

Современные проблемы антибиотикотерапии в офтальмологии и перспективные пути их решения. Обзор литературы

В.О. Пономарев¹В.Н. Казайкин¹О.П. Пономарев²

¹ АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

² АО «Уральское производственное предприятие «Вектор»»
ул. Гагарина, 28, Екатеринбург, 620078, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(4):683–691

В настоящее время в человеческой популяции продолжает нарастать проблема взаимодействия между человеком и окружающей его микробиомом, которая выражается в так называемом кризисе антибиотикорезистентности. Микроорганизмы, являясь возбудителями инфекционных заболеваний, более не имеют гарантированных фармакологических барьеров, способных останавливать их размножение, а значит, продолжают уносить тысячи жизней ежегодно. Данное явление связано с множеством причин, таких как наличие у бактерий мобильных генетических элементов, выполняющих функцию горизонтального переноса генов, отвечающих за их устойчивость к антибиотикам. Мутационные микроразволюционные изменения в геноме бактериальной клетки способны приводить к развитию неуправляемой полирезистентности. Совокупность микро- и макроэволюционных изменений во внешних признаках возбудителя детерминирует систему факторов агрессии, инвазии, защиты и приспособления. К другим факторам, провоцирующим антибиотикорезистентность, относятся злоупотребление антибиотиками и их самолечение в периоды самолечения, назначение антибиотиков медицинскими работниками в виде субклинических доз, чрезмерно коротких курсов лечения, а иногда и при полном отсутствии показаний к терапии, экстенсивное применение антибиотиков в сельском хозяйстве. Ряд превентивных мер, которые могли бы существенно повлиять на кризис антибиотикорезистентности, активно прорабатывается на государственном уровне и включает в себя программы по сокращению свободного оборота антибиотиков, оптимизацию терапевтических режимов, улучшение диагностических мероприятий по верификации возбудителей, профилактику распространения инфекций, оптимизацию взаимодействия между фармакологическими компаниями и регистрационными организациями, стимуляцию инвестиций и частно-государственного партнерства и, конечно, международную инициативу в вопросах системного взаимодействия. В данной работе рассматриваются причинно-следственные связи, способные оказать непосредственное влияние на разрешение кризиса антибиотикорезистентности, которые прослеживаются в историческом контексте и до настоящего времени, также описываются современные перспективные научно-технические направления, способные дать человечеству новую «золотую пулю» против болезнетворных микроорганизмов, в частности использование искусственных флуорофоров — квантовых точек.

Ключевые слова: антибиотик, антибиотикорезистентность, квантовые точки, супероксидный радикал

Для цитирования: Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Пономарев О.П. Современные проблемы антибиотикотерапии в офтальмологии и перспективные пути их решения. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2020;17(4):683–691. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-683-691>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



Modern Problems of Antibiotic Therapy in Ophthalmology and the Perspective Ways of Solution. Literature Review

V.O. Ponomarev¹, V.N. Hazaykin¹, O.P. Ponomarev²

¹ Ekaterinburg Center IRTC "Eye Microsurgery"
A. Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation

² Ural production enterprise "Vector"
Gagarin str., 28, Ekaterinburg, 620078, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(4):683–691

To date, the problem of interaction between humans and the surrounding microbiome continues to grow in the human population, which is expressed in the so-called crisis of antibiotic resistance. Microorganisms, being pathogens of infectious diseases, no longer have guaranteed pharmacological barriers that can stop their reproduction, which means that they continue to claim thousands of lives every year. This phenomenon is associated with many reasons, such as the presence of mobile genetic elements in bacteria that perform the function of horizontal gene transfer, responsible for their resistance to antibiotics. Mutational microevolution changes in the genotype of a bacterial cell can lead to the development of uncontrolled polyresistance. Also, the combination of micro- and macroevolutionary changes in the external signs of the pathogen determines the system of factors of aggression, invasion, protection and adaptation. Other factors causing antibiotic resistance include overuse of antibiotics and self-nominations during periods of self-medication, antibiotics and medical staff in subclinical doses, too short treatment courses, and sometimes their function in the absence of indications for therapy, the extensive use of antibiotics in agriculture. A number of preventive measures that could significantly affect the crisis of antibiotic resistance are being actively worked out at the state level and include programs to reduce the free circulation of antibiotics, optimize therapeutic regimes, improve diagnostic measures for the verification of pathogens, prevent the spread of infections, optimize interaction between pharmaceutical companies and registration organizations, stimulate investment and public-private partnership, and of course the international initiative on systemic interaction. This paper examines the cause-and-effect relationships that can have a direct impact on the resolution of the crisis of antibiotic resistance, which can be traced in the historical context and up to the present time, as well as describes modern promising scientific and technical directions that can give humanity a new «Golden bullet» against pathogens, in particular the use of artificial fluorophores-quantum dots.

Keywords: antibiotic, antibiotic resistance, quantum dots, superoxide radical

For citation: Ponomarev V.O., Hazaykin V.N., Ponomarev O.P. Modern Problems of Antibiotic Therapy in Ophthalmology and the Perspective Ways of Solution. Literature Review. *Ophthalmology in Russia*. 2020; 17(4):683–691. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-683-691>

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

There is no conflict of interests

Еще до момента понимания того факта, что многие человеческие заболевания могут быть вызваны болезнетворными микроорганизмами, ученые вели непримиримую борьбу со скрытой угрозой путем поиска веществ, способных избавить человеческий организм от болезней. Существуют документальные подтверждения первых попыток борьбы с микробной инфекцией в Древнем Египте, Греции и Китае [1]. Индейцы Южной Америки с доисторических времен использовали хинин в борьбе с малярией¹.

Однако научно обоснованная эпоха использования химических соединений в борьбе с инфекционным началом датируется лишь началом XVI века — в период наиболее активного становления микробиологии как важной научно-практической дисциплины.

В XVI веке известный немецкий естествоиспытатель и врач Парацельс (1493–1541) пытался применить мышьяк в борьбе с сифилисом, однако его опыты не увенчались успехом, и испытание этого вещества было надолго приостановлено. Примерно через 380 лет немецкий врач, бактериолог и биохимик, один из основоположников иммунологии и химиотерапии Пауль Эрлих (1854–1915)

путем многочисленных экспериментов в 1912 г. синтезировал сальварсан — мышьяковистый препарат, способный *in vitro* губительно воздействовать на возбудителя сифилиса¹.

Сравнительно долгое время сальварсан оставался единственным химиотерапевтическим средством, применяемым в борьбе с инфекциями, и заложил первый «кирпич» в фундаменте нового и перспективного направления, которое будет стремительно развиваться в последующие годы.

Далее последовал период открытия сульфаниламидных препаратов, среди которых был пронтозил (красный стрептоцид) — первый эффективный препарат, оказывающий воздействие на стрептококковую инфекцию. Впервые в 1934 г. немецкий бактериолог Г. Догмак обнаружил противококковое действие стрептоцида (аминобензосульфамид) в опытах на лабораторных животных. Однако уже в 1935 г. было доказано, что пронтозил распадается в организме животных с образованием токсичного триаминобензола и высокоактивного амида сульфаниловой кислоты, не обладающих антибактериальной активностью².

¹ Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках: Учеб. для студентов биолог. спец. ун-тов. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Высш. шк., 1986. 448 с.: ил.

² Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. М.: Медицина, 1982. 496 с.

В 1937 г. в нашей стране был синтезирован сульфидин, соединение близкое к пронтозилу. Однако в дальнейшем этот препарат уступил место более эффективным сульфаниламидным препаратам, таким как норсульфазол, этазол, фталазол и др.¹

Таким образом, сульфаниламидные препараты появились в арсенале клиницистов несколько раньше классических антибиотиков (АБ). Несмотря на это, они внесли неоценимый вклад в борьбу с генерализованными инфекциями, уносящими множество жизней, такими как менингит, сепсис, пневмония и многие другие.

Параллельно с использованием амидов в медицинской практике рос интерес к поиску биологически активных веществ, полученных биосинтетическим путем, т.е. соединений, образующихся в процессе жизнедеятельности разнообразных микроорганизмов¹.

Речь идет о том, что микроорганизмы вырабатывают некие вторичные метаболиты в чрезвычайно малых концентрациях, производство которых регулируется на уровне генома и позволяет им выдерживать межвидовую конкуренцию путем агрессивного антагонизма с собратьями при дефиците питательных веществ. Это межвидовое взаимодействие позволяет решать ряд важнейших вопросов: приспособление к постоянно меняющимся условиям окружающей среды, борьба за выживание и передачу генетической информации [2, 3].

Однако ученые того времени об этом только догадывались, что не мешало им делать выдающиеся открытия.

Л. Пастер и С. Джебарт в 1877 г. сообщили, что аэробные бактерии подавляют рост *Bacillus anthracis*.

В конце XIX века русский терапевт В.А. Моннасеин и дерматолог А.Г. Полотебнов сообщили, что грибы из рода *Penicillium* способны задерживать рост микроорганизмов, вызывающих ряд некоторых кожных заболеваний человека.

Лауреат Нобелевской премии И.И. Мечников в 1884 г. обнаружил, что некоторые сапрофитные бактерии способны ингибировать рост патогенных микроорганизмов.

В 1899 г. Р. Голио выделил кристаллическое соединение — микофеноловую кислоту, подавляющую рост бактерий сибирской язвы.

В 1910–1913 гг. О. Black и U. Alsberg выделили из гриба рода *Penicillium* пенициллиновую кислоту, обладающую антимикробными свойствами.

К сожалению, эти открытия не имели дальнейшего развития из-за различных обстоятельств, тем не менее они задали вектор развития для будущих научных изысканий.

Официальная эпоха АБ началась в 1940 году, когда выдающийся ученый и естествоиспытатель А. Флеминг с коллегами выделил пенициллин в чистом виде. Однако история уходит в далекое прошлое, еще в 1922 году он совершил свое первое невероятное открытие, название которому дал его научный руководитель, профессор А. Райт. Речь идет о лизоциме (лизис — разрушение

микроорганизмов) — органическом веществе, выделенном из человеческих тканей и обладающем антибактериальным эффектом. К сожалению, лизоцим был малоэффективен, однако это открытие явилось стимулом для дальнейших экспериментов. В 1929 г. А. Флемингу случайно удалось обнаружить грибок *Penicillium* — *P. Notatum*, который продемонстрировал способность ингибировать рост колонии стафилококков в чашке Петри. К сожалению, в больнице Св. Марии, где работал ученый, не было биохимиков, в результате этого не удалось выделить пенициллин в пригодном для инъекций виде. Эту работу провели в Оксфорде Х.У. Флори и Э.Б. Чейн лишь в 1938 г. Естественно, понадобилось достаточно длительное время для проведения лабораторных и клинических исследований. Таким образом, лишь в 1940 г. удалось получить заветную субстанцию [4].

В нашей стране неоценимый вклад в развитие антибиотико- и противовирусной терапии внесла З.В. Ермольева, выдающийся советский ученый, разработавшая в 1942 году пенициллин собственного производства (крустозин), обладающий большей эффективностью, чем зарубежный аналог. Это подтолкнуло советскую химиотерапевтическую промышленность к своеобразному «буму» в области синтеза и выпуска высокотехнологичных химиотерапевтических препаратов, которые спасли миллионы жизней наших граждан в годы Великой Отечественной войны.

Интересным фактом является то, что сам термин «антибиотик» придумал американский микробиолог Зельман Абрахам Ваксман для описания химических соединений, производимых различными микроорганизмами, способных оказывать антагонистическое воздействие на других представителей микромира [1].

С течением времени ученые были вынуждены уточнить природу понятия «антибиотик» в силу того, что это чрезвычайно широкая группа веществ, основной задачей которых является «действие против жизни».

Наиболее исчерпывающее понятие антибиотика дал Н.С. Егоров в 1986 году. Под этим термином понимаются специфические продукты жизнедеятельности микроорганизмов или их модификации, обладающие высокой физиологической активностью в отношении определенных групп микроорганизмов (вирусов, бактерий, актиномицетов, грибов, водорослей, простейших) или злокачественных опухолей, избирательно задерживая их рост или подавляя их развитие.

В соответствии с этим необходимо четко понимать, что, используя термин АБ, автор должен вкладывать в него уточняющую формулировку в силу того, что противовирусный препарат семантически тоже является антибиотиком, как и ципрофлоксацин является антибиотиком, за исключением того, что это синтетический антибактериальный препарат (АБП).

Учитывая совокупное число лекарственных веществ, подходящих под это определение, можно сказать, что в последующие годы общее число АБ росло

в геометрической прогрессии по всему земному шару. Это явление привело к эйфории в области лечения воспалительных заболеваний. В конце 1960-х годов беспрецедентные успехи заставили американского хирурга генерала Уильяма Х. Стюарта сделать знаменитое заявление: «пришло время закрыть книгу об инфекционных заболеваниях и объявить войну против чумы выигранной» [5].

Естественно, в последующем влияние микробиологии и химиотерапии стало активно распространяться на так называемые «узкие» специальности, при этом, конечно, офтальмология не стала исключением вследствие того, что воспалительные заболевания глаза и его придатков всегда представляли особый интерес и огромную проблему для клиницистов.

В начале XX века офтальмологи предпринимали все возможные попытки лечения тяжелых воспалительных заболеваний глаза, среди которых одним из наиболее тяжелых был острый эндофтальмит (ОЭ). За неимением химических соединений, способных воздействовать на возбудителя инфекции, в 1910–1913 гг. применяли вскрытие, механическое очищение, гальванокаутеризацию нагноившихся краев раны, промывание передней камеры раствором поваренной соли, «расщепление» роговой оболочки (скарификация некротизированной ткани), субконъюнктивальное «впрыскивание» раствора поваренной соли. Патогенез лечения описывали следующим образом: через раздражение вызывается повышенный приток лейкоцитов и «соков» к очагу воспаления, которые в итоге берут на себя ответственность за борьбу с возбудителем инфекции³.

В более поздние сроки (1918–1941 гг.) патогенетически обоснованное доантибиотическое лечение пациентов с эндофтальмитом включало введение антисыворотки (человеческой или животной сыворотки крови для создания пассивного иммунитета), использование оксацианида ртути (дезинфицирующий йодный раствор 1:5000–1:10 000), капли водного раствора меркурохрома (ртутьорганическое соединение со слабым антисептическим эффектом), транспальпебральное прогревание воспаленного глазного яблока, вакцину против брюшного тифа в увеличивающихся дозах через день в сочетании с внутримышечными инъекциями кипяченого молока (агрессивная иммуностимуляция), облучение воспаленных участков глазного яблока рентгеновскими лучами [6, 7].

Тем не менее, как правило, такие лечебные подходы приводили к генерализованному распространению инфекции и по большей части к анатомической потере глаза как органа.

Революция в подходах к лечению ОЭ была достигнута за счет развития нескольких важнейших направлений. Во-первых, это понимание того, что деликатные манипуляции со стекловидным телом возможны. Первое сообщение о рассечении мембраны стекловидного тела

с помощью иглы и удаление внутриглазного инородного тела пинцетом принадлежит А. Von Graefe в 1863 г. [8, 9]. Почти полное удаление стекловидного тела было описано D. Kasner в 1968 г., который удалил помутневшее стекловидное тело, используя доступ «открытое небо» [10, 11].

В 1971 г. R. Machemer и соавт. разработали витреальный нож с инфузией и аспирацией для удаления стекловидного тела и одновременного его замещения сбалансированным солевым раствором [12–14]. В свою очередь, O. Reuman и соавт. разработали специальный прибор — витреофаг, в котором стекловидное тело засасывалось в трубку, затем иссекалось внутренней осциллирующей трубкой по принципу гильотинного ножа [15].

В нашей стране неоценимый вклад в развитие витректомии при ОЭ внесла Р.А. Гундорова и соавт. в 1977 г., разработав методику измельчения и активного механического удаления патологического субстрата из витреальной полости с помощью витреофага, криоэкстрактора оригинальных конструкций⁴. С. O'Malley и R. Heints принадлежит концепция 3-портовой витректомии через плоскую часть цилиарного тела с использованием инструментов 20G [16, 17].

Второе направление, которое существенно повлияло на прогресс в лечении ОЭ, связано с первыми попытками использования АБ в офтальмологии. В начале 40-х L. Von Sallman и соавт. впервые предприняли попытку интравитреального введения (ИВВ) пенициллина мышам с индуцированным стафилококковым ОЭ, а в последующие годы занимались интравитреальным введением антибиотиков (ИВВ АБ) людям, но без положительных функциональных результатов [18, 19].

К сожалению, спорные результаты первых попыток лечения ОЭ с помощью ИВВ АБ привели к тому, что исследования были оставлены почти на два десятилетия [20].

В 1960 г. ситуацию усугубили публикации о том, что успешное лечение острого бактериального послеоперационного эндофтальмита (ОБПЭ) зависит от соответствующего использования химиотерапевтического агента и правильного выбора маршрута его введения, что обеспечивает доступность лекарства и поддерживает необходимую концентрацию. С этого периода началась эра, когда более 50 % ОЭ стали лечить системным применением хлорамфеникола [21].

Параллельно, по мере накопления опыта использования АБ в клинической практике, нарастающей резистентности к пенициллину, у офтальмологов росло понимание того факта, что необходимо найти такой химиотерапевтический агент, который обладал бы высокой эффективностью в отношении основных возбудителей ОЭ, минимальным токсическим действием на ткани глаза, к тому же отвечал требованиям по минимальному риску селекции резистентных штаммов микроорганизмов.

На арену вышел ванкомицин. В 1952 г. миссионер на Борнео отправил образец грязи своему другу доктору

³ Romer P. Руководство по глазным болезням в форме клинических лекций. М.: Практическая Медицина, 1913. С. 222.

⁴ Гундорова Р.А., Малаев А.А., Южаков А.М. Травмы глаза. М.: Медицина, 1986. 193 с.

Э.К. Корнфилду, химику-органику из компании *Eli Lilly*. Организм, выделенный из этой пробы (*Streptomyces orientalis*), продуцировал вещество («соединение 05865»), которое проявляло активность против большинства грамположительных организмов, включая пенициллин-резистентные стафилококки [22].

После 20 последовательных пассажей стафилококков из лаборатории *Eli Lilly* резистентность к пенициллину увеличилась в 100 000 раз и только в 4–8 раз — к соединению 05865 [23].

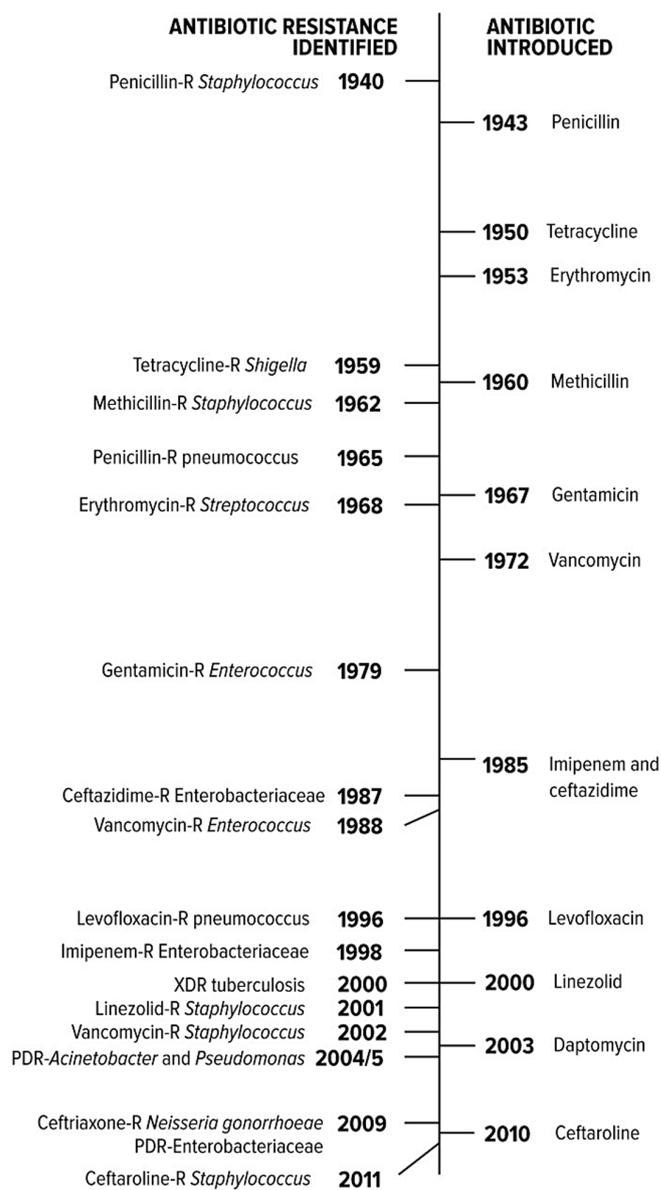
Все эти события подтолкнули Голама Пеймана и его коллег в 70–80-х годах прошлого столетия провести титаническую работу, направленную на исследование фармакокинетики, фармакодинамики, оценку токсичности различных АБ на моделях индуцированного ОЭ у мелких лабораторных животных, кроликов, человекообразных обезьян, что, естественно, явилось основой для клинических испытаний на людях. Кроме того, были определены наиболее перспективные группы лекарственных препаратов, способных гарантированно перекрывать весь спектр возможных возбудителей ОЭ [24–30].

В нашей стране неоценимый вклад в исследования по доставке АБ к патологическому очагу, начиная от ИВВ АБ до внутриартериальной офтальмоперфузии, непрерывной перфузии стекловидного тела в сочетании с введением препаратов внутривенно, внутримышечно, пара- и ретробульбарно, супрахориоидально, в субтеноновое пространство и эпibuльбарно внесли Р.А. Гундорова и коллеги⁴.

Современные подходы к комплексному лечению ОЭ отражены в исследованиях EVS 1995 и ESCRS 2013 и включают в себя «золотой стандарт»: проведение 3-портовой витрэктомии с посевом содержимого передней камеры и витреальной полости на состав микрофлоры и ИВВ АБ на завершающем этапе операции в течение 1 часа после диагностирования острого бактериального послеоперационного эндофтальмита (ОБПЭ) [31, 32].

Таким образом, последние достижения в области биохимии, микробиологии, фармацевтики и многих комплексных фундаментальных наук позволили очень далеко продвинуться в лечении инфекционных заболеваний, однако нависла угроза не менее опасная, способная вернуть человека в доантибиотическую эпоху, и имя этой «болезни» — антибиотикорезистентность, которая сопровождает нас параллельно с внедрением фармакологических инноваций. К сожалению, как человечество борется за свое существование, так и другие формы жизни, опасные для нас, не лишены этой генетически заложенной детерминированности.

Уже к 1950 г. практически все достижения прошлого десятилетия оказались под угрозой в связи с нарастающим количеством сведений о возросшей резистентности к пенициллину [33]. Спустя несколько лет открытие и внедрение в клиническую практику бета-лактамов АБ стабилизировало ситуацию на некоторое время [33, 34].



PDR = pan-drug-resistant; R = resistant; XDR = extensively drug-resistant

Dates are based upon early reports of resistance in the literature. In the case of pan-drug-resistant *Acinetobacter* and *Pseudomonas*, the date is based upon reports of health care transmission or outbreaks. Note: penicillin was in limited use prior to widespread population usage in 1943.

Рис. 1. Хронология волнообразного развития устойчивости к АБ

Fig. 1. Development antibiotic resistance: a timeline of key events

Однако уже в 1962 г. в Соединенном Королевстве Великобритании и Северной Ирландии и в 1968 г. в США были выявлены первые случаи обнаружения метициллин-резистентного золотистого стафилококка (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus* — MRSA) [34].

Лучезарный дебют ванкомицина в начале 1970-х пророчил гарантированное уничтожение MRSA и коагулазо-негативных стафилококков (*coagulase-negative*

Staphylococcus — CNS) без риска развития резистентности, однако первые случаи устойчивости к ванкомицину были выявлены уже в 1979 и 1983 годах [34].

Фармацевтическая промышленность выводила на рынок десятки АБ в период с 1940-х годов до настоящего времени, тем не менее бактерии демонстрировали и демонстрируют поразительное качество — в промежутке от 3 до 5 лет 10–15 % штаммов приобретают абсолютную устойчивость к «атакующим» их фармакологическим агентам⁵.

Естественно, вопросы резистентности к АБ не обошли офтальмологию, тем более в вопросах лечения ОЭ. Периодически в научных изданиях фигурируют публикации, посвященные неудовлетворительным, а иногда и успешным функциональным и анатомическим результатам лечения пациентов с экзогенными и эндогенными ОЭ, обусловленными резистентной бактериальной флорой [35–39].

Если провести анализ причин развития антибиотикорезистентности, то можно выделить ряд основополагающих факторов внутреннего и внешнего характера.

К внутренним факторам можно отнести мобильные генетические элементы бактерий (плазмиды), выполняющие функцию горизонтального переноса генов, отвечающих за устойчивость к АБ, и мутационные микроэволюционные изменения в геноме бактериальной клетки, способные приводить к развитию неуправляемой полирезистентности [40]. Совокупность этих микро- и макроэволюционных изменений во внешних признаках возбудителя детерминирует систему факторов агрессии, инвазии, защиты и приспособления бактерии.

В свою очередь, внешние факторы характеризуются невероятным разнообразием, так как руку к ним приложил сам человек.

Одним из самых существенных является чрезмерное злоупотребление АБ и их самоназначение. Еще А. Флеминг писал, что общественность потребует «золотую пулю» от бактерий и начнется эпоха злоупотребления [33, 40, 41]. Несмотря на все упреждающие факторы, число потребляемых АБ растет, что, естественно, ведет к экспоненциальному риску антибиотикорезистентности у чувствительных бактерий [42]. Более того, если системные АБ, сегодня, как правило, можно приобрести только по рецепту, то в отношении офтальмологических антибактериальных капель ситуация противоположная.

Следующим фактором, который вытекает из предыдущего, является неправильное назначение АБ медицинскими работниками, а именно в виде субклинических доз, чрезмерно коротких курсов лечения, а иногда назначение их при полном отсутствии показаний к антибиотикотерапии [43].

Например, шведские отделения интенсивной терапии в ходе лабораторных исследований подтвердили,

что 30–60 % назначаемых АБ не были показаны для лечения или были назначены неправильно [44].

В терапевтической офтальмологической практике зачастую антибиотики назначают без должного надзора, например в качестве средств профилактики при вирусных поражениях глазной поверхности или вообще без проведения дифференциальной диагностики. В офтальмохирургии, особенно в случаях длительной терапии (например, ингибиторами ангиогенеза), пациент вынужден постоянно использовать АБ в до-, интра- и послеоперационном периоде, при этом с ежемесячно повторяющимися циклами. В случаях необходимости использования интравитреального введения АБ (эндофтальмит) препараты вводят эмпирически для гарантированного перекрытия всех возможных возбудителей инфекции. Естественно, совокупность этих факторов способна приводить к необратимым изменениям глазной микробиоты, а в некоторых случаях — к селекции антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов [45, 46].

Завершающим отягощающим внешним фактором в кризисе резистентности и борьбы с ним является экстенсивное применение АБ в сельском хозяйстве. К сожалению, и развитые, и развивающиеся страны используют АБ в качестве добавок в животноводстве и растениеводстве, химической промышленности. Последовательность передачи АБ через цепи питания и контакт формирует патологический резистентный биом у человека [40, 47].

Подводя итог, можно было бы сделать вывод, что необходимо всего лишь синтезировать новые АБ (учитывая возможности современных технологий) и продолжать долгоиграющую борьбу между «добром и злом», однако есть одно «но». На данный период фармакологические компании не имеют коммерческой заинтересованности в разработке новых АБ в силу колоссальных трудо- и финансовых затрат, низкой окупаемости и чрезвычайной сложности по преодолению государственных бюрократических ограничительных барьеров [40, 47].

Таким образом, «кризис антибиотиков» требует незамедлительного решения не только в офтальмологической практике, но и во всех сферах медицинской деятельности, т. к. вклад эффективного подавления «армии» патогенных микроорганизмов для здоровья и процветания человечества чрезвычайно сложно преувеличить.

Ряд превентивных мер, которые могли бы существенно повлиять на кризис АБ, активно прорабатывается на государственном уровне и включает в себя программы по сокращению свободного оборота АБ, оптимизацию терапевтических режимов, улучшение диагностических мероприятий по верификации возбудителей, профилактику распространения инфекций, оптимизацию взаимодействия между фармакологическими компаниями и регистрационными организациями, стимуляцию инвестиций и частно-государственного партнерства и, конечно, международную инициативу в вопросах системного взаимодействия [33, 47–49].

⁵ Centers for Disease Control and Prevention, Office of Infectious Disease Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Apr, 2013. Available at: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013>. Accessed January 28, 2015.

Однако совокупность этих важнейших мер не дает практикующему врачу реального ощущения защищенности и вооруженности в случаях возникновения инфекционных осложнений в рутинной клинической практике. Клинициста интересуют конкретные, эффективные, законодательно одобренные антиинфекционные агенты.

Повышение осведомленности и общемировая вовлеченность в проблему подтолкнули фармацевтические компании к преодолению кризиса в вопросах создания новых АБ. В период между 2000 и 2010 годами FDA (Food and Drug administration) разрешило для клинического использования пять новых АБ, затем темп ускорился, и уже в 2014–2015 годах были одобрены еще 5 новых препаратов. Список этих препаратов включает тигецилин (Tygacil, Pfizer, 2005), дорипинем (Doribax, Shionogi, 2007), телаванцин (Vibativ, Theravance Biopharma, 2008), цефтаролина фосамил (Teflaro, Cerexa, 2010), тедизолид (Sivextro, Cubist Pharmaceuticals, 2014), далбаванцин (Dalvance, Durata Therapeutics, 2014), оритаванцин (Orbactiv, Medicines Company, 2014), цефтолозан/тазобактам (Zerbaxa, Cubist Pharmaceuticals, 2014), цефтазидим/авибактам (Avycaz, Cerexa Inc., 2015)⁶.

К сожалению, большинство этих АБ не имеют разрешительных документов для широкого использования в клинической практике в отношении чувствительных микроорганизмов и в основном одобрены для применения при инфекциях кожи и мягких тканей, осложненных инфекциях мочеполовых путей, для лечения пневмонии и воспалительных заболеваний брюшной полости, кроме того, эти препараты имеют чрезвычайно ограниченный опыт применения на территории РФ и, к сожалению, не разрешены для использования в офтальмологии.

В итоге текущая ситуация провоцирует практикующих офтальмологов исследовать перспективные пути решения глобального кризиса антибиотикорезистентности с точки зрения поиска и активного внедрения эффективных средств лечения воспалительных заболеваний глаза и его придатков.

Одним из самых перспективных направлений, активно набирающих обороты за последнее десятилетие, является терапия воспалительных заболеваний с использованием квантовых точек (КТ). Междисциплинарный характер отрасли и необходимость фундаментальной проработки ответвлений делают специфику восприятия данного направления чрезвычайно сложной для практикующих врачей, в соответствии с этими особенностями публикации в отечественной медицинской литературе и специализированных медицинских изданиях отсутствуют.

КТ представляют собой полупроводниковые нанокристаллы размером несколько нанометров (нм) с контролируемыми оптическими и электронными свойствами за счет изменения их размера, морфологии и покрытия. Диаметр ядра, количество оболочек (одна, две,

три) на поверхности КТ, характер пассивации (покрытие на границе раздела ядра и оболочки для устранения электронных ловушек, как правило, за счет материала с большей шириной энергии запрещенной зоны), функционализации (специфического покрытия для связывания с биологически активными молекулами, белками, пептидами, нуклеиновыми кислотами — так называемое биоконъюгирование), позволяют использовать их в различных областях науки и техники [50–52].

Если опустить все физико-химические и оптические преимущества многогранного разнообразия КТ и сконцентрироваться на области противомикробного воздействия, то можно сказать, что путем изменения состава, формы и размера фотовозбужденного носителя заряда, в качестве которого выступает КТ, и модуляции положения зоны проводимости и валентной зоны можно осуществлять избирательное возмущение окислительно-восстановительного гомеостаза в клеточной среде (микробной клетке), тем самым создав субстрат для так называемой «световой терапии» [53].

При этом существуют два направления в борьбе с мультирезистентной микрофлорой, одно из них — это использование КТ в чистом виде, путем фотовозбуждения с образованием активных форм кислорода, губительно действующих на возбудителя [54]. Второе — комбинация АБ и фотоактивированных КТ для увеличения потенциала активности используемых химиотерапевтических агентов [53].

Для того чтобы описать механизм действия КТ, необходимо рассмотреть основные принципы генерации и повреждения тканей. Известно, что энергия образуется в клетках в процессе окисления определенных субстратов, прежде всего в ходе окислительного фосфорилирования [55]. Универсальными окислителями в данном случае выступают активные формы кислорода (АФК), которые с физико-химической точки зрения прежде всего являются свободными радикалами, имеющими неспаренный электрон на внешней электронной оболочке. При этом 95–98 % вдыхаемого кислорода расходуется на выработку энергии и окислительный метаболизм субстратов, а 2–5 % переходит в АФК [56].

Важнейшими АФК считаются супероксидный радикал $\cdot\text{O}_2^-$, синглетный кислород O_2^{-1} , гидроксильный $\cdot\text{OH}$ и пероксидный HO_2^{\cdot} радикалы, перекись водорода H_2O_2 , пероксидный ион HO_2^- и гипохлорит HOCl . При этом основные механизмы генерации АФК связаны с нарушениями электронно-транспортных цепей митохондрий или микросом и при нарушении свойств дегидрогеназ [57, 58].

Одна из возложенных природой задач на АФК — это выступление в живых системах в качестве универсальных «киллеров». Например, главным источником АФК в организме человека служат клетки-фагоциты: гранулоциты, моноциты, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы [59], основную функцию которых мы прекрасно знаем.

⁶ Centerwatch FDA approved drugs for infections and infectious disease. Available at: <https://www.centerwatch.com/drug-information/fda-approved-drugs/therapeutic-area/25/infections-and-infectious-diseases>. Accessed February 27, 2015.

Именно в этом формате — нарушителя электронно-транспортной цепи бактериальной клетки — выступают фотосенсибилизированные КТ.

Таким образом, механизм действия КТ выглядит следующим образом: фотосенсибилизированная (чрезвычайно реакционно активная) источником света определенной длины волны КТ имеет на своей поверхности неспаренные электроны, которые выступают в качестве донора для молекулярного кислорода, трансформируя его в супероксидный радикал, который, в свою очередь, обладает высокоспецифичным узконаправленным действием на бактериальные внутриклеточные кластеры железа и серы, разрушая нормальную внутриклеточную окислительно-восстановительную среду, необходимую для нормального функционирования патогенного микроорганизма [60–62].

Более того, коллоидный раствор КТ в сочетании с раствором АБ обладает эффектом потенцирования, повышая эффективность исследуемых АБ в сотни раз [53, 54, 62].

Учитывая эти факты, изучение возможности применения КТ в офтальмологии необходимо рассма-

тривать как одно из чрезвычайно перспективных направлений в борьбе с инфекционными заболеваниями глаза.

Завершая обзор, можно сделать следующие выводы: масштаб проблемы нарастающего кризиса антибиотикорезистентности огромен и затрагивает каждого человека, который обращался, обращается и будет обращаться за любым видом медицинской помощи. На данный период совокупное влияние внешних и внутренних факторов не позволяет решить данную проблему без привлечения передовых технологий и междисциплинарных отраслей знаний. Перспективные направления в развитии науки и техники определяют оптимистические надежды относительно возможности смещения «чаши весов» в сторону победы человека над болезнетворными микроорганизмами. Если, конечно, это не породит череду новых проблем человечества, но это уже совсем другая история.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Пономарев В.О. — сбор материала, написание текста;

Казайкин В.Н. — научное редактирование;

Пономарев О.П. — научное редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sengupta S., Chattopadhyay M.K., Grossart H.P. The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Front Microbiol.* 2013;4:47. DOI: 10.3389/fmicb.2013.00047
- Gullberg E., Cao S., Berg O. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *PLoS Pathog.* 2011;7(7): e1002158. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002158
- Davies J. Darwin and microbiomes. *EMBO Rep.* 2009;10(8):805. DOI: 10.1038/embor.2009.166
- Fleming A. On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to their Use in the Isolation of B. influenzae. *Br. J. Exp. Pathol.* 1929;10(3):226–236.
- Spellberg B., Guidos R., Gilbert D. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2008;46(2):155–164. DOI: 10.1086/524891
- Haden H.C. Metastatic Endophthalmitis Associated by Epidemic Cerebro-Spinal Meningitis. *American Journal of Ophthalmology.* 1918;1(9):647–650.
- Sugar H.S., Zekman T. Late infection of filtering conjunctival scars. *Am. J. Ophthalmol.* 1958; 46(2):155–170. DOI: 10.1016/0002-9394(59)90003-0
- Von Graefe A. Therapeutische Miscellen. *Graefes Arch. Ophthalmol.* 1863;9:4252.
- Von Graefe A. Ueber operative Eingriffe in die tieferen Gebilde des Auges. B. Perforation von abgelösten Netzhäuten und Glaskörpermembranen. *Arch. Ophthalmol.* 1863;9:85–104.
- Kasner D. Vitrectomy: a new approach to the management of vitreous. *Highlights Ophthalmol.* 1968;11:304–329.
- Kasner D., Miller G.R., Taylor W.H. Surgical treatment of amyloidosis of the vitreous. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 1968;72:410–418.
- Machemer R. A new concept for vitreous surgery. II. Surgical technique and complications. *Am. J. Ophthalmol.* 1972;74:1022–1033.
- Machemer R., Buettner H., Norton E.W.D. Vitrectomy: a pars plana approach. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 1971;75:813–820.
- Machemer R., Parel J.M., Norton E.W.D. A new concept for vitreous surgery. I. Instrumentation. *Am. J. Ophthalmol. Otolaryngol.* 1972;10:172–177.
- Peyman G.A., Dodich N.A. Experimental vitrectomy: instrumentation and surgical technique. *Arch. Ophthalmol.* 1971;86:548–551.
- O'Malley C., Heintz R.M. Vitrectomy via the pars plana — a new instrument system. *Trans. Pac. Coast Ophthalmol. Soc. Annu. Meet.* 1972;53:121–137.
- O'Malley C., Heintz R.M. Vitrectomy with an alternative instrument system. *Ann. Ophthalmol.* 1975;7(4):585–588.
- Von Sallmann L. Penicillin therapy of infections of the vitreous. *Arch. Ophthalmol.* 1945;33:455–462.
- Von Sallmann L., Meyer K., DiGrandi J. Experimental study on penicillin treatment of ectogenous infection of vitreous. *Arch. Ophthalmol.* 1945;33:179–189.
- Peyman G.A., P.J. Lee, D.V. Seal. Endophthalmitis. Diagnosis and Management. *Taylor & Francis.* 2004;111.
- Irving H., Leopold I.H., Apt L. Postoperative intraocular infections. *Am. J. Ophthalmol.* 1960;50:1225–1247. DOI: 10.1016/0002-9394(60)91013-8
- Anderson R.C., Higgins H.M. Jr., Pettinga C.D. Symposium: how a drug is born. *Cincinnati J. Med.* 1961;42:49–60.
- McGuire J.M., Wolfe R.N., Ziegler D.W. Vancomycin, a new antibiotic. II. In vitro antibacterial studies. *Antibiot. Annu.* 1955;3:612–618.
- Peyman G.A., Sanders D.R. Advances in Uveal surgery, Vitreous surgery, and the treatment of Endophthalmitis. *Appleton-Century-Crofts: New York.* 1975;184–208.
- Peyman G.A., Schulman J.A. Intravitreal drug therapy. *Jpn. J. Ophthalmol.* 1989;33(4):392–404.
- Peyman G.A., Schulman J.A. Intravitreal surgery: Principles and Practice 2nd edn. *Appleton & Lange: Norwalk, CT.* 1994;851–922.
- Peyman G.A., Vastine D.W., Raichard M. Postoperative endophthalmitis: experimental aspects and their clinical applications. *Ophthalmology.* 1978;85:374–385.
- Pflugfelder S.C., Hernandez E., Fliesler S.J. Intravitreal vancomycin. Retinal toxicity, clearance, and interaction with gentamicin. *Arch. Ophthalmol.* 1987;105:831–837. DOI: 10.1001/archophth.1987.01060060117045
- Daily M.J., Peyman G.A., Fishman G. Intravitreal injection of methicillin for treatment of endophthalmitis. *Am. J. Ophthalmol.* 1973;76:343–350.
- Axelrod A.J., Peyman G.A., Apple D.J. Toxicity of intravitreal injection of amphotericin B. *Am. J. Ophthalmol.* 1973;76:578–583.
- Barry P., Cordoves L., Gardner S. ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endophthalmitis Following Cataract Surgery. *Co Dublin: Temple House, Temple Road, Blackrock.* 2013;1–22.
- No authors listed. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Arch Ophthalmol.* 1995; 113(12):1479–1496
- Spellberg B., Gilbert D.N. The future of antibiotics and resistance: a tribute to a career of leadership by John Bartlett. *Clin. Infect. Dis.* 2014;59(2):71–75. DOI: 10.1093/cid/ciu392
- Sengupta S., Chattopadhyay M.K., Grossart H.P. The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Front. Microbiol.* 2013;4:47. DOI: 10.3389/fmicb.2013.00047
- Hillier R.J., Arjmand P., Rebeck G. Post-traumatic vancomycin-resistant enterococcal endophthalmitis. *J. Ophthalmic Inflamm. Infect.* 2013;3:42. DOI: 10.1186/1869-5760-3-42
- Sharma S., Desai R.U., Pass A.B., et al. Vancomycin-Resistant Enterococcal Endophthalmitis. *Arch. Ophthalmol.* 2010;128(6):794–795. DOI: 10.1001/archophthol.2010.77
- Nguyen J., Hartnett M.E. Successful management of post-traumatic vancomycin-resistant enterococcus endophthalmitis. *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.* 2017;5:117–118. DOI: 10.1016/j.ajoc.2016.12.022
- Kansal V., Rahimy E., Garg S. Endogenous methicillin-resistant Staphylococcus aureus endophthalmitis secondary to axillary phlegmon: a case report. *Can. J. Ophthalmol.* 2017;52(3):97–99. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cjco.2016.11.016
- Relhan N., Pathengay A., Schwartz S.G., Flynn H.W. Jr. Emerging Worldwide Antimicrobial Resistance, Antibiotic Stewardship and Alternative Intravitreal Agents for the Treatment of Endophthalmitis. *Retina.* 2017;37(5):811–818. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001603
- Read A.F., Woods R.J. Antibiotic resistance management. *Evol. Med. Public Health.* 2014;14(1):147. DOI: 10.1093/emph/eou024

В.О. Пономарев, В.Н. Казайкин, О.П. Пономарев

41. Bartlett J.G., Gilbert D.N., Spellberg B. Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. *Clin. Infect. Dis.* 2013;56(10):1445–1450. DOI: 10.1093/cid/cit070
42. No authors listed. The antibiotic alarm. *Nature.* 2013;495(7440):14. DOI: 10.1038/495141a.
43. Viswanathan V.K. Off-label abuse of antibiotics by bacteria. *Gut. Microbes.* 2014;5(1):3–4. DOI: 10.4161/gmic.28027
44. Luyt C.E., Brechot N., Trouillet J.L., Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit. Care.* 2014;18(5):480. DOI: 10.1186/s13054-014-0480-6
45. Grzybowski A., Brona P., Kim S.J. Microbial flora and resistance in ophthalmology: a review. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2017;255(5):851–862. DOI: 10.1007/s00417-017-3608-y
46. Miller D. Update on the Epidemiology and Antibiotic Resistance of Ocular Infections. *Middle East Afr. J. Ophthalmol.* 2017;24(1):30–42. DOI: 10.4103/meajo.MEAJO_276_16
47. Michael C.A., Dominey-Howes D., Labbate M. The antibiotic resistance crisis: causes, consequences, and management. *Front Public Health.* 2014;2:145. DOI: 10.3389/fpubh.2014.00145
48. Piddock L.J. The crisis of no new antibiotics—what is the way forward? *Lancet Infect Dis.* 2012;12(3):249–253. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70316-4
49. Lushniak B.D. Antibiotic resistance: a public health crisis. *Public Health Rep.* 2014;129(4):314–316. DOI: 10.1177/003335491412900402.
50. Alivisatos A.P. Semiconductor clusters, nanocrystals, and quantum dots. *Science.* 1996;271: 933–937. DOI: 10.1126/science.271.5251.933
51. Weller H. Quantum size colloids: From size-dependent properties of discrete particles to self-organized superstructures. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 1998;3:194–199. DOI: 10.1016/S1359-0294(98)80013-7
52. Weng J., Song X., Li L. Highly luminescent CdTe quantum dots prepared in aqueous phase as an alternative fluorescent probe for cell imaging. *Talanta.* 2006;70:397–402. DOI: 10.1016/j.talanta.2006.02.064
53. Courtney C.M., Goodman S.M., Nagy T.A., Levy M., Bhusal P., Madinger N.E. Potentiating antibiotics in drug-resistant clinical isolates via stimuli-activated superoxide generation. *Sci. Adv.* 2017;3(10):1–10. DOI: 10.1126/sciadv.170177
54. Courtney C.M., Goodman S.M., McDaniel J.A., Madinger N.E., Chatterjee A., Nagpal P. Photoexcited quantum dots for killing multidrug-resistant bacteria. *Nat. Mater.* 2016;15:529–534. DOI: 10.1038/nmat4542
55. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах. *Соросовский общеобразовательный журнал.* 2000;6(12):13–19. [Vladimirov Yu.A. Free radicals in biological systems. Soros educational magazine = *Sorosovskij obshheobrazovatel'nyj zhurnal.* 2000;6(12):13–19 (In Russ.)].
56. Cheeseman K.H., Slater T.F. An introduction to free radical biochemistry. *Brit. Med. Bull.* 1993;49:481–493. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a072625
57. Cross A.R., Jones O.T.G. Enzymic mechanisms of superoxide production. *Biochem. biophys. acta.* 1991;1057:281–298. DOI: 10.1016/s0005-2728(05)80140-9.
58. Sandhu S.K., Kaur G. Mitochondrial Electron Transport Chain Complexes in Aging Rat Brain and Lymphocytes. *Biogerontol.* 2003;4(1):19–29. DOI: 10.1023/a:1022473219044.
59. Kinnula V.L., Soini Y., Kvist-Makela K., Savolainen E.R., Koistinen P. Antioxidant defense mechanisms in human neutrophils. *Antioxid. Redox Signal.* 2002;4(1):27–34. DOI: 10.1089/152308602753625825.
60. Valko M., Leibfritz D., Moncol J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007;39:44–84. DOI: 10.1016/j.biocel.2006.07.001
61. Imlay J.A. The molecular mechanisms and physiological consequences of oxidative stress: lessons from a model bacterium. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013;11:443–454. DOI: 10.1038/nrmicro3032
62. Goodman M., Levy M., Fei-Fei L. Designing Superoxide-Generating Quantum Dots for Selective Light-Activated Nanotherapy. *Front. Chem.* 2018;46(6):1–12. DOI: 10.3389/fchem.2018.00046

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

АО «Екатеринбургский центр МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Пономарев Вячеслав Олегович
врач-офтальмохирург, заведующий диагностическим отделением
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-2353-9610>

АО «Екатеринбургский центр МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Казайкин Виктор Николаевич
доктор медицинских наук, врач-офтальмохирург, заведующий витреоретинальным отделением
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-9569-5906>

АО «Уральское производственное предприятие “Вектор”»
Пономарев Олег Павлович
доктор технических наук, заместитель генерального директора по НТР — главный конструктор
ул. Гагарина, 28, Екатеринбург, 620078, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-4973-529X>

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterinburg Center IRTC “Eye Microsurgery”
Ponomarev Viacheslav O.
head of diagnostic department
A. Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-2353-9610>

Ekaterinburg Center IRTC “Eye Microsurgery”
Kazaykin Viktor N.
MD, head of vitreoretinal department
A. Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-9569-5906>

Ural Manufacturing Enterprise “Vector”
Ponomarev Oleg P.
Doctor of technical sciences, deputy director
Gagarin str., 28, Ekaterinburg, 620078, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-4973-529X>