

## РЕТИНОПАТИЯ НЕДОНОШЕННЫХ – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ, ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ

Смирнов А.К.<sup>1</sup>, Елисеева Е.В.<sup>1</sup>, Федяшев Г.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Владивосток, e-mail: smirnov-a-k@mail.ru

Рождение недоношенных детей является значительной медико-социальной проблемой, так как ретинопатия недоношенных (РН) является причиной слепоты и слабовидения у детей. Современные исследования патогенеза РН дают возможность объяснить роль факторов роста сосудов в нормальном и патологическом развитии сетчатки. Лазеркоагуляция сетчатки при РН требует хорошей визуализации глазного дна для «адресной» доставки лазерных коагулятов. Ранибизумаб является первым препаратом против VEGF, который одобрен для лечения РН. К фторхинолонам, таким как моксифлоксацин, ципрофлоксацин и левофлоксацин, конъюнктивальная микрофлора здоровых детей проявляет наибольшую чувствительность. Однако интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза требует разработки единого стандарта клинико-фармакологически обоснованного периоперационного антибактериального сопровождения, чтобы избежать нерационального использования местных антибиотиков и сократить число мультирезистентных штаммов микроорганизмов. Для разработки эффективной схемы периоперационного антибактериального сопровождения необходимо изучение видового состава, фено- и генотипа резистентности конъюнктивальной микробиоты недоношенных новорожденных. Целью обзора стал анализ научных данных по ретинопатии недоношенных, ее лечению и периоперационной подготовке недоношенных новорожденных. Отобраны 43 литературных источника в период с 2004 по 2021 г., удовлетворяющих условиям поиска.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, ранибизумаб, VEGF, ингибиторы ангиогенеза, микробиота, периоперационная подготовка.

## RETINOPATHY OF PREMATURITY - THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM, ISSUES OF TREATMENT AND PERIOPERATIVE DRUG SUPPORT

Smirnov A.K.<sup>1</sup>, Eliseeva E.V.<sup>1</sup>, Fedyashev G.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FGBOU VO Pacific State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Vladivostok, e-mail: smirnov-a-k@mail.ru

The birth of premature babies is a significant medical and social problem, since retinopathy of prematurity (RP) is the cause of blindness and low vision in children. Modern research in the pathogenesis of ROP has revealed the role of vascular growth factors in the normal and pathological development of the retina. Laser coagulation of the retina in ROP requires good visualization of the fundus for targeted delivery of laser coagulates. Ranibizumab is the first anti-VEGF drug approved for the treatment of ROP. To fluoroquinolones, such as moxifloxacin, ciprofloxacin and levofloxacin, the conjunctival microflora of healthy children is most sensitive. However, intravitreal administration of angiogenesis inhibitors requires the development of a unified standard for clinically and pharmacologically sound perioperative antibacterial support in order to avoid the irrational use of local antibiotics and reduce the number of multidrug-resistant strains of microorganisms. To develop an effective scheme for perioperative antibacterial support, it is necessary to study the species composition, pheno- and genotype of resistance in the conjunctival microbiota of premature newborns. The aim of the review was to analyze scientific data on retinopathy of prematurity, its treatment and perioperative preparation of preterm infants. 43 references were selected from 2004 to 2021 that meet the search conditions.

Keywords: retinopathy of prematurity, ranibizumab, VEGF, angiogenesis inhibitors, microbiota, perioperative preparation.

Частота рождения недоношенных детей является серьезной медико-социальной проблемой. Резолюцией XXI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (2019) для оценки эффективности деятельности органов исполнительной власти включен показатель смертности детей до 5 лет [1].

С 2012 года в Российской Федерации отмечается рост доли недоношенных новорожденных из-за смены стандартов живорождаемости, утвержденных ВОЗ.

Повышение выживаемости недоношенных новорожденных может приводить к увеличению встречаемости нарушений функционирования сенсорных органов. Ретинопатия недоношенных (РН) относится к таким нарушениям. Она является витреоретинальной вазопрлиферативной патологией, которая возникает в связи с недоразвитием структур глазного яблока у недоношенных новорожденных, при нарушении сосудистого роста на сетчатке. Международная классификация ICROP 2021 года включает 5 стадий и применяется в России [2]. ICROP детально классифицирует РН, но не имеет рекомендаций о сроках лечения РН [3].

Самопроизвольный регресс регистрируется примерно в 70% случаев РН на 1 и 2 стадиях, а при 3 стадии обратное развитие процесса бывает редко, часто прогрессирующий характер ведет к возникновению терминальных стадий, что требует хирургического вмешательства.

Во время беременности могут быть осложнения, такие как хроническая гипоксия плода (гестозы), угроза прерывания беременности, преждевременная отслойка плаценты, нарушающая маточно-плацентарное кровообращение и способствующая развитию РН. Факторы риска, которые являются постнатальными (низкая масса тела при рождении и малый гестационный возраст), также влияют на прогрессирование РН. В число таких факторов входят: искусственная вентиляция легких в течение долгого времени, врожденная пневмония с дыхательной недостаточностью или внутрижелудочковые кровоизлияния. Неонатальная анемия не является противопоказанием для развития у ребенка данного заболевания. Сочетание этих факторов риска многократно увеличивает риск прогрессирования ретинопатии. Важными мерами, которые позволяют минимизировать развитие и прогрессирование РН, является профилактика преждевременного родоразрешения, оптимизация условий ухода, своевременное и должное лечение патологии новорожденных и своевременное лечение РН [2].

Во всех странах в причинной структуре нарушений зрения у детей преобладает слепота и слабовидение, обусловленные РН. Если значения недоношенности в популяции остаются стабильными, то выживаемость недоношенных детей меняется. Современная неонатология позволяет увеличить выживаемость очень недоношенных детей с 75% до 84%. Это приводит к росту количества выживших младенцев, которые ранее не имели шансов на выживание. У таких детей частота и тяжесть РН возрастают, причем частота РН сильно разнится (17-34% в группе риска и от 60-90% среди детей, родившихся с ЭНМТ) [4].

В соответствии с информацией, представленной ВОЗ, уровень слепоты, связанной с РН, составляет 60 человек на 10 млн населения в развитых странах, 450 на 10 млн в развивающихся

странах, а в странах с низким уровнем жизни этот показатель близок к нулю из-за того, что недоношенные дети там не выживают.

Частота и тяжесть РН в разных странах, регионах и городах зависят от нескольких факторов, включая количество выживших глубоко недоношенных детей, условия их выхаживания и соматическую отягощенность. Частота развития РН в группе риска составляет 27-37%, а тяжесть заболевания у детей менее 1500 г при рождении достигает 40-50%, менее 1000 г 52-73%, а у детей менее 750 г возрастает до 81-95%. Важно отметить, что не все заболевшие дети страдают от тяжелых форм РН с нарушением зрения. Это происходит только у 10-40% детей [5; 6].

Согласно исследованию Moshfeghi D., в США в 2016 году ежегодно рождалось около 4 млн детей, из которых 400 тысяч (10%) были недоношенными. Из них около 80 тысяч (2% от всей популяции рожденных живыми) проходили скрининг на наличие РН. Исследование показало, что только у 19,88% детей из популяции, проходившей скрининг, развивалась РН, а лечение было необходимо у 8,31% детей [7].

В отчете Glibert С. 2012 года процент детей, ослепших из-за ретинопатии недоношенных, составляет 3% в Великобритании и Швеции, 13% в США, 54% в России и Польше, а также 60% в Аргентине. Благодаря широкому использованию мониторинга РН в Российской Федерации, процент детей, которые развивают инвалидизирующие формы РН, на сегодняшний день составляет от 9,1% до 20,5% [8; 9].

Целью обзора стал анализ научных данных по ретинопатии недоношенных, ее лечению и периоперационной подготовке недоношенных новорожденных. Отобраны 29 литературных источников в период с 2004 по 2020 г., удовлетворяющих условиям поиска.

### **Возможные методы профилактики и снижения риска развития ретинопатии недоношенных**

Дети, родившиеся недоношенными, независимо от степени их зрелости, требуют обязательного офтальмологического осмотра в первые недели жизни. Детям с серьезными респираторными нарушениями, такими как синдром дыхательных расстройств с высоким показателем по шкале Сильвермана (более 5 баллов), многократными приступами апноэ и продолжительной дыхательной реанимацией с использованием кислородной палатки (более 5 дней) и искусственной вентиляцией легких (более 3 дней), следует уделить особое внимание. Первичный осмотр у специалиста должен быть проведен не позже четвертой недели жизни, а повторный – не позже шестой недели (возраст 34-36 недель коррекции). Недоношенные дети должны быть тщательно обследованы в предполагаемый срок родов (38-40 неделя гестации).

Поэтому дети, родившиеся с массой тела менее 1500 г и гестационным возрастом менее 32 недель, подвержены риску развития РН и слепоты. Вследствие этого для таких новорожденных очень важны регулярные офтальмологические осмотры [10].

Протоколы выхаживания недоношенных, основанные на новейших данных, позволяют снизить риск развития РН у детей с массой тела при рождении более 1500 г и гестационным возрастом более 32 недели. Но у детей с ЭНМТ при рождении и значительным и соматическими обострениями вероятность развития ретинопатии недоношенных остается высокой даже в современных условиях выхаживания, а риск тяжелого течения и неблагоприятного исхода может быть повышен даже при адекватном лечении.

Акушеры-гинекологи, неонатологи и реаниматологи играют ведущую роль в возникновении, развитии и профилактике прогрессирования РН. Клиническая картина и течение РН очень сильно различаются у пациентов (частота задней агрессивной формы, РН в первой зоне и двухволновое течение), особенно у детей с ЭНМТ.

Согласно актуальным исследованиям, выяснена роль сосудистых факторов роста (VEGF, IGF), которые участвуют в нормальном и патологическом ангиогенезе сетчатки. Сложные и разнонаправленные взаимодействия данных факторов в разное время внутриутробного и постнатального развития до недавнего времени не позволяли исследовать их практическое применение в лечении РН [4].

Таким образом, ключевым моментом в профилактике развития ретинопатии недоношенных является предотвращение недоношенности и совершенствование неонатальных протоколов выхаживания недоношенных детей, особенно с ЭНМТ при рождении.

### **Патогенез развития ретинопатии недоношенных**

Сейчас общепризнано, что развитие ретинопатии недоношенных связано с нарушением ангиогенеза сетчатки. Множество гипотез выставляют основным фактором, вызывающим развитие РН, незрелость сосудистой сети сетчатки недоношенных, которая развивается в неадекватных условиях (гипероксемии). А. Patz и V. Ashton разделили патогенез РН в две фазы (вазооблитерацию и вазопрлиферацию). Повышение парциального давления кислорода в крови в результате длительной оксигенотерапии приводит к сужению и облитерации сосудов, повреждаются незрелые капилляры сетчатки. Из-за относительной гипоксии происходит снижение парциального давления кислорода крови, что приводит к пролиферации эндотелиальных сосудов и неоваскуляризации. На фоне гипоксии высвобождаются факторы роста сосудов, приводящие к пролиферации. Новообразованные сосуды могут распространяться в стекловидное тело, формировать фиброз и тракции, что приводит к отслойкам сетчатки.

F. Kretzer и H. Hittner считают, что образование новых сосудов сетчатки - это результат тубуляции веретенообразных клеток, которые мигрируют в незрелую гипоксичную сетчатку во

внутриутробных условиях. У недоношенных детей возникает периферическая бессосудистая сетчатка, содержащая множество веретенообразных клеток. Остановка физиологической васкуляризации происходит после того, как веретенообразные клетки на фоне увеличения оксигенации образуют межклеточные щелевидные соединения, служащие барьером для миграции клеток в сетчатку. В связи с этим образуются свободные радикалы, повреждающие веретенообразные клетки, которые синтезируют факторы роста сосудов, что провоцирует патологический ангиогенез в стекловидном теле. Токоферолы и основной антиоксидантный фермент супероксиддисмутазы у недоношенных находятся в дефиците. Учитывая вышесказанное, РН можно назвать свободнорадикальным заболеванием.

Свою интерпретацию механизма развития РН высказал М.Е. Prost. Он считает, что из-за отека сосудов и повреждения молодых интратретинальных сосудов во время быстрого увеличения количества кислорода во внутренних слоях сетчатки, происходит нарушение периферической васкуляризации сетчатки. Метаболическая активность аваскулярных зон сетчатки растет, а развитие нейронов сетчатки продолжается, что в условиях «комнатного воздуха» (нормальный уровень кислорода) вызывает гипоксию. В большинстве случаев происходит спонтанный регресс и восстановление нормального процесса васкуляризации, но у некоторых этот процесс необратим.

Участки сетчатки, расположенные вблизи поврежденных и незрелых сосудов, чрезмерно вырабатывают ангиогенные факторы, что стимулирует фиброваскулярную пролиферацию в стекловидном теле, а контракция фиброзных и глиальных компонентов вызывает отслойку сетчатки.

Значительные колебания насыщения крови кислородом, а именно резкое изменение парциального давления кислорода в сетчатке, повреждают сосуды сетчатки и не позволяют правильно им развиваться.

Не полностью развитые сосуды сетчатки значительно чувствительны к кислородоиндуцированному повреждению. На шестом и седьмом месяце беременности активно происходит образование капилляров сетчатки, поэтому дети, рожденные в этот период, склонны к развитию РН [11].

Не концентрация кислорода во вдыхаемой смеси, а длительность кислородотерапии влияет на тяжесть течения ретинопатии недоношенных. Некоторые авторы считают, что критический период кислородотерапии составляет 20 дней и более [12].

Недостаточность внутри- и внеклеточных антиоксидантных систем, воздействие кислорода, образование токсических радикалов и активация процессов окисления липидов, неконтролируемые колебания концентрации кислорода при кислородотерапии отрицательно

воздействуют на структуры глаза недоношенного, что приводит к повреждению молодых ретинальных сосудов, и развивается РН [13].

Процесс ангиогенеза регулируется высоким уровнем потребляемых факторов, основными из которых являются эндотелиальные факторы роста, в том числе фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Группа молекул VEGF включает несколько изоформ: VEGF-A, -B, -C, -D, плацентарный фактор роста VEGF-A, -B и PlGF являются модуляторами воспалительной пролиферации сосудов, а VEGF -C и -D модулируют воспалительную пролиферацию сосудов. Роль VEGF в патогенезе РН не вызывает сомнений. Недоношенные дети рождаются с незавершенным ангиогенезом сетчатки. Через неделю обнаруживается самый высокий уровень VEGF. В дальнейшем он постепенно снижается и в значительной степени зависит от парциального давления кислорода в крови.

Дефицит VEGF проявляется в первые недели жизни у недоношенных детей с I стадией РН. Впоследствии в неоваскулярной сетчатке начинает нарастать гипоксия. Это приводит к повышению уровня VEGF. В норме клетки сетчатки отвечают на сигналы васкуляризации формированием межклеточных соединений и способствуют нормальной васкуляризации. Однако при РН веретенообразные клетки начинают активно формировать шероховатый эндоплазматический ретикулум и выделять ангиогенные факторы, что приводит к аномальной пролиферации сосудов и пороговой стадии РН [14].

Подводя итог: ключевая роль в развитии РН, согласно современным представлениям, принадлежит дисбалансу факторов, регулирующих ретинальный ангиогенез.

### **Лечение ретинопатии недоношенных**

Первыми методами лечения РН были криокоагуляция и эписклеральное пломбирование. На данный момент эти виды лечения применяются очень редко из-за высоких рисков осложнений. Во время проведения криокоагуляции сетчатки замораживается неоваскулярная часть сетчатки, что в 50-80% случаев позволяет затормозить или полностью остановить развитие РН за счет уменьшения развития рубцовой ткани. Одним из рисков является возможное снижение сердечной деятельности и затруднение дыхания. Из-за этого требуется особый контроль за состоянием ребенка.

Раньше для лечения ретинопатии недоношенных использовались такие методы, как криокоагуляция и эписклеральное пломбирование. В настоящее время эти процедуры выполняются редко из-за высокого риска осложнений. Эффективным методом лечения отслойки сетчатки является эписклеральное круговое пломбирование. В наружной поверхности глаза в проекции отслойки сетчатки устанавливается «пломба» для создания контакта сетчатки с отслоенной областью. Высокая эффективность склерального пломбирования даже на 4-5 стадиях

подтверждена многими научными исследованиями. Успешное склеральное пломбирование значительно улучшает зрение [15].

Сейчас врачи, специализирующиеся на глазных заболеваниях, предпочитают метод лечения, который является стандартным для борьбы с активной стадией ретинопатии недоношенных и который может быть выполнен с помощью транссклерального, транспупиллярного или комбинированного доступов. Для того чтобы выполнить лазерную коагуляцию сетчатки у таких пациентов, необходима хорошая визуализация глазного дна для точной доставки лазерных коагулятов, а также быстрота выполнения этой процедуры [16].

При неэффективности склерального пломбирования, неутешительном прогнозе, отрицательной динамике развития отслойки сетчатки или при развитии пороговой или терминальной стадии РН в «пороговую» необходимо прибегнуть к другим методам лечения [15]. Витрэктомия проводится для удаления патологически измененного стекловидного тела и соединительной ткани (фиброза) на поверхности сетчатки, а также для устранения тракции и отслойки сетчатки. Однако сохранить зрение с помощью этой операции можно только при частичной отслойке сетчатки [13]. В настоящее время не существует эффективного метода лечения, позволяющего сохранить зрение у детей с полной отслойкой сетчатки [15].

#### *Ингибиторы ангиогенеза в лечении ретинопатии недоношенных*

Создание ингибиторов эндотелиального фактора роста сосудов, которым дали название анти-VEGF, являющихся причиной роста новообразованных сосудов, вынудило пересматривать подходы в лечении РН. Одним из первых препаратов данной группы стал TNP-470, первое применение которого для онкологических больных было проведено в 1992 г.

Бевацизумаб, известный под названием Авастин (2003), был первым антиангиогенным препаратом, используемым для ингибирования неоваскуляризации на сетчатке. Существует множество исследований, посвященных применению бевацизумаба, так как этот препарат является гуманизированным моноклональным антителом, ингибирующим VEGF и все его изоформы [16]. Эффективность бевацизумаба отмечается при многих ретинопатиях, связанных с активацией эндотелиального фактора роста сосудов. К таким ретинопатиям относятся диабетическая ретинопатия, неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация и неоваскулярная глаукома. Данные литературы говорят о том, что неоваскуляризация на периферии сетчатки не кончается после лечения ингибиторами ангиогенеза (бевацизумаб), а лазерная терапия ведет к неизменному поражению на периферии. Способ лечения влияет на дальнейший рефрактогенез.

По данным литературы, после лечения РН ингибиторами ангиогенеза (бевацизумаб) в сравнении с лазеркоагуляцией сетчатки не развивается миопия высокой степени (до -1,36 дптр после ангиогенной терапии и до -7,34 дптр после лазеркоагуляции). Бевацизумаб не

зарегистрирован на территории Российской Федерации для применения в офтальмологической практике [14].

Согласно данным литературы, интравитреальное введение Авастина сопоставимо по эффекту с лазеркоагуляцией аваскулярной сетчатки. При использовании ингибиторов ангиогенеза не происходит физического и механического повреждения периферической сетчатки, как при лазеркоагуляции, что во многих случаях позволяет завершиться нормальному ангиогенезу сетчатки. Однако исследователи все же с осторожностью относятся к практическому применению этого метода лечения. Необходимо изучить долгосрочные результаты и возможные побочные эффекты на развивающиеся сосудистые структуры в головном мозге и других органах [17].

Афлиберцепт представляет собой рекомбинантный гибридный гликопротеин, объединяющий VEGF-связывающую часть внеклеточного домена рецепторов VEGF-1 и VEGF-2 с Fc-доменом (кристаллизуемым фрагментом) человеческого иммуноглобулина G1 (IgG1). На сегодняшний день афлиберцепт редко используется для лечения РН у детей. Известны случаи применения афлиберцепта у детей с пограничными стадиями РН - 86% положительных результатов [15].

Проведено исследование FIREFLYE, где сравнивали эффективность ангиогенной терапии и лазеркоагуляции сетчатки для лечения активной РН. Ранибизумаб представляет собой Fab-фрагмент рекомбинантного моноклонального антитела против VEGF, который эффективно подавляет пролиферацию эндотелиальных клеток, неоваскуляризацию сетчатки и снижает проницаемость сосудов. При мониторинге ранибизумаба в стекловидном теле (ежемесячное введение) концентрация в плазме достигает максимума вскоре после введения и составляет от 0,79 до 2,9 нг/мл, минимальная концентрация от 0,07 до 0,49 нг/мл. Концентрация ранибизумаба в сыворотке крови примерно в 90 000 раз выше, чем в стекловидном теле. Было проведено множество исследований, которые рассматривали моноприменение ранибизумаба. Исследовано применение ранибизумаба в дозировке от 0,12 до 0,3 мг у пациентов с задней агрессивной формой и пороговыми стадиями. И при минимальных дозах применение ранибизумаба после одной инъекции позволило достичь регресса активных стадий РН в 73,1-75,6% из лечившихся глаз. Оставшимся 25% пациентов требовалась еще одна инъекция ранибизумаба или проведение лазерной коагуляции сетчатки. В целом, у 98,2-100% пациентов был достигнут положительный результат, включающий в себя регрессию ретинопатии и завершение васкуляризации сетчатки. Ни одного случая системных и местных осложнений не было обнаружено.

В исследовании RAINBOW сравнивались инъекции ранибизумаба с лазерной фотокоагуляцией сетчатки в эффективности и безопасности. В исследовании (2015-2017 гг.) приняли участие 87 медицинских центров в 26 странах. Были проанализированы результаты 214

детей (428 глаз), родившихся ранее 32 недель и с массой тела менее 1500 г. Сравнивалась лазеркоагуляция сетчатки с инъекциями ранибизумаба в разной дозировке (0,2 и 0,1 мг). В группе, где вводилось 0,2 мг Ранибизумаба, у 80% испытуемых полностью купировалась активность ретинопатии. Дозировка 0,1 мг была эффективна у 75% детей, а лазеркоагуляция была эффективна в 66%. Регистрировалась высокая концентрация ранибизумаба в сыворотке крови, после введения 0,2 мг ранибизумаба она составила 7,82 пкг/мл к 29-му дню после инъекции, а системный уровень VEGF не изменился в сыворотке крови в первые 15 дней. Таким образом, не было получено доказательств системного подавления VEGF и различий между тремя способами лечения. Много исследований продемонстрировали эффективность анти-VEGF-препаратов при лечении РН, превышающую частоту положительных эффектов лазерной фотокоагуляции сетчатки. При этом выявляется дальнейшее развитие структур периферических отделов сетчатки, приближенный к нормальному рефрактогенез, что позволяет исключить высокую миопию, развивающуюся после лазеркоагуляции. Исследования ранибизумаба показывают, что 0,2 мг интравитреального ранибизумаба безопасны как для структуры глаза, так и для общего развития недоношенного ребенка. Убедительные доказательные исследования показывают, что ранибизумаб на сегодняшний день является первым анти-VEGF-препаратом, одобренным и применяемым для лечения РН [14].

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что эффективного консервативного лечения РН не существует, возможно только хирургическое лечение. Одним из современных и наиболее перспективных является антиангиогенная терапия.

### **Вопросы периоперационного антибактериального сопровождения**

Основной причиной воспалительных реакций являются патогенные микроорганизмы, поэтому антибактериальная терапия необходима для предотвращения инфекционных осложнений после оперативного лечения, включая интравитреальные инъекции. Для эффективного подбора антибиотиков необходимо точно знать видовой состав конъюнктивальной микробиоты у новорожденных детей. Однако информация о естественной микробиоте конъюнктивы новорожденных детей представлена крайне ограниченно.

Из описания литературных исследований следует, что наиболее часто у новорожденных выявляются коагулазоотрицательные стафилококки (75%), *Streptococcus viridans* (8,7%), *Staphylococcus aureus* (3,8%), *Enterococcus species* (2,6%) и *Serratia spp.* (2,4%). В первые 6 недель после поступления частота встречаемости других возбудителей, кроме коагулазоотрицательного золотистого стафилококка, значительно возросла (с 6% [1-3-я недели] до 12% [4-6-я недели]), с дальнейшей тенденцией к увеличению до 15-й недели (18%) [18; 19]. В Китае провели исследование на младенцах (109 пациентов) от 1 до 4 месяцев, в конъюнктивальной полости чаще всего обнаруживались эпидермальные стафилококки и

дифтерийные палочки. Зависимости от возраста, пола, даты рождения и массы тела не было обнаружено. В Аргентине и Парагвае Eder M. исследовал микробиоту конъюнктивы у детей, родившихся естественным путем и путем кесарева сечения. В обеих группах наиболее частым возбудителем был коагулазоотрицательный золотистый стафилококк. Padmaja исследовал детей от 8 до 14 лет, которые используют мягкие контактные линзы. Основными возбудителями стали грамположительные бактерии, такие как *Staphylococcus epidermidis* (15%) и *Propriobacterium spp* (14%). Singer T.R. и соавт., выявили, что у детей в возрасте 6 месяцев в конъюнктивальной полости наиболее часто обнаруживаются *Streptococcus spp*. Weiss A. и соавт. у детей от 4 месяцев до 12 лет выявили *Streptococcus spp*. в 18,7% посевов, взятых с век, и в 2,2% - в посевах из конъюнктивальной полости.

В исследовании Зайцевой М.В. и соавт. у детей с 1 месяца до 17 лет рост конъюнктивальной микрофлоры обнаруживался в 67% случаев. При этом воспалительной реакции конъюнктивы не было обнаружено. Самым встречаемым микроорганизмом был *Staphylococcus epidermidis* (45%). Также в конъюнктивальной полости пяти пациентов была обнаружена нормальная флора кишечника и смешанная инфекция у одного пациента. У 32% исследования были стерильны. Помимо того, что *Staphylococcus epidermidis* был самым встречаемым, он имел высокую резистентность к антибактериальным препаратам. Самая высокая чувствительность из местных антибактериальных препаратов была к ципрофлоксацину, моксифлоксацину и левофлоксацину. *Staphylococcus aureus* был более чувствителен к антибактериальным препаратам. Он был устойчив только к рокситромицину, оксациллину, ампициллину и тобрамицину.

Периоперационная подготовка обширно описана только у взрослых пациентов [20; 21]. В основном предпочтение отдают антибиотикам фторхинолонового ряда разных поколений [22-24].

В Новосибирске для изучения безопасности и терапевтической эффективности капель Азитромицина у детей до одного года с бактериальными конъюнктивитами были проведены бактериальные посева. Результаты показали, что наиболее частыми возбудителями инфекций были *Staphylococcus aureus* (38,3%), *Staphylococcus putrefaction* (26,3%), *Staphylococcus epidermidis* (16,4%), *Acinetobacter* (10,9%) и смешанные инфекции (8,1%). Микрофлора была наиболее устойчива к фузидиновой кислоте, ципрофлоксацину и офлоксацину и наименее устойчива к азитромицину и левофлоксацину [25].

Другие авторы, проводившие исследования резистентности микрофлоры у детей, среди выделенной микрофлоры наиболее устойчивым к антибиотикам обнаружили *Staphylococcus epidermidis*. Наибольшей устойчивостью *Staphylococcus epidermidis* обладал к ампициллину (70,2%). Он также был устойчив к рокситромицину (55,1%), азитромицину (38,9%) и

левомицетину (48,5%). *Staphylococcus epidermidis* показал и хорошую чувствительность к цефотаксиму (100%), цефуроксиму (98,1%), цефазолину (96,2%), оксациллину (90,2%), левофлоксацину (90,9%) и ципрофлоксацину (88,2%). Следует отметить, что среди антибиотиков, используемых в качестве глазных капель, наибольшей чувствительностью обладали ципрофлоксацин и левофлоксацин. Чувствительность *Staphylococcus aureus* к антимикробным препаратам была значительно выше. Согласно полученным данным, *Staphylococcus aureus* был устойчив к ампициллину (62,5%), рокситромицину (8,3%), оксациллину (4,2%) и левомицетину (16,7%). При оценке чувствительности всей микрофлоры, выделенной как от здоровых, так и от больных детей, она оказалась высокоустойчивой к ампициллину (67,3%), рокситромицину (42,1%), линкомицину (27,1%) и левомицетину (28,3%). Наиболее чувствительны они были к ципрофлоксацину (90,6%) и левофлоксацину (92,9%).

Наличие у здоровых детей микрофлоры в конъюнктивальной полости может представлять потенциальную угрозу инфекционных осложнений, связанных с внутриглазными операциями, микротравмами роговицы или конъюнктивы, инородными телами. Кроме того, такая микрофлора может быть источником смешанной инфекции при воспалительных заболеваниях роговицы и конъюнктивы, вызванных бактериальной, вирусной и хламидийной инфекциями. Согласно результатам исследования Т.Н. Воронцовой и М.В. Михайловой (2010-2018), у детей даже при отсутствии клинических признаков воспаления переднего отрезка глаза в 72,1% случаев в конъюнктивальной полости обнаруживаются *Staphylococcus epidermidis* (44,3%), *Staphylococcus aureus* (12,8%) и *Streptococcus* (5,7%), *Enterobacter* (2,9%), споры (2,9%), дифтерийная палочка (2,9%) и *Serratia* (1,4%). Только у 27,1% здоровых детей культуры были стерильными. Серьезной проблемой является продолжающийся рост резистентности гнилостной и патогенной микрофлоры к широко используемым в настоящее время антимикробным препаратам. Фторхинолоны, такие как моксифлоксацин, ципрофлоксацин и левофлоксацин, имеют самую высокую чувствительность к «общей» конъюнктивальной флоре у здоровых детей [20; 26]. Применяемый в офтальмологии 0,5% раствора моксифлоксацина инстилляционно также является эффективным и безопасным средством профилактики инфекционных осложнений в периоперационном периоде. По данным литературы, он значительно снижает частоту обнаружения микрофлоры в конъюнктивальном мешке [27-29].

В последние годы наиболее распространенной антибиотикотерапией является схема с использованием 0,5% раствора левофлоксацина. Этот препарат был одобрен Европейским обществом катарактальных и рефракционных хирургов (ESCRS, European Society of Cataract and Refractive Surgeons) в 2007 году для профилактики инфекционных осложнений внутриглазной хирургии, а также, согласно Консенсусу Экспертного совета по заболеваниям сетчатки и зрительного нерва Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-

офтальмологов», он является рекомендуемым препаратом для периоперационного сопровождения интравитреальных инъекций у взрослых [20].

В ходе анализа выявлено, что основными представителями микрофлоры конъюнктивы у детей являются микроорганизмы рода стафилококков, имеющие высокую чувствительность к антибактериальным препаратам фторхинолонового ряда.

### **Заключение**

Ретинопатия недоношенных является наиболее распространенной причиной слепоты и слабовидения у детей в неонатальной офтальмологии. Эта патология возникает из-за нарушений в нормальном развитии сосудистой сети периферии сетчатки, регулируемой факторами роста эндотелия сосудов (VEGF).

Анти-VEGF препараты показали высокую клиническую эффективность и безопасность по сравнению с ранее использованными методами лечения. Однако интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза является инвазивной процедурой и требует антибактериального сопровождения в периоперационном периоде.

На данный момент не существует единого стандарта периоперационного антибактериального сопровождения у недоношенных новорожденных в офтальмологических операциях, и нерациональное применение местных антибиотиков, особенно фторхинолонов, может увеличить количество мультирезистентных штаммов микроорганизмов. Поэтому, для разработки эффективной схемы периоперационного антибактериального сопровождения, необходимо изучение видового состава, фено- и генотипа резистентности конъюнктивальной микробиоты недоношенных новорожденных.

### **Список литературы**

1. Симаходский А.С., Горелик Ю.В., Горелик К.Д., Иванов С.Л., Лукашова Ю.В. Смертность детей, родившихся на ранних сроках гестации - непреодолимый барьер или резерв снижения младенческой смертности? // Вопросы современной педиатрии. 2020. №5. С.340-345.
2. Малюжинская Н.В., Петрова И.В., Большакова О.В. Ретинопатия недоношенных, факторы риска // Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2017. №3 (18). С. 53-56.
3. Шах Параг К., Прабху В., Карандикар С.С., Раньян Р., Нарендран В., Калпана Н. Ретинопатия недоношенных: прошлое, настоящее и будущее // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. 2017. №2(16). С. 20-33.

4. Катаргина Л.А. Ретинопатия недоношенных, современное состояние проблемы и задачи организации офтальмологической помощи недоношенным детям в РФ // Российская педиатрическая офтальмология. 2012. №1. С. 5-7.
5. Катаргина Л. А. Современные взгляды на проблему ретинопатии недоношенных // Вестник офтальмологии. 2014. №130 (6). С. 4-12.
6. Quinn GE. Retinopathy of prematurity blindness worldwide: phenotypes in the third epidemic // Eye and Brain. 2016. Vol. 8. P. 6-31.
7. Moshfeghi D. Systemic solutions in ROP // Am. J. Ophthalmol. 2018. Vol. 193. P. 8-14.
8. Gilbert C. Retinopathy of prematurity as cause of blindness worldwide and babies at risk // III World Retinopathy of prematurity Congress: abstract Book. Shanghai. 2012. P. 36.
9. Сайдашева Эльвира Ирековна, Горелик Ю. В., Буяновская С. В., Ковшов Ф. В. Ретинопатия недоношенных: особенности течения и результаты лечения у детей со сроком гестации менее 27 недель // Российская педиатрическая офтальмология. 2015. №2. С. 28-32.
10. Раджабова А.Б., Карим-Заде Х.Д. Диагностика, лечение и профилактика ретинопатии недоношенных. Наука молодых – Eruditio Juvenium. 2014. №1. С. 114-123.
11. Климкин А.С., Медведева М.В. Современный взгляд на проблему ретинопатии недоношенных // Вестник РАМН. 2014. №3-4. С. 36-43.
12. Леванова О.Г., Егорчев Д.А. Анализ факторов риска развития ретинопатии у недоношенных в отделениях второго этапа выхаживания Кировского областного клинического перинатального центра // Вятский медицинский вестник. 2019. №1. С. 13-16.
13. Di Renzo, G. C., Cabero Roura, L., Facchinetti, F., Helmer, H., Hubinont, C., Jacobsson, B., Jørgensen, J. S., Lamont, R. F., Mikhailov, A., Papantoniou, N., Radzinsky, V., Shennan, A., Ville, Y., Wielgos, M., & Visser, G. H. A002E Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine // J Matern Fetal Neonatal Med. 2017. Vol. 30. Is.17. P.2011-2030.
14. Жукова О.В., Мальцева И.А., Золотарев А.В. Возможности применения ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов при лечении детей с ретинопатией недоношенных // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2020. №4. С. 216-219.
15. Рыбакова О.В. Проблемы и перспективы лечения детей с ретинопатией недоношенных. Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. 2017. №2. С. 126-129.
16. Садовникова Н.Н., Присич Н.В., Бржеский В.В. Лазеркоагуляция сетчатки в активный период ретинопатии недоношенных под визуальным контролем ретинальной камеры // Педиатр. 2017. №8. С. 36-43.

17. Катаргина Л.А. Ретинопатия недоношенных, современное состояние проблемы и задачи организации офтальмологической помощи недоношенным детям в РФ // Российская педиатрическая офтальмология. 2012. №1. С. 5-7.
18. Raskind CH, Sabo BE, Callan DA, Farrel PA, Dembry LM, Gallagher PG. Conjunctival colonization of infants hospitalized in a neonatal intensive care unit: a longitudinal analysis // Infect Control Hosp Epidemiol. 2004. Vol.25. Is.3. P. 216-220.
19. Cavuoto KM, Banerjee S, Miller D, Galor A. Composition and Comparison of the Ocular Surface Microbiome in Infants and Older Children // Translational Vision Science & Technology. 2018. Vol.7. Is.6. P. 16.
20. Зайцева Мария Витальевна, Бржеский В.В., Малышева М.О., Баранова Т.В., Смольянинова Т.В. Возможности инстилляций раствора моксифлоксацина 0,5% в периоперационной подготовке у детей. Российская педиатрическая офтальмология. 2018. №1. С. 14-20.
21. Bucci FA. An in vivo study comparing the ocular absorption of levofloxacin and ciprofloxacin prior to phacoemulsification // Am. J. Ophthal. 2004. Vol. 137. P. 308-312.
22. Inoue Y. Multicentre study of levofloxacin pre-operative use in Japan // Eurotimes. Supplement. 2006. Vol.11. P. 5-6.
23. Mico de Kaspar H, Kreutzer TC, Aguirre-Romo I, et al. A prospective randomized study to determine the efficacy of preoperative topical levofloxacin in reducing conjunctival bacterial flora // Am. J. Ophthalmol. 2008. Vol.145. P. 136-42.
24. Uusitalo R. The prophylaxis of endophthalmitis in cataract surgery with levofloxacin // XI congress ophthalmologists of Ukraine abstracts. Odessa, Ukraine. 2006. P. 141
25. Гусаревич О.Г., Александрова С.Е. Безопасность и эффективность глазных капель «Азидроп» при лечении бактериальных конъюнктивитов у новорождённых детей // Офтальмологические ведомости. 2015. №3. С. 83-85.
26. Бржеский В.В., Прозорная Л.П., Ефимова Е.Л., Бржеская И.В. Новые возможности антибактериальной терапии в детской и взрослой офтальмологии // Офтальмология. 2019. №16(1). С. 56-62.
27. Воронцова Т.Н., Бржеский В.В., Ефимова Е.Л., Прозорная Л.П., Михайлова М.В. Микрофлора конъюнктивальной полости и её чувствительность к антибактериальным препаратам у детей в норме и при некоторых воспалительных заболеваниях глаз // Офтальмологические ведомости. 2010. №3(2). С 61-65.
28. Воронцова Т.Н., Михайлова М.В., Бржеский В.В. Чувствительность и резистентность к антибактериальным препаратам микрофлоры конъюнктивальной полости у детей // Офтальмология. 2012. №9(1). С. 83-91.

29. Бржеский ВВ. Современные возможности профилактики и лечения воспалительных заболеваний глаз инфекционной природы у детей // Офтальмологические ведомости. 2019. №4. С. 53-61.