ISSN 2072-1757 (print)
ISSN 2307-3217 (online)

Научно-практический медицинский журнал

ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

PRACTICAL MEDICINE

The scientific and practical medical journal

Офтальмология
Ophthalmology

WWW.MFVT.RU WWW.PMARCHIVE.RU

16+

№ 3 (104)' 2017

УДК 617.711-002-08

Н.А. ПОЗДЕЕВА[1], Л.Н. ДОМЕНТЬЕВА[1], Л.Г. РЕКУНОВА[2], В.Ю. СТЕПАНОВА[1]
[1]Чебоксарский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова МЗ РФ, 428028, г. Чебоксары, пр. Тракторостроителей, д. 10
[2]Городская клиническая больница №1, 428028, г. Чебоксары, пр. Тракторостроителей, д. 46

Исследование эффективности фторхинолоновых глазных капель в лечении конъюнктивитов бактериальной этиологии

Поздеева Надежда Александровна — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, тел. (8352) 36-90-81, e-mail: npozdeeva@mail.ru
Доментьева Луиза Николаевна — заведующая лабораторией, тел. (8352) 36-90-49, e-mail: prmntk@chtts.ru
Рекунова Людмила Геннадьевна — врач-бактериолог, тел. (8352) 23-55-92, e-mail: prmntk@chtts.ru
Степанова Вероника Юрьевна — врач-офтальмолог, тел. (8352) 36-90-89, e-mail: veronika__stepanova@mail.ru

В связи с появлением и широким распространением у бактерий антибиотикорезистентности все более важное значение приобретает определение чувствительности микроорганизмов — возбудителей инфекционных заболеваний — к антибактериальным препаратам. Мы проводили исследования чувствительности микроорганизмов к АБП для подбора индивидуальной антибактериальной терапии при лечении конъюнктивитов, а также для осуществления наблюдения за распространением антибиотикорезистентности в учреждении. Нами исследована эффективность глазных капель 0,3% норфлоксацина в лечении бактериальных конъюнктитов. Под наблюдением находился 31 пациент (32 глаза) с конъюнктивитом в возрасте от 20 до 86 лет. Все применяли инстилляции препарата 4 раза в день 1 неделю. К Нормаксу оказалась чувствительна микрофлора 28 глаз, не чувствительна — 4 глаза. После определения чувствительности к флоре у 4 человек с микрофлорой, резистентной к исследуемому препарату, было изменено лечение на чувствительные к флоре препараты.

Ключевые слова: *фторхинолоны, конъюнктивиты, лечение, чувствительность микроорганизмов.*

N.A. POZDEEVA[1], L.N. DOMENTEVA[1], L.G. REKUNOVA[2], V.Yu. STEPANOVA[1]
[1]Cheboksary branch of the Interbranch Scientific and Technical Complex «Eye Microsurgery» named after academician S.N. Fedorov of the MH RF, 10 Traktorostroiteley Pr., Cheboksary, Russian Federation, 428028
[2]Republican Clinical Hospital №1, 46 Traktorostroiteley Pr., Cheboksary, Russian Federation, 428028

Investigation of the effectiveness of fluoroquinolone eye drops in the treatment of bacterial conjunctivitis

Pozdeeva N.A. — D. Med. Sc., Deputy Director for Science, tel. (8352) 36-90-81, e-mail: npozdeeva@mail.ru
Domentieva L.N. — Head of the laboratory, tel. (8352) 36-90-49, e-mail: prmntk@chtts.ru
Rekunova L.G. — bacteriologist, tel. (8352) 23-55-92, e-mail: prmntk@chtts.ru
Stepanova V.Yu. — ophthalmologist, tel. (8352) 36-90-89, e-mail: veronika__stepanova@mail.ru

In connection with emergence and wide spread of antibiotic resistance in bacteria, determination of sensitivity of microorganisms, causative agents of infectious diseases, to anti-infective drugs becomes even more important. We conducted a study of the sensitivity of microorganisms to ALD for the selection of individual antibacterial therapy in the treatment of conjunctivitis, as well as to monitor the spread of antibiotic resistance in the institution. We investigated the efficacy of eye drops of 0.3% norfloxacin in the treatment of bacterial conjunctivitis. Under observation were 31 patients (32 eyes) with conjunctivitis at the age of 20 to 86 years. All patients applied instillations of the drug 4 times a day for 1 week. Normax was found to be sensitive to microflora of 28 eyes, not sensitive — 4 eyes. After determining the sensitivity to flora in 4 people with microflora resistant to the study drug, the treatment for florally sensitive drugs was changed.

Key words: *ftorkhinolons, conjunctivitis, treatment, sensitivity of microorganisms.*

Согласно определению Д.Ю. Майчука «конъюнктивиты — это воспалительная реакция слизистой оболочки глаза на вредные воздействия. Различают 3 основные группы конъюнктивитов: инфекционные, аллергические и сухой кератоконъюнктивит. Они могут протекать как острое, подострое или хроническое воспаление слизистой оболочки глаза и проявляться покраснением и отеком слизистых, отеком и зудом век, отделяемым с конъюнктивы, образованием фолликулов или сосочков на конъюнктиве, а также могут сопровождаться поражением роговицы и нарушением зрения» [1]. На воспалительные заболевания глаз приходится более 40% амбулаторного приема окулиста, с ними связано до 80% случаев временной нетрудоспособности, до 50% госпитализаций, до 10-30% слепоты. Среди воспалительных заболеваний глаз конъюнктивиты составляют более 60% [2]. Наиболее распространены конъюнктивиты бактериальной и вирусной природы, реже встречаются аллергические и дистрофические. Недостаточно эффективное лечение острых конъюнктивитов приводит к переходу процесса в хроническую форму, характеризующуюся вялым длительным течением и частыми рецидивами, которые могут приводить к более серьезным последствиям. Кроме того, эти заболевания в хронической форме причиняют большой дискомфорт пациенту в течение многих лет, иногда всей жизни. Вместе с тем, лечение конъюнктивитов может представлять большие трудности в связи с разнообразием причин заболеваний, длительным, упорным и рецидивирующим течением, опасностью поражения роговицы. Подбор лекарственного средства для лечения нередко представляет сложности для врача и требует внимания пациента в связи с возможностью лекарственной аллергии [3, 4]. Замечено, что нередко лечение конъюнктивитов без выявления микробной флоры и их чувствительности к антибиотикам сложно и малоэффективно. Поэтому этот этап исследования составляет значимую часть работы офтальмолога.

В настоящее время продолжается поиск новых лекарственных средств, обладающих широким антимикробным действием и одновременно нормализующих факторы специфической защиты. В качестве антибактериальных средств широко используются глазные капли фторхинолонов, аминогликозидов, тетрациклинов, макролидов, сульфаниламидов [5, 6]. Выделяют четыре поколения фторхинолонов (табл. 1).

Широкое применение в клинической практике получили хинолоны II поколения (ципрофлоксацин, норфлоксацин и др.). Препараты этой группы имеют ряд значительных преимуществ перед хинолонами I поколения — более широкий спектр активности. Они активны в отношении грамположительных бактерий Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus warnerii, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus saprophyticus; грамотрицательных бактерий Citrobacter diversus, Citrobacter freundi, Edwardsiella torda; некоторых внутриклеточных микроорганизмов (легионеллы), Chlamydia trachomatis, что позволяет использовать их даже при гонобленнорее [7]. Отдельные препараты (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) активны против M.tuberculosis. Кроме того, фторхинолоны менее токсичны, чем макролиды. При их использовании реже встречаются нежелательные эффекты со стороны ЖКТ и ЦНС [8].

Норфлоксацин (Norflocsacin) [МНН] выпускается в виде 0,3% раствора во флаконах с капельницей по 5 мл под коммерческим названием Нормакс (Normax, фирма IPCA Lab. Ltd, Индия) [9]. Препарат предназначен для местного применения в офтальмологической и ЛОР-практике. Он обладает широким спектром бактерицидного действия. Терапевтическая концентрация активного вещества достигается как в глазных, так и в ушных тканях и средах. Таким образом, Нормакс может использоваться для лечения и профилактики различных инфекций глаза. Препарат не эффективен при инфекционных заболеваниях, вызванных анаэробными бактериями. К его действию малочувствительны штаммы Enterococcus и Acinetobacter [10]. Также большим преимуществом препарата является то, что он разрешен к применению у детей с 1 года жизни.

Цель исследования — оценка терапевтической эффективности фторхинолонового антибактериального препарата Нормакс (0,3% р-р норфлоксацин) в лечении пациентов с воспалительными заболеваниями глаза бактериальной этиологии.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находился 31 пациент (32 глаза) с конъюнктивитом в возрасте от 20 до 86 лет, из них: 19 мужчин, 7 женщин, 5 детей до 14 лет (4 девочки и 1 мальчик). Более половины наблюдаемых нами больных имели сопутствующие глазные заболевания. Среди них возрастная катаракта различной степени зрелости (29%), глаукома (25%), артифакия (16%), дакриоцистит (9,7%), кератоконус (6,4%), непроходимость слезных путей (9,7%). При лечении конъюнктивитов нами учитывалась давность заболевания, длительность лечения, анализировалась эффективность ранее проводимого лечения и аллергологический анамнез. Препарат Нормакс назначался в виде инстилляций 4 раза в день, длительность лечения составляла от 5 дней до 2 недель, в зависимости от динамики патологического процесса. Об эффективности нашего

Таблица 1.
Классификация хинолонов (по Quintilliani R. и соавторы, 1999 г.)

1 поколение нефторированные	2 поколение «грамотрицательные»	3 поколение «респираторные»	4 поколение «респираторные» + «антианаэробные»
Налидиксовая кислота Оксолиновая кислота Пипемидовая кислота	Ципрофлоксацин Норфлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин Ломефлоксацин	Спарфлоксацин Левофлоксацин	Моксифлоксацин

лечения мы судили по количеству выздоровевших больных и срокам исчезновения воспалительных явлений глаз, средней продолжительности лечения.

Кроме того, всем пациентам до и после окончания лечения брали мазки с конъюнктивы глаза в пробирки с транспортной средой для лабораторных исследований. Применялись транспортные системы со средой Амиеса со стерильным тампоном для взятия мазка на полистероловой палочке с пробкой. В этой среде бактериальные культуры сохраняли жизнеспособность до 48 часов при температуре 15-22°С (ООО «МиниМед», Россия) [11]. Для выделения и идентификации микроорганизмов образец по возможности быстро и асептично извлекали из пробирки и делали посевы на питательных средах.

В связи с появлением и широким распространением у бактерий антибиотикорезистентности все более важное значение приобретает определение чувствительности микроорганизмов — возбудителей инфекционных заболеваний — к антибактериальным препаратам (АБП). Исследования чувствительности микроорганизмов к АБП проводили для подбора индивидуальной антибактериальной терапии при лечении, прогнозирования эффективности 0,3% Нормакса у данных конкретных пациентов, а также для осуществления наблюдения за распространением антибиотикорезистентности в учреждении.

Микробиологическое исследование мазка с конъюнктивальной полости проводили на основании приказа №535 от 22 апреля 1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях ЛПУ». Исследуемый материал микроскопировали с окраской по Грамму и засевали на чашки Петри с 5% кровяным агаром и со специальной средой для контроля стерильности.

Термостатирование проводили при 37°С в эксикаторе со свечой. На второй день при появлении роста на чашке и на бульоне проводили бактериологическое исследование с окраской по Грамму. В зависимости от морфологии микроорганизмов делали высевы на элективные питательные среды для выделения чистых культур с последующей идентификацией и определением чувствительности к АБП. Изучалась вся выделенная микрофлора независимо от количества. При отсутствии роста в первые сутки посевы оставляли в термостате, ежедневно просматривая их. Окончательный ответ об отсутствии роста выдавали через трое суток.

Определение чувствительности выделенных микроорганизмов к антимикробным препаратам проводили в соответствии с клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (Клинические рекомендации, 2015 г.). В настоящее время теоретически наиболее обоснованным считаем комплекс подходов к оценке чувствительности и интерпретации результатов, предлагаемый Европейским комитетом по определению чувствительности к антимикробным препаратам (Europeaп Commitetee on Antimicrobial Susceptibility Testing — EUCAST). Референтный метод последовательных микроразведений не применяли из-за значительной трудоемкости.

Набранный материал с конъюнктивальной полости исследовали диффузионным методом. Он является наиболее распространенным способом оценки антибиотикочувствительности в бактериологических лабораториях. Метод является универсальным для широкого круга антимикробных препаратов и не требует обязательного использования специального оборудования. Диско-диффузионный метод стандартизирован EUCAST. Для оценки чувствительности бактерий использовали агар Мюллера — Хинтона. Бактериальная суспензия доводилась строго до плотности 0,5 по стандарту мутности Макфарланда путем добавления в суспензию микробной массы или разбавления ее стерильным изотоническим раствором. Использование более высокой или низкой нагрузки может приводить к формированию зоны подавления роста меньшего или большего диаметра. Бактериальную суспензию инокулировали на агар не позднее 15 минут. Диски с антибиотиками на поверхность агара наносили в течение 15 минут после инокуляции агара. Для предотвращения перекрывания зон подавления роста, а также взаимодействия между антибиотиками на одну чашку наносили 5 дисков с антибиотиками: ципрофлоксацин, норфлоксацин, левофлоксацин, тобрамицин и гентамицин. На отдельной чашке на поверхность зараженного агара наносилась 1 капля 0,3% раствора глазных капель Нормакс. Для предотвращения растекания капли чашку располагали на ровной поверхности рабочего стола 30 минут. Далее чашки помещали в термостат при температуре 35±1°С на 18±2 часов. Для оценки результатов определения чувствительности бактерий к глазным каплям Нормакс ориентировались на зону подавления роста при использовании диска с норфлоксацином. Использовали диски с антибиотиками фирмы HiMedia (ЗАО «НИЦФ, г. Санкт- Петербург), которые до исследования хранились в холодильнике при температуре ≤8°С. В диске стандартное содержание антибиотиков соответствовало следующим значениям: норфлоксацин=10 мкг; ципрофлоксацин= 5 мкг; левофлоксацин=5 мкг; тобрамицин=10 мкг; гентамицин=10 мкг.

Результаты и обсуждение

При первичном обращении в 29 пробах из 31 выделилась микробная флора, в 2 — не выделилась. При повторном обращении после лечения каплями Нормакс микрофлора Staph. epidermidis) выделилась в 3 пробах, в 26 — нет.

У 4 человек с выявленной в результате исследования микрофлорой, резистентной к исследуемому препарату, было изменено лечение на чувствительные к флоре препараты.

При исследовании глазных капель Нормакс отмечалась большая зона подавления роста вокруг капли диаметром 45-50 мм. Даже когда в чашках с дисками антибиотиков (в 8 случаях) микроорганизмы не были чувствительны к цефалоспоринам, тем не менее при использовании глазных капель Нормакс отмечалась хорошая зона подавления роста. Это можно объяснить тем, что диски с антибиотиками содержат строго определенное количество антимикробного препарата для исследования чувствительности диско-диффузионным методом, а в глазных каплях концентрация изучаемого препарата может быть выше, соответственно ее достаточно для подавления роста микроорганизмов.

В пробах было выделено 7 видов микроорганизмов: Stafilococcus epidermidis, Stafilococcus aureus, Stafilococcus haemoliticus, Streptococcus viridans, Corinebacterium неопределенной группы, Corinebacterium coseri, E. Coli.

Таблица 2.
Чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам на дисках и глазным каплям НОРМАКС (n=32)

Виды микроорганизмов	Кол-во выделен. случаев	Диски с антибактериальным препаратом					Кол-во случаев, чувствительных к глазным каплям Нормакс
		Гентамицин	Ципрофлоксацин	Левофлоксацин	Тобрамицин	Норфлоксацин	
Staph. epidermidis	23	19	16	15	18	15	17
Staph. aureus	2	2	1	1	2	0	2
Staph. haemoliticus	3	1	3	3	1	3	3
Streptococcus viridans	1	0	1	1	0	1	1
Corinebacterium неопределен. гр.	1	1	1	1	1	1	1
Corinebacterium coseri	1	1	+/-	1	1	0	1
E.Coli	1	1	1	1	1	1	1
Всего	32	25	23	23	24	21	26

Чаще всего определялся Staph. epidermidis, рост которого был массивным в 1 случае, умеренным в 2 случаях, скудным в 9 случаях, со среды обогащения в 11 пробах.

В 6 пробах (19%) у 4 пациентов Staph. epidermidis оказался нечувствительным к глазным каплям Нормакс. У 2-х пациентов с конъюнктивитом в материале с конъюнктивальной полости глаза обнаружили рост Staph. epidermidis, который оставался нечувствителен к глазным каплям Нормакс и к диску с норфлоксацином.

Выделенные микроорганизмы оказались чувствительны к глазным каплям Нормакс в 26 пробах (81%) и в 6 пробах (19%) нечувствительны (табл. 2).

Ни у кого из пациентов, получавших лечение Нормаксом, не выявлены побочные эффекты, описанные в литературе [8] (чувство жжения, гиперемия и отек конъюнктивы). Переносимость препарата хорошая, даже в детском возрасте. При опросе пролеченных, находившихся под наблюдением, установлено, что уже на 2-3 сутки жалобы на болевые ощущения в глазах, чувство «песка», покраснение глаз уменьшались или исчезали. Данные биомикроскопии подтвердили купирование признаков воспалительного процесса в те же сроки у пациентов с микрофлорой, чувствительной к данному препарату.

Таким образом, глазные капли 0,3% Нормакс являются эффективным средством в профилактике и лечении конъюнктитов. Исследуемый препарат в рекомендованных дозах хорошо переносится и не вызывает каких-либо побочных реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Майчук Ю.Ф. Фармакотерапия конъюнктивитов: выбор большой // Российские аптеки. — 2007. — №1. — С. 28-30.
2. Майчук Ю.Ф. Инфекционные заболевания глаз // Рациональная антимикробная фармакотерапия / Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. — М., 2003. — С. 443-459.
3. Майчук Ю.Ф. Острый конъюнктивит // Consilium provisorum. — 2004. — №2. — С. 22-24.
4. Майчук Ю.Ф., Южаков А.М. Оптимизация антибактериальной терапии при глазных инфекциях // Рефракционная хирургия и офтальмология. — 2002. — Т. 2, №2. — С. 44-52.
5. Майчук Ю.Ф. Алгоритм терапии бактериальных конъюнктивитов и кератитов // Справочник поликлинического врача. — 2005. — №4. — С. 73-76.
6. Романова Т.Б. Конъюнктивиты. Офтальмология / Под ред. Л.К. Мошетовой, А.П. Нестерова, Е.А. Егорова. — М.: Гэотар-Медиа, 2006. — С. 9-44.
7. Мельничук Г.Н. К вопросу о целесообразности применения мазей в профилактике гонобленнореи новорожденных // Окомистин: сб. трудов. — 2010. — С. 52.
8. Полунин Г.С., Маложен С.А., Полунина Е.Г. Антибактериальные глазные капли Нормакс в офтальмологической практике // Клиническая офтальмология. — 2003. — №2. — С. 92-93.
9. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. Офтальмофармакология. — М., 2004. — С. 125-463.
10. Егорова Е.А. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии: руководство для практикующих врачей. — М.: Литтера, 2004. — С. 743-960.
11. Семина Н.А., Сидоренко С.В. и др. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: методические указания МУК 4.2. 1890-04. — М., 2004. — С. 306-359.