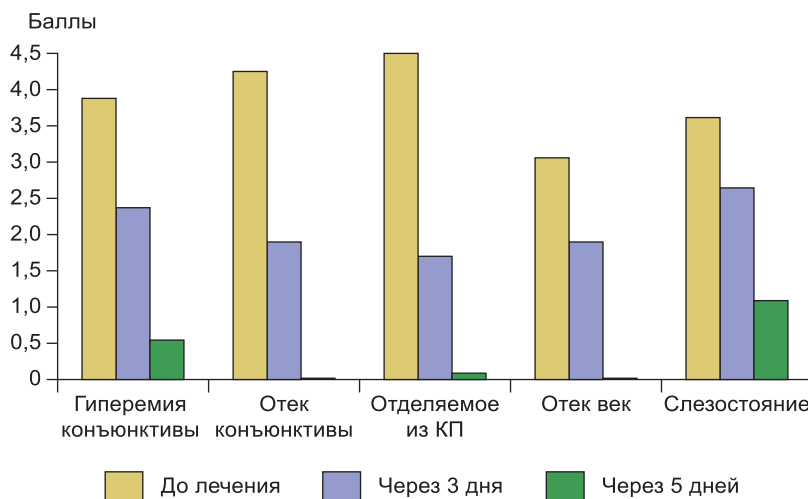


Рис. 4. Динамика основных симптомов неонатального дакриоцистита на фоне лечения Вигамоксом у обследуемых пациентов.

природы при невозможности использования методов лабораторной диагностики в каждом отдельном случае. Это особенно актуально в офтальмопедиатрии, когда отсроченное или неэффективное лечение может сопровождаться развитием осложнений или способствовать хронизации воспалительного процесса.

Наилучшим подтверждением качества антибиотика остается клинически доказанная эффективность. Поэтому следующей целью настоящего исследования была оценка терапевтической эффективности применения глазных капель 0,5% моксифлоксацина у новорожденных и младенцев с бактериальным конъюнктивитом и дакриоциститом. Вигамокс по 1 капле 3 раза в день инстиллировали в конъюнктивальную полость пациентов в течении 5 дней. В результате лечения у всех 62 пациентов с конъюнктивитом удалось купировать заболевание. Динамика симптомов бактериального воспаления конъюнктивы (по пятибалльной шкале) у исследуемых детей на фоне лечения представлена на рис. 3. По окончании курса монотерапии результаты бактериологического анализа содержимого конъюнктивальной полости глаз были отрицательными.

У 17 младенцев с неонатальным дакриоциститом в результате комплексного лечения (глазные капли Вигамокс по схеме, массаж области проекции слезного мешка) также отмечена положительная динамика течения заболевания – уменьшение выраженности симптомов (по пятибалльной шкале): уменьшение гиперемии конъюнктивы и слезостояния, исчезновение отека конъюнктивы, век и отделяемого из конъюнктивальной полости (КП) глаз (рис. 4). В дальнейшем второй этап лечения (зондирование носослезного протока) потребовался только в 29% случаев (5 детей).

Медицинский персонал, участвующий в исследовании, отметил удобный режим дозирования препарата Вигамокс – 3 инстилляции в день. За весь период наблюдения нами не были зарегистрированы побочные эффекты, в том числе аллергические реакции на данное лекарственное средство.

Заключение

На основании проведенного исследования установлено, что в развитии ВЗГ у новорожденных и младенцев (в условиях детского стационара) ведущая роль принадлежит грамположительным бактериям – *St. epidermidis* (59,7%) и *St. aureus* (21,7%). Анализ чувствительности и резистентности к антибиотикам показал, что фторхинолоны наиболее активны, что имеет особое значение при выборе АБП для эмпирической терапии ВЗГ бактериальной природы в детской практике.

Использование лекарственного препарата нового поколения фторхинолонового ряда Вигамокс, обладающего широким спектром действия, низким уровнем резистентности, максимальным терапевтическим эффектом в течение короткого курса лечения, хорошей переносимостью (отсутствие консервантов), в местной терапии ВЗГ бактериальной природы является рациональным.

Собственный опыт лечения ВЗГ (бактериального конъюнктивита и неонатального дакриоцистита) у детей глазными каплями Вигамокс свидетельствует о существенном улучшении клинической и микробиологической ремиссии, сокращении длительности проявления симптомов воспаления и уменьшении шансов заражения пациентов (в условиях детского стационара), что позволяет рекомендовать его к ши-

рокому применению в офтальмопедиатрии. Назначение препарата детям в возрасте до 1 года возможно после оформления Информированного добровольного согласия родителя пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сайдашева Э.И., Любименко В.А., Котина Н.З. *Инфекционные заболевания глаз у новорожденных детей (современные методы диагностики и лечения): Методические рекомендации*. СПб.: Реноме; 2009.
2. Катаргина Л.А., Арестова Н.Н., Старикова А.В., Гвоздюк Н.А. *Рекомендации по лечению врожденной патологии слезоотводящих путей (дакриоцистит новорожденных, дакриоцистоцеле, врожденный стеноз слезоотводящих путей) у новорожденных и детей раннего возраста: Пособие для врачей*. М.: Самполиграфист; 2012.
3. Wagner R.S., Abelson M. et al. Evaluation of moxifloxacin, ciprofloxacin, gatifloxacin, ofloxacin and levofloxacin concentrations in human conjunctival tissue. *Arch. Ophthalmol.* 2005; 123: 1282–3.
4. Чекина А.Ю. Первый отечественный опыт применения глазных капель моксифлоксацина в амбулаторной офтальмологической практике. *Офтальмология в Беларуси*. 2010; 3 (06): 20–2.
5. Зубарева Л.Н., Гаврилюк А.С., Артамонова А.В. Первый опыт клинического применения глазных капель Вигамокс у пациентов детского возраста. *Новое в офтальмологии*. 2011; 4: 66–7.
6. Gross R.D., Silas P., Oshman S. et al. A comparison of the safety and efficacy of moxifloxacin and ciprofloxacin in the treatment of presumed bacterial conjunctivitis in neonatal patients. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44: 1465.
7. Silver L.H., Burkey R., Montgomery D. et al. Safety of Ophthalmic moxifloxacin in the treatment of newborns, infants and toddlers, children, and adolescents with bacterial conjunctivitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44: 804.
8. Wagner R.S., D'Arienzo P.A., Hallas S.J., Thomson M.B., Shapiro A.M. *A comparative study in a normal pediatric population of the relative comfort of moxifloxacin 0,5% ophthalmic solution versus a tear substitute*. Presented at Association for Research in Vision and Ophthalmology. April 29, 2004.

Поступила 25.09.14

REFERENCES

1. Saydasheva E.I., Lyubimenko V.A., Kotina N.Z. *Infectious Eye Diseases in Newborns (Modern Methods of Diagnostics and Treatment): Methodical Guidelines. [Metodicheskie rekomendatsii]*. St. Petersburg: Renome; 2009. (in Russian)
2. Katargina L.A., Arestova N.N., Starikova A.V., Gvozdyuk N.A. *Recommendations for the Treatment of Lacrimal Passages Congenital Disorders (Dacryocystitis of Newborns, Dacryocystocele, Congenital Stenosis of Lacrimal Passages) in Newborns and Children of Early Age: Manual for Doctors. [Posobie dlya vrachey]*. Moscow: Sampoligrafist; 2012. (in Russian)
3. Wagner R.S., Abelson M. et al. Evaluation of moxifloxacin, ciprofloxacin, gatifloxacin, ofloxacin and levofloxacin concentrations in human conjunctival tissue. *Arch. Ophthalmol.* 2005; 123: 1282–3.
4. Chekina A.Yu. Our first experience with the application of eye drops moxifloxacin in outpatient ophthalmic practice. *Oftal'mologiya v Belarusi*. 2010; 3 (06): 20–2. (in Russian)
5. Zubareva L.N., Gavrilyuk A.S., Artamonova A.V. The first experience of clinical application of eye drops Vigamox in pediatric patients. *Novoe v oftal'mologii*. 2011; 4: 66–7. (in Russian)
6. Gross R.D., Silas P., Oshman S. et al. A comparison of the safety and efficacy of moxifloxacin and ciprofloxacin in the treatment of presumed bacterial conjunctivitis in neonatal patients. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44: 1465.
7. Silver L.H., Burkey R., Montgomery D. et al. Safety of Ophthalmic moxifloxacin in the treatment of newborns, infants and toddlers, children, and adolescents with bacterial conjunctivitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44: 804.
8. Wagner R.S., D'Arienzo P.A., Hallas S.J., Thomson M.B., Shapiro A.M. *A comparative study in a normal pediatric population of the relative comfort of moxifloxacin 0,5% ophthalmic solution versus a tear substitute*. Presented at Association for Research in Vision and Ophthalmology. April 29, 2004.

Received 25.09.14