



¹ Научный
клинический центр
ОАО «РЖД»
² Дорожная
клиническая больница
им. Н.А. Семашко
на ст. Люблино
ОАО «РЖД», Москва

Опыт применения глазной мази, содержащей ципрофлоксацин, после микрохирургического вмешательства

И.А. Лоскутов¹, Т.А. Тимофеева²

Адрес для переписки: Игорь Анатольевич Лоскутов, loskoutigor@mail.ru

В статье на основании данных литературы и собственного опыта проанализирована клиническая эффективность 0,3%-ной глазной мази ципрофлоксацина в комплексной терапии у пациентов с конъюнктивитами, блефаритами и кератитами. Показано, что ципрофлоксацин снижает частоту осложнений со стороны конъюнктивы и роговицы, стимулирует эпителизацию, ускоряет заживление, не вызывает болезненных ощущений и чувства жжения.

Ключевые слова: конъюнктивит, блефарит, кератит, ципрофлоксацин

Введение

В начале XX в. значительная доля в структуре всех осложнений принадлежала воспалительным заболеваниям глаза после экстракции катаракты. Во второй половине XX в. после появления операционного микроскопа, качественного шовного материала и антибактериальных средств ситуация изменилась коренным образом и частота инфекционных осложнений снизилась в несколько раз. Однако переход к бесшовной факэмульсификации, особенно с использованием роговичных разрезов, способствовал значительному росту воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза в послеоперационном периоде [1, 2].

Вопросы профилактики и лечения инфекционных бактериальных воспалений переднего отрезка глаза (конъюнктивит, блефарит, кератит) после микрохирургических вмешательств остаются крайне актуальными [3]. Изучена эффективность современного офтальмологического препарата – глазной мази, содержащей ципрофлоксацин, для лечения данного вида патологий переднего отрезка глаза [4]. Как показали результаты ис-

следований, эта глазная мазь – наиболее эффективный офтальмологический препарат по сравнению с традиционными методами лечения [5, 6].

Чтобы понять действие препарата, необходимо рассмотреть цепь иммунного ответа организма на действие бактериального агента.

Механизм иммунного ответа

При попадании инфекционно-воспалительного агента на передний отрезок глаза активируется воспалительный Т-клеточный иммунный ответ. Эта форма иммунного ответа предназначена для защиты от внутриклеточных патогенов, локализующихся в цитоплазматических гранулах – микроорганизмах, фагоцитированных клетками, но не разрушенных из-за недостатка адекватных эффекторных механизмов или их блокады патогенами.

Известно четыре этапа клеточного иммунного ответа воспалительно-го типа [7]:

1. Презентация дендритными клетками антигена CD4+Т-лимфоцитам, приводящая к их активации.
2. Развитие хелперных Т-лимфоцитов типа Th1 (Т-хелперы).

3. Презентация антигена макрофагами ранее сформированным Т-хелперам (Th1-типа), их взаимная активация и выделение цитокинов.

4. Активация цитолиза в фагосомах макрофагов.

За реализацию этой формы защиты отвечают Th1-клетки и макрофаги. Th1-клетки формируются на этапе запуска иммунного ответа и отвечают за специфическую составляющую реакции (распознавание антигена и направление реакции на его носитель). Макрофаги выступают эффекторными клетками.

Начальный этап реакции против внутриклеточных патогенов, локализованных в фаголизосомах, осуществляется следующим образом. Дендритные клетки, захватившие патоген или его фрагмент, презентуют антигенный пептид CD4+Т-клеткам, которые активируются, пролиферируют и дифференцируются в хелперные Т-лимфоциты. Уже на этапе распознавания антигена происходит ориентация дифференцировки CD4+Т-лимфоцитов в хелперы Th1-типа, которая затем поддерживается цитокинами, продуцируемыми дендритными клетками, – интерлейкином 12, интерфероном гамма (ИФН-гамма).

Этап активирующего взаимодействия Th1-клеток с макрофагами характерен для воспалительного иммунного ответа. Он состоит во взаимодействии специфических Th1-клеток с макрофагами, которые содержат на своей поверхности молекулы МНС (major histocompatibility complex – главный комплекс гистосовместимости) класса II, несущие пептидный фрагмент антигена. При взаимо-

действии формируется иммунный синапс. Генерируются активирующие сигналы, направленные как в Th1-клетку, так и в макрофаг. В Th1-лимфоцит сигналы поступают через молекулы TCR/CD4 и CD28. В результате этой повторной стимуляции Т-клетки (первая стимуляция вызвана презентацией антигена дендритной клеткой) повышается выработка цитокинов. Стимуляция макрофага при взаимодействии с Th1-клеткой реализуется двумя механизмами. Один из них контактный. С ко-стимулирующей молекулой CD40 связывается ее лиганд CD154. CD40 спонтанно экспрессируется макрофагами, тогда как ее лиганд появляется на поверхности Th1-клеток вследствие активации при формировании иммунного синапса. Второй механизм активации опосредуется ИФН-гамма. При связывании этого цитокина с рецептором включается сигнальный путь, вовлекающий киназы Jak1 и Jak2, транскрипционный фактор STAT1, а также дополнительные пути с участием MAP-киназного каскада. Результат активации макрофагов – экспрессия многочисленных генов, приводящая к повышению содержания на поверхности клетки молекул МНСI, особенно МНСII, сборке NADPH-оксидазы, активации ферментов окислительного метаболизма. Наиболее специфичное проявление ответа макрофагов на стимулирующее действие ИФН-гамма – экспрессия гена индуцибельной NO-синтазы. Именно NO и его производные, такие как пероксинитрит (OONO), вызывают гибель микобактерий и других внутриклеточных патогенов, сохранявшихся и даже размножившихся в фагосомах. Все эффекты ИФН-гамма, в том числе способность индуцировать образование NO-синтазы, усиливаются фактором некроза опухоли альфа, продуцируемым как Th1-клетками, так и самими макрофагами. Эффективность действия цитокинов, вырабатываемых Th1-клетками, существенно повышается в силу сосредоточения их секреции в об-

ласти контакта с макрофагами. Кроме того, уменьшаются активация посторонних клеток и их повреждение. Для обеспечения этой ориентированной секреции необходима поляризация клеток в ходе формирования иммунного синапса.

Таким образом, формируется единая функциональная система, которой принадлежит ключевая роль в реализации воспалительной формы клеточного иммунного ответа. Дефекты в любом звене этой системы приводят к развитию иммунодефицитов, сопровождаемых повышенной чувствительностью к микобактериям и другим патогенам, в ответ на которые вовлечены Th1-клетки и макрофаги [8].

Фторхинолоны

Фторхинолоны известны с 1990-х гг. Их эффективность в лечении и профилактике глазных инфекций клинически доказана. В результате различных модификаций были разработаны препараты широкого спектра действия, эффективные как против грамотрицательных, так и против грамположительных бактерий. Выделяют монофторированные (норфлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин) и дифторированные (ломефлоксацин) фторхинолоны [5, 9].

Мишенью фторхинолонов служат бактериальные ферменты ДНК-гираза – тетрамер, состоящий из двух А и двух В полипептидных субъединиц, и топоизомеразы IV – тетрамер, состоящий из двух С и двух Е субъединиц. Они являются топоизомеразами 2-го типа. Эти ферменты отвечают за репликацию, генетическую рекомбинацию и восстановление ДНК, поэтому их блокирование приводит к нарушению деления, бактериостазу и быстрой гибели клеток. Фторхинолоны блокируют данные ферменты и тем самым нарушают воспроизводство бактериальной ДНК. Топоизомераза содержится в клетках как прокариотов (бактерий), так и эукариотов (млекопитающих), однако этот фермент у прокариотов и эукариотов раз-

личается по структуре и функциям. Так, ДНК-гираза является основным ферментом, отвечающим за подготовку к репликации ДНК в хромосоме бактерий. Такая функция ДНК-гиразы свойственна только бактериям. У млекопитающих подобный фермент – топоизомераза II не катализирует укладку ДНК и отличается низкой чувствительностью к фторхинолонам, чем и объясняется отсутствие токсических эффектов, связанных с нарушением биосинтеза ДНК.

У грамотрицательных бактерий, таких как *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*, первой мишенью является ДНК-гираза, второй – топоизомераза IV. У грамположительных, таких как *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*, первая мишень – топоизомераза IV, вторая – ДНК-гираза. Фторхинолоны не только убивают бактерии, но и ингибируют их рост в течение двух – шести часов после воздействия [9, 10]. Гибель бактерий как результат воздействия фторхинолонов напрямую зависит от концентрации препарата. Из этого следует, что высокие внутриклеточные концентрации и ингибирование ферментов-мишеней определяют высокую бактерицидную активность фторхинолонов.

Ципрофлоксацин как представитель фторхинолонового ряда обладает очень высокой растворимостью в воде при нейтральном уровне pH. Проникновение ципрофлоксацина в переднюю камеру глаза облегчается механизмом его активного транспорта. Это обеспечивает более высокую концентрацию ципрофлоксацина во влажной среде, что в сочетании с широким спектром действия дает стойкий антибактериальный эффект. Это очень важно при лечении и профилактике инфекционных бактериальных воспалений переднего отрезка глаза после микрохирургических вмешательств [11, 12].

Ципрофлоксацин действует бактерицидно на грамотрицательные организмы в период покоя и деления, на грамположительные микроорганизмы только в период деления [13]. К ципрофлоксацину чувстви-

Формальдегид

тельны грамотрицательные аэробные бактерии:

- энтеробактерии (*Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*);
- другие грамотрицательные бактерии (*Haemophilus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis*, *Aeromonas* spp., *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria* spp.);
- некоторые внутриклеточные возбудители: *Legionella pneumophila*, *Brucella* spp., *Chlamydia trachomatis*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium kansasii*, *Corynebacterium diphtheriae*;
- грамположительные аэробные бактерии: *Staphylococcus* spp. (*S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*), *Streptococcus* spp. (*St. pyogenes*, *St. agalactiae*).

Д.Ю. Майчук выделяет основные группы рекомендуемых препаратов при лечении инфекционных поражений глазной поверхности, среди которых особое место занимают фторхинолоны [1, 2, 14].

Спектр действия и клиническая эффективность цiproфлoксацина (0,3%-ной глазной мази)

Первое место по частоте встречаемости в постоперационном периоде занимают основные клинические формы глазных инфекций переднего отрезка глаза: конъюнктивиты, кератиты и блефариты. Причины их возникновения много – но основная ослабление специфической иммунной реакции организма. Пациентов беспокоит слезотечение, резь в глазах, чувство жжения, светобоязнь, отек, резкое покраснение глаз. Это снижает качество жизни и значительно замедляет восстановление в послеоперационном периоде.

В последнее время многие офтальмологи отмечают рост числа устойчивых форм возбудителей глазных инфекций, поэтому правильно подобраный антимикробный пре-

парат и его своевременное назначение служат залогом хорошего и быстрого результата.

Был проведен ряд исследований, подтверждающих клиническую эффективность цiproфлoксацина гидрохлорида [14–16] в лечении и профилактике инфекционно-воспалительных заболеваний переднего отрезка глаз после микрохирургических вмешательств.

В исследовании, проведенном Э.А. Абдулаевой, А.Н. Амировым, Ф.Р. Сайфуллиным (Казанская государственная медицинская академия), участвовали 60 пациентов (76 глаз) в возрасте от 18 до 56 лет. Участники исследования были разделены на три группы: в первую вошли 16 пациентов (32 глаза) с блефароконъюнктивитом, во вторую – 34 пациента (34 глаза) с поверхностным травматическим кератитом, в третью – 10 пациентов (10 глаз) с глубоким травматическим кератитом [17].

Обследование больных включало сбор жалоб и анамнеза, визометрию, биомикроскопию переднего отрезка глаза, а также бактериологическое исследование мазка с конъюнктивы и посев отделяемого на определение чувствительности к антибиотикам. Кроме того, оценивали динамику жалоб пациентов на дискомфорт, чувство инородного тела, слезотечение, покраснение глаз.

Лечение проводили по следующей схеме. Полоску мази длиной 1–1,5 см закладывали за нижнее веко пораженного глаза сначала три раза в день в течение двух дней, затем два раза в день в течение двух дней, далее два раза в день в течение пяти дней. Эффективность лечения определяли по проценту выздоровления, срокам исчезновения воспалительных явлений и средней продолжительности лечения.

Длительность наблюдения составляла 30 дней. Результаты оценивали через три, семь, 14, 30 дней после терапии. Положительный терапевтический эффект отмечался у 96,05% пациентов (73 глаза) с инфекционно-воспалительными заболеваниями переднего от-

резка глаз. Выздоровление имело место у 68,4% пациентов (52 глаза), улучшение – у 27,6% (21 глаз). Эффект отсутствовал лишь у 3,9% пациентов (три глаза).

По данным С.Л. Рочевой, применение группы фторхинолонов второго поколения также демонстрирует хороший терапевтический эффект при инфекционно-воспалительных заболеваниях переднего отрезка глаза. Под наблюдением находилось 15 пациентов, из них 12 (24 глаза) с бактериальными и трое (шесть глаз) с хламидийными конъюнктивитами. В первые три дня глазную мазь применяли три раза в день, впоследствии два раза в день. Терапия продолжалась до полного выздоровления. Результаты лечения оценивали на третьи, пятые – седьмые, восьмые – десятые, 11–14-е сутки, а также через три-четыре месяца отдаленного периода наблюдений. Для контроля эффективности использовали оценку по трехбалльной системе симптомов, таких как светобоязнь и слезотечение, блефароспазм, отек и гиперемия конъюнктивы, количество отделяемого, чувство инородного тела (слабовыраженные признаки – 1 балл, умеренно выраженные – 2 балла, резко выраженные – 3 балла).

Полный регресс симптомов заболевания наблюдался в диапазоне от пяти – семи до 14–15 суток и существенно варьировался в зависимости от вида конъюнктивита. Наиболее ранние сроки выздоровления регистрировались при катаральном воспалении конъюнктивы (шестые сутки), более поздние – при пленчатом (девятые сутки) и самые поздние – при воспалении конъюнктивы с фолликулярной реакцией (12-е сутки).

С.Л. Рочева отмечает, что цiproфлoксацин (0,3%-ная глазная мазь) хорошо переносится пациентами, не вызывает аллергических и токсических реакций и обеспечивает выздоровление у 100% исследуемых [18].

Мы также использовали цiproфлoксацин в постоперационном периоде после экстракции катаракты для профилактики воз-

никновения инфекционно-воспалительных заболеваний глаз. Девяти оперированным по поводу катаракты пациентам (девять глаз) с профилактической целью был назначен цiproфлоксацин (0,3%-ная глазная мазь). В первые два дня после операции мазь применяли три раза в день, следующие пять дней – два раза в день. Длительность наблюдения составила 14 дней. Результаты оценивали на первый, третий, седьмой и 14-й дни после операции.

На фоне использования глазной мази наблюдался положительный эффект, поскольку процент возникновения инфекционно-воспалительных заболеваний был равен нулю. Пациенты отмечали отсутствие чувства жжения и быстрое восстановление зрительных функций в постоперационном периоде.

Заключение

Обзор данных литературы и собственный опыт подтверждают клиническую эффективность

использования в комплексной терапии пациентов с конъюнктивитами, блефаритами и кератитами, а также их профилактики в постоперационном периоде после микрохирургических вмешательств 0,3%-ной глазной мази, содержащей цiproфлоксацин. Глазная мазь может быть рекомендована для широкого применения в целях профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза. ☺

Литература

1. Майчук Д.Ю. Алгоритмы ведения пациентов с наиболее распространенными заболеваниями глазной поверхности // www.organum-visus.com.
2. Майчук Ю.Ф. Оптимизация фармакотерапии воспалительных болезней глазной поверхности // Российский офтальмологический журнал. 2008. Т. 1. № 3. С. 18–25.
3. Salvanet-Bouccara A., Forestier F., Coscas G. et al. Bacterial endophthalmitis. Ophthalmological results of a national multicenter prospective survey // J. Fr. Ophthalmol. 1992. Vol. 15. № 12. P. 669–678.
4. Астахов С.Ю., Вохмяков А.В. Офтальмологические фторхинолоны в лечении и профилактике глазных инфекций // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2008. Т. 9. № 1. С. 28–30.
5. Drlíca K. Mechanism of fluoroquinolone action // Curr. Opin. Microbiol. 1999. Vol. 2. № 5. P. 504–508.
6. Бердникова Н.Г. Значимость применения цiproфлоксацина в клинической практике // Русский медицинский журнал. 2007. № 5. С. 351–355.
7. Seal D., Pleyer U. Ocular infection, 2007.
8. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
9. Kowalski R.P., Dhaliwal D.K., Karenchak L.M. et al. Gatifloxacin and moxifloxacin: an in vitro susceptibility comparison to levofloxacin, ciprofloxacin, and ofloxacin using bacterial keratitis isolates // Am. J. Ophthalmol. 2003. Vol. 136. № 3. P. 500–505.
10. Яковлев В.П. Фармакокинетическое взаимодействие между фторхинолонами и другими лекарственными средствами // Антибиотики и химиотерапия. 1998. Т. 43. № 7. С. 36–44.
11. Падёйская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М.: Логата, 1998.
12. Asbell P.A., Colby K.A., Deng S. et al. Ocular TRUST: nationwide antimicrobial susceptibility patterns in ocular isolates // Am. J. Ophthalmol. 2008. Vol. 145. № 6. P. 951–958.
13. Яковлев С.В. Программы микробиологической диагностики и антибактериальной терапии сепсиса // Инфекции и антимикробная терапия. 2001. Т. 3. № 3. С. 90–91.
14. Майчук Ю.Ф., Позднякова В.В., Селивёрстова К.Е. Левифлоксацин в новой лекарственной форме глазных капель // Катарактальная и рефракционная хирургия. 2011. Т. 11. № 3. С. 54–56.
15. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М.: Реафарм, 2004.
16. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. Офтальмофармакология. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.
17. Абдулаева А.Э., Амиров А.Н., Сайфуллина Ф.Р. Применение препарата Офтоципро в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза // Российский офтальмологический журнал. 2013. Т. 6. № 2. С. 101–103.
18. Рочева С.Л. Применение глазной мази «Офтоципро» в лечении инфекционных заболеваний глаз // Новое в офтальмологии. 2014. № 3. С. 88–92.

Experience of Using Ophthalmic Ciprofloxacin after Microsurgical Intervention

I.A. Loskutov¹, T.A. Timofeyeva²

¹Scientific Clinical Center of JSC 'Russian Railways', Moscow

²N.A. Semashko Road Clinical Hospital at the Station Lublino JSC 'Russian Railways', Moscow

Contact person: Igor Anatolyevich Loskutov, loskoutigor@mail.ru

A clinical efficacy of applying 0.3% ciprofloxacin eye ointment in a combination therapy of patients with conjunctivitis, blepharitis, and keratitis was analyzed based on available publications and personal experience. It was demonstrated that the drug was able to lower rate of complicated related to eye conjunctiva and cornea, stimulated epithelialization, accelerated healing process, and caused no painful or heat sensations.

Key words: conjunctivitis, blepharitis, keratitis, ciprofloxacin ophthalmic