

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
«МЕЖОТРАСЛЕВОЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС
«МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА» ИМЕНИ АКАДЕМИКА С.Н. ФЕДОРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ФРОЛЫЧЕВ ИВАН АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭТАПНОГО ЛЕЧЕНИЯ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ЭНДОФТАЛЬМИТОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ
ПЕРФТОРОРГАНИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ С РАСТВОРАМИ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

14.01.07 – глазные болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Поздеева Надежда Александровна

Научный консультант:

кандидат медицинских наук

Околов Игорь Николаевич

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Эндофтальмит	14
1.1.1 Классификация	14
1.1.2 Частота развития острого послеоперационного эндофтальмита ...	16
1.1.3 Этиология и патогенез.....	17
1.1.4 Снижение факторов риска и профилактика	19
1.1.5 Клиника и диагностика.....	22
1.1.6 Лечение.....	24
1.2 Применение ПФОС	29
1.2.1 ПФОС в биологии и медицине	29
1.2.2 ПФОС в офтальмологии.....	31
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	34
2.1 Дизайн исследования	34
2.2 Экспериментальное исследование влияния ПФОС с растворами АБ препаратов на рост и размножение наиболее вероятного возбудителя послеоперационного эндофтальмита (<i>S. epidermidis</i>) <i>in vitro</i>	37
2.3 Сравнительный анализ различных методов оперативного вмешательства, используемых в лечении эндофтальмитов, методика эксперимента <i>in vivo</i> на интактных глазах.....	40
2.3.1 Техника выполнения операций (интравитреальное введение АБ препаратов, витрэктомия).....	42
2.4 Оценка эффективности и безопасности витрэктомии с тампонадой витреальной полости ПФОС с растворами АБ препаратов в течение 14 суток в лечении стафилококкового послеоперационного эндофтальмита, методика эксперимента <i>in vivo</i> ..	43
2.4.1 Создание экспериментальной модели Гр. «+» эндофтальмита.....	45
2.4.2 Техника выполнения операций (хирургическое лечение стафилококкового эндофтальмита).....	48

2.5 Оценка эффективности и безопасности витрэктомии с тампонадой витреальной полости ПФОС с растворами АБ препаратов в течение 14 суток в лечении послеоперационного эндофтальмита, вызванного кишечной палочкой, методика эксперимента <i>in vivo</i>	49
2.5.1 Создание экспериментальной модели Гр. «-» эндофтальмита.....	50
2.5.2 Техника выполнения операций (хирургическое лечение эндофтальмита, вызванного кишечной палочкой)	52
2.6 Методы инструментальных исследований глаз кроликов.....	53
2.7 Методика морфологического исследования сетчатки энуклеированных глаз кроликов	56
2.8 Статистический анализ результатов исследования	56
ГЛАВА 3 ИССЛЕДОВАНИЕ СМЕСИ ПФОС С РАСТВОРАМИ АБ И РАЗРАБОТКА ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ ЕЕ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЭНДОФТАЛЬМИТА.....	58
3.1 Результаты исследования влияния смеси ПФОС с растворами АБ препаратов на рост микроорганизмов <i>in vitro</i>	58
3.1.1 Качественный анализ роста колоний <i>S. epidermidis</i>	58
3.1.2 Количественный анализ роста колоний <i>S. epidermidis</i>	62
3.2 Разработка алгоритма проведения микробиологического и бактериологического исследования материала из передней камеры и полости СТ ..	64
3.3 Разработка поэтапного хирургического лечения послеоперационного эндофтальмита	67
ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ IN VIVO.....	71
4.1 Результаты инструментальных исследований кроликов до операции (контрольная группа во всех экспериментах на кроликах <i>in vivo</i>).....	71
4.2 Сравнительный анализ различных методов оперативного вмешательства, используемых в лечении эндофтальмитов, в эксперименте <i>in vivo</i> на интактных глазах.....	72

4.2.1 Результаты инструментальных исследований	72
4.2.1.1 Лазерная тиндалеметрия	73
4.2.1.2 Оптическая когерентная томография.....	75
4.2.1.3 Электроретинография.....	76
4.2.2 Результаты морфологического исследования сетчатки.....	80
4.3 Оценка эффективности и безопасности разработанного метода в лечении эндофтальмита, вызванного Гр. «+» микрофлорой на примере <i>S. epidermidis</i> и Гр. «-» микрофлорой на примере <i>E. coli</i>	83
4.3.1 Оценка эффективности и безопасности витрэктомии с тампонадой витреальной полости ПФОС с растворами АБ препаратов в течение 14 суток в лечении стафилококкового послеоперационного эндофтальмита в эксперименте <i>in vivo</i>	83
4.3.1.1 Результаты бактериологических исследований.....	83
4.3.1.2 Результаты инструментальных исследований	85
4.3.1.3 Результаты морфологического исследования сетчатки.....	100
4.3.1.4 Корреляционный анализ.....	103
4.3.2 Оценка эффективности и безопасности витрэктомии с тампонадой витреальной полости ПФОС с растворами АБ препаратов в течение 14 суток в лечении послеоперационного эндофтальмита, вызванного кишечной палочкой, в эксперименте <i>in vivo</i>	104
4.3.2.1 Результаты бактериологических исследований.....	105
4.3.2.2. Результаты инструментальных исследований	106
4.3.2.3 Результаты морфологического исследования сетчатки.....	113
4.3.3 Разработка классификации степени тяжести послеоперационного эндофтальмита.....	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	117
ВЫВОДЫ.....	141
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	143
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	146
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	147

ВВЕДЕНИЕ

Эндофтальмит – гнойное воспаление внутренних оболочек глазного яблока, развивающееся в результате попадания внутрь глаза бактерий, грибков, или сравнительно редко, паразитов (Астахов С.Ю., 2008). Эндофтальмиты возникают вследствие попадания инфекции внутрь глаза извне (экзогенные), после травм (посттравматические) и хирургических вмешательств (послеоперационные), реже – вследствие воспалений роговицы или с током крови из экстраокулярного очага (эндогенные).

Частота эндофтальмитов после антиглаукомных операций, по данным S. Zahid (США, 2013), составила 1,1%, Т. Yamamoto (Япония, 2013) – 0,108, J. Collignon-Brach (Франция, 1996) – 0,06–0,2%. По данным R. Jager (2004), который проанализировал около 15000 интравитреальных инъекций различных анти-VEGF препаратов, распространенность эндофтальмита составила 0,2%. По данным С.С. Chan (США, 2012), частота эндофтальмитов после имплантации Бостонского протеза составила 2,4%, R. Lee (США, 2017) – 6,3, A. Gibbons (США, 2018) – 13 %. По данным исследования М. Lundstrom (Швеция, 2007), частота эндофтальмитов после катарактальной хирургии без применения интракамерального введения антибиотиков составила 0,35, с применением – 0,048%; в исследовании ESCRS (9 стран Европы, 2007) указанные показатели соответствовали 0,35 и 0,05%; по данным G. Barreau (Франция, 2012) – 1,238 и 0,044%; J. Van der Merwe (Южная Африка, 2012) – 0,55 и 0,08%; N.H. Shorstein (США, 2013) – 0,31 и 0,14%; М.С. Garcia-Saenz (Испания, 2010) – 0,59 и 0,043%; G. Rodriguez-Caravaca (Испания, 2013) – 0,59 и 0,039%; E. Friling (Швеция, 2013) – 0,39 и 0,027% соответственно.

Несмотря на меры профилактики, полностью предотвратить развитие послеоперационного эндофтальмита невозможно. Интракамеральное введение антибиотиков является одним из способов профилактики, значительно

снижающим вероятность развития эндофтальмита (в 7–28 раз) (Barry P., 2013). Однако в настоящее время данный метод в Российской Федерации не применяется в связи с отсутствием регистрации антибактериальных (АБ) препаратов, которые можно было бы вводить интракамерально. Частота эндофтальмитов в нашей стране после катарактальной хирургии остается достаточно высокой и составляет около 0,1–0,3% (Астахов С.Ю., 2008; Складчикова Н.Ю., 2010, 2011; Егоров В.В., 2012; Азнабаев М.Т., 2015; Канюков В.Н., 2015, 2016; Казайкин В.Н., 2015, 2016, 2017; Попова Е.В., 2017).

Послеоперационный эндофтальмит является неотложным состоянием офтальмохирургии, требующим безотлагательного хирургического лечения. Перед хирургическим лечением эндофтальмита обязательно выполняют забор материала для бактериологического анализа (Barry P., 2007, 2013; Астахов С.Ю., 2008; Вохмяков А.В., 2008; Азнабаев М.Т., 2015; Казайкин В.Н., 2017). Общемировые данные верификации возбудителя данного осложнения составляют: в передней камере 30–40%, в полости стекловидного тела 60–70% (Barry P., 2007, 2013). По данным Чебоксарского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» до 2016 года только в 45% случаев эндофтальмитов идентифицирован возбудитель заболевания.

В лечении применяют два основных подхода. Первый – это интравитреальное введение антибиотиков. Второй – это витрэктомия с интравитреальным введением АБ препаратов (Федоров С.Н., 1984; Barry P., 2007, 2013; Астахов С.Ю., 2008; Вохмяков А.В., 2008; Егоров В.В., 2012; Азнабаев М.Т., 2015; Казайкин В.Н., 2015–2018). Нерешенной задачей в лечении эндофтальмитов остается выбор тактики лечения: когда можно ограничиться интравитреальным введением АБ препаратов, а когда без витрэктомии не обойтись.

Наиболее распространенными АБ препаратами выбора являются ванкомицин 1 мг в 0,1 мл физиологического раствора (подавляет рост преимущественно грамположительных бактерий (Гр. «+»)) в комбинации с цефтазидимом 2–2,25 мг в 0,1 мл физиологического раствора (подавляет рост

преимущественно грамотрицательных бактерий (Гр. «-») (Barry P., 2007, 2013; Вохмяков А.В., 2008; Астахов С.Ю., 2008; Егоров В.В., 2012; Азнабаев М.Т., 2015; Казайкин В.Н., 2015, 2016). Данное сочетание АБ препаратов наиболее полно перекрывает спектр возможных возбудителей эндофтальмитов и при эмпирическом лечении является универсальным, однако не учитывает индивидуальные особенности глазного яблока пациента. В 1990 г. D.F. Martin и L.A. Ficker с соавторами в эксперименте на кроликах продемонстрировали, что при интравитреальном введении цефазолина в глаза с авитрией скорость выведения антибиотика почти в 2 раза быстрее, чем в глазах с наличием стекловидного тела (СТ). Также имеются современные литературные данные, свидетельствующие, что используемая стандартная концентрация ванкомицина 1 мг в 0,1 мл физиологического раствора без учета индивидуальных размеров глазного яблока недостаточна для лечения эндофтальмитов в миопических глазах (Казайкин В.Н., 2016, 2018). Для решения данной проблемы разработана методика расчета индивидуальной дозы АБ препаратов в зависимости от объема витреальной полости (Казайкин В. Н., Пономарев В. О., 2016). Однако такой подход является трудоемким и не всегда выполнимым, так как требует специального оборудования для проведения спектрофотометрии.

Предложены различные модифицированные способы создания бактерицидного и бактериостатического эффекта без применения антибиотиков в полости СТ при выполнении витрэктомии. Рекомендовано использование во время хирургического вмешательства в качестве ирригационного раствора озонированного физиологического раствора, тампонирование витреальной полости озонированным ПФОС (Белый Ю.А. с соавт., 2004), использование краткосрочной на (7–10 дней) тампонады витреальной полости нестойкой эмульсией электролизного водного раствора гипохлорита натрия и ПФОС (Белый Ю.А. с соавт., 2004), фотодинамическая терапия (Плахотный М.А., 2011). Недостатком данных способов является не всегда достаточное

бактерицидное действие в очаге воспаления и отсутствие основополагающего в лечении любого инфекционного процесса – АБ препарата.

В связи с риском рецидива воспаления в лечении послеоперационного эндофтальмита применяют различные варианты тампонирующих витреальную полость веществ: СМ, ПФОС (Chong L.P., 1986; Быков В.П., 1998, 2011; Худяков А.Ю., 2002; Aras S., 2002; Егорова Э.В. с соавт., 2002; Белый Ю.А. с соавт., 2004; Yan H., 2008; Camargo R., 2009; Taban M.D., 2005). Также предложено проведение тампонады витреальной полости СМ с совместным введением АБ препаратов (Eng K.T., 2004; Goel N., 2015; Thomas V.I., 2015). Существенным недостатком данного метода является смещение пузырька раствора с антибиотиком вниз при тампонаде «легким» СМ. Это может приводить к локальному повышению концентрации АБ препарата с риском токсического повреждения нижних отделов сетчатки. Для снижения риска токсического действия некоторые авторы предлагают брать $\frac{1}{2}$ рекомендуемой терапевтической дозировки, некоторые – $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{10}$ (Barry P., 2013; Da M., 2016). Однако расчеты являются эмпирическими и снижение дозировки АБ препаратов может приводить к недостаточной концентрации для достижения бактерицидного действия (Казайкин В.Н., 2016). Ограниченное количество исследований по применению ПФОС в лечении эндофтальмитов связано с теориями его токсического влияния на структуры глаза (Hammer M.E., 1988; Reuman G.A., 1991; Berglin L., 1993; Лыскин П.В., 2014). Большинство данных исследований проведено в 90-е гг. Современные представления о ПФОС предполагают безопасную тампонаду витреальной полости до 14 суток (Каштан О.В., 1995; Макаров К.Н., 1999; Куликов А.Н. 2005, 2018; Жмурик Д.В. 2012, 2014; Захаров В.Д., 2019; Каземирова Е.Г., 2019). Ранее исследований комбинированного использования АБ препаратов (1 мг ванкомицина и 2,25 мг цефтазидима) с ПФОС не проводилось.

Несмотря на множество предложенных подходов к лечению послеоперационного эндофтальмита, функциональные исходы остаются

неутешительными. Клинически значимого улучшения зрительных функций с остаточной остротой зрения выше 0,3 удается достичь, по данным разных авторов, в 33–67% (Rejdak R., 2016; Jeong S.H., 2017; Zghal I., 2017; Yosraiboon Y., 2018; Bhende M., 2018; Blom K., 2019; Но I.V., 2019; Torabi H., 2019). Сохранить глазное яблоко удается в 90–92,3% случаев (Казайкин В.Н., 2015; Ибрагимзаде Г.Т., 2017).

Таким образом, к лечению послеоперационных эндофтальмитов все еще нет единого подхода. Не решены вопросы алгоритма забора материала и бактериологического исследования, а также выбор тактики хирургического лечения и использование тампонирующих витреальную полость веществ. Поиску ответов на нерешенные вопросы и разработке алгоритма лечения, улучшающего прогноз сохранения зрительных функций у пациентов, перенесших послеоперационный эндофтальмит, посвящена данная работа.

Цель исследования

Доклиническая разработка метода раннего поэтапного этиопатогенетически обоснованного хирургического лечения послеоперационного эндофтальмита с временной тампонадой витреальной полости перфторорганическим соединением с растворами антибактериальных препаратов и оценка его безопасности и эффективности.

Для достижения поставленной цели были определены следующие **задачи:**

1. В эксперименте *in vitro* изучить совместную антибактериальную активность ПФОС с растворами АБ препаратов.

2. Унифицировать алгоритм проведения забора биологического материала – содержимого передней камеры глаза и полости СТ – и его бактериологического исследования.

3. Разработать этапы метода раннего этиопатогенетически обоснованного хирургического лечения послеоперационного эндофтальмита с

временной тампонадой витреальной полости ПФОС соединением с растворами АБ препаратов.

4. В эксперименте *in vivo* провести анализ структурно-функциональных изменений сетчатки глаз кроликов при использовании разработанного метода в сравнении с традиционными способами хирургического лечения эндофтальмита.

5. В эксперименте *in vivo* оценить эффективность и безопасность разработанного метода лечения эндофтальмита, вызванного Гр. «+» и Гр. «-» микроорганизмами на примере *Staphylococcus epidermidis* и *Escherichia coli*, и определить показания к нему.

Научная новизна

1. В эксперименте *in vitro* установлено, что комбинация ПФОС с 1 мг ванкомицина в 0,1 мл физиологического раствора и 2,25 мг цефтазидима в 0,1 мл физиологического раствора обладает бактерицидным действием в отношении *S. epidermidis* с концентрацией клеточной взвеси, более чем в 10000 раз превышающей минимально необходимую для развития эндофтальмита.

2. Разработанный метод раннего поэтапного хирургического лечения послеоперационного эндофтальмита с временной тампонадой витреальной полости ПФОС с растворами АБ препаратов позволяет интраоперационно экстренно создать условия для подавления воспаления внутри глаза и в процессе дальнейшего лечения выбрать этиопатогенетически обоснованный АБ препарат.

3. В эксперименте *in vivo* определено, что после витрэктомии с тампонадой витреальной полости ПФОС (до 14 суток) с добавлением интравитреально комбинации АБ препаратов в терапевтической дозировке возникающие структурно-функциональные изменения в сетчатке не отличаются от таковых после витрэктомии с интравитреальным введением комбинации АБ препаратов или витрэктомии с тампонадой СМ.

4. В эксперименте *in vivo* показано, что после витрэктомии с тампонадой витреальной полости ПФОС с добавлением интравитреально АБ препаратов в

терапевтической дозировке воспалительная реакция глаза снижается быстрее, чем после изолированного интравитреального введения антибиотиков при Гр. «+» ($p=0,0042$) и Гр. «-» ($p=0,0167$) эндофтальмите или комбинации витрэктомии с интравитреальным введением антибиотиков в терапевтической дозировке при Гр. «+» ($p=0,024$) и Гр. «-» ($p=0,018$) эндофтальмите.

Практическая значимость

1. Унифицирован алгоритм забора биологического материала – содержимого передней камеры глаза и полости СТ, – позволяющий минимизировать время для идентификации и определения чувствительности к АБ препаратам основных возбудителей эндофтальмита.

2. Разработана классификация послеоперационных эндофтальмитов в зависимости от степени воспалительной реакции, определяющая алгоритм выбора тактики лечения.

3. В эксперименте *in vivo* показано, что в случае тяжелого эндофтальмита (согласно разработанной классификации) интравитреальное введение АБ препаратов как изолированный способ лечения неэффективен для подавления интраокулярного воспаления.

Основные положения, выносимые на защиту

Разработанный метод раннего поэтапного хирургического лечения послеоперационного эндофтальмита, заключающийся на первом этапе в экстренной витрэктомии с тампонадой витреальной полости ПФОС с одномоментным интравитреальным введением 1 мг ванкомицина в 0,1 мл физиологического раствора и 2,25 мг цефтазидима в 0,1 мл физиологического раствора и возможностью их дополнительного интравитреального введения на 2–3-е сутки на основании результатов бактериологического исследования содержимого витреальной полости, на втором этапе – в удалении ПФОС и

остатков эпиретинально расположенного экссудата на 14-е сутки, в условиях восстановления прозрачности оптических сред, позволяет проводить его вне зависимости от индивидуальных размеров глазного яблока и вида ранее выполненных операций, а также является эффективным и безопасным.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конференциях «Пролиферативный синдром в офтальмологии» (Москва, 2016), XV–XVII Всероссийских научно-практических конференциях «Современные технологии витреоретинальной патологии» (Сочи, 2017; Санкт-Петербург, 2018; Сочи, 2019), научно-практической конференции «Восток – Запад» (Уфа, 2017), IV Российско-Китайской конференции по медицинской микробиологии, иммунологии и сопутствующим заболеваниям (Санкт-Петербург, 2017), на научно-клинических конференциях ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» (Москва, 2017, 2018), Всероссийской научно-практической конференции «Новые технологии в офтальмологии» (Казань, 2018), VIII Евро-Азиатской конференции по офтальмологии (Екатеринбург, 2018), XIII Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2018), 19-м Всероссийском конгрессе с международным участием «Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии» (Москва, 2018), «Пироговском офтальмологическом форуме» (Москва, 2018), круглом столе «Медикаментозное сопровождение в офтальмохирургии» (Чебоксары, 2019), региональной конференции «Новые технологии в офтальмологии» (Чебоксары, 2019).

Публикации

По теме диссертации опубликована 21 печатная работа, из них 8 – в научных журналах, рецензируемых ВАК РФ. Выпущено одно учебное

пособие под грифом УМО РАЕ. Получено 2 патента РФ на изобретение, имеется 1 решение о выдаче патента.

Реализация результатов работы

Результаты проведенных исследований внедрены в клиническую практику Чебоксарского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России, используются при обучении на курсах тематического усовершенствования последипломного образования ГАУ ЧР ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашской Республики и Чебоксарского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 170 листах компьютерного текста и состоит из 4 глав, включающих обзор литературы, материал и методы, 2 главы собственных исследований, а также содержит общее заключение, выводы и практические рекомендации. Работа иллюстрирована 48 рисунками, 26 таблицами. Библиографический указатель содержит 196 источников, из них 91 – работы отечественных и 105 – зарубежных авторов.

Бактериологическое экспериментальное исследование выполнялось совместно с бактериологической лабораторией БУ «ГКБ № 1» Минздрава Чувашской Республики под руководством заведующего бактериологической лабораторией Колбовской Любови Витальевны.

Морфологическое исследование сетчатки выполнялось в БУ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы» Минздрава Чувашской Республики под руководством заместителя начальника бюро к.м.н. Сергеева Александра Владиславовича.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эндофтальмит

Эндофтальмит (от греч. endo – внутри и ophthalmos – глаз) – это гнойное воспалительное заболевание внутренних оболочек глаза [11].

Данное заболевание возникает вследствие контаминации бактериями или грибами во время травмы, интраоперационно или в раннем послеоперационном периоде, в редких случаях – из-за распространения инфекции из эндогенных источников [4; 5; 10; 11; 13; 80–83; 95–102; 180; 191–196].

1.1.1 Классификация

Эндофтальмит подразделяют на острый послеоперационный, хронический послеоперационный, посттравматический, эндогенный [11; 33–34].

Наиболее полную классификацию эндофтальмитов предложил А.М. Южаков в 1983 г. [34; 91]. Она разработана для посттравматических эндофтальмитов, но используется в клинической практике и для послеоперационных, и для эндогенных.

Согласно классификации выделяют:

1. Очаговый эндофтальмит (абсцесс СТ), стадии 1–2.
2. Диффузный эндофтальмит, стадии 1–4.
3. Смешанная форма, стадии 1–4.
4. Панофтальмит.

Панофтальмит – это последняя стадия эндофтальмита, характеризующаяся гнойным расплавлением оболочек глаза и выраженной болевой симптоматикой. При вовлечении орбитальной клетчатки в воспалительный процесс нарушается подвижность глазного яблока, развивается

экзофтальм. Течение, как правило, бурно прогрессирующее, агрессивное, заканчивается гибелью глаза [5; 10; 11; 36; 39; 48; 50; 53; 55; 57; 83; 85; 105; 106; 144; 148; 168; 183; 193].

Послеоперационный эндофтальмит классифицируется как острый при возникновении симптомов заболевания в период до 2 недель после выполненной операции [11; 16; 18; 23–25; 31; 38; 39; 95–102; 140–142; 156; 157; 172–177; 180; 182–188], в редких случаях – до 6 недель [98]. Учитывая патогенез заболевания, время, необходимое для миграции патогенов в заднюю камеру глаза и накопления там медиаторов воспаления, составляет не менее 2 суток [11; 98].

При возникновении интраокулярного воспаления на 1–2-е сутки после операции правильнее классифицировать заболевание как экссудативно-воспалительную реакцию глаза (ЭВР) [2; 17; 68; 87; 88]. Отличительной особенностью ЭВР глаза от эндофтальмита является асептический характер воспаления [2; 17; 68; 87; 88]. В 1990 г. для обозначения данного типа послеоперационного воспаления использовали термин «псевдо-фако-анафилактический» эндофтальмит, с 1992 г. – «токсический синдром переднего сегмента глаза» [17]. В настоящее время в России чаще используется термин ЭВР глаза, за рубежом – токсический синдром переднего сегмента (TASS-синдром, Toxic Anterior Segment Syndrome) [2; 17; 87; 88; 107; 143].

В 1992 г. С.Н. Федоровым совместно с Э.В. Егоровой предложена классификация ЭВР глаза (Таблица 1).

Таблица 1 – Классификация ЭВР глаза по Федорову С.Н., Егоровой Э.В. (1992)

Степень реакции	Передняя камера	Роговица	СТ	Характер воспаления
1	Единичная точечная взвесь клеток	Единичные складки десцеметовой оболочки	-	Ирит
2	Точечная взвесь клеток	Отек роговицы и десцеметит по ходу операционной раны	Помутнение	Ирит

Окончание Таблицы 1 – Классификация ЭВР глаза по Федорову С.Н., Егоровой Э.В. (1992)

Степень реакции	Передняя камера	Роговица	СТ	Характер воспаления
3	Густая взвесь, рыхлый экссудат в области зрачка и на поверхности ИОЛ	Тотальный отек роговицы и десцеметит	Помутнение	Иридоциклит
4	Выраженная экссудация	Тотальный отек роговицы и десцеметит	Экссудация	Септический эндофтальмит

1.1.2 Частота развития острого послеоперационного эндофтальмита

По данным исследования ESCRS, частота послеоперационного эндофтальмита после экстракции катаракты без применения интракамерального введения цефуроксима составляет 0,35%, с применением – 0,05% [95–99]. В США данные показатели составляют без применения интракамерального введения цефуроксима – 0,31%, с применением – 0,014% [177], в Китае без применения интракамерального введения цефуроксима – 0,06% [174]. Частота эндофтальмитов после микроинвазивной витрэктомии 23 и 25G в Швеции – 0,14% [119], в Индии – 0,052% [124], после антиглаукомных операций он встречается в королевстве Саудовская Аравия в 0,00074–0,00197% случаев [93], в США – в 1,1 [194], во Франции – в 0,06–0,2% случаев [104].

В результате анализа количества осложнений около 15000 различных инъекций анти-VEGF препаратов было выявлено, что вероятность развития послеоперационного эндофтальмита составляет 0,2% [147], после имплантации Бостонского протеза (США) – до 13% [111; 132; 154].

Эндофтальмит наносит огромный ущерб здоровью пациента и на долгое время может нарушить трудоспособность, а иногда и полностью лишить человека возможности выполнять определённые зрительные задачи. Поскольку последствия данного осложнения, как правило, носят необратимый характер, то

и вернуть дооперационные зрительные функции бывает невозможно. Данное обстоятельство оказывает серьезное влияние на психо-эмоциональное состояние пациента, а также наносит удар по репутации клиники и офтальмохирурга. Поэтому меры профилактики и эффективного лечения послеоперационного эндофтальмита являются актуальной проблемой офтальмохирургии [3; 4; 23; 27; 58; 66–68; 78–81; 84; 161].

1.1.3 Этиология и патогенез

Самыми распространенными причинами развития острого послеоперационного эндофтальмита являются коагулазонегативные стафилококки, в частности *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) (33–77%); *Staphylococcus aureus* (10–21%); β -гемолитические стрептококки, *Streptococcus pneumoniae*, δ -гемолитические стрептококки (9–19%), Гр. «-» бактерии (6–22%), грибы рода *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium* (до 8%) [11; 13; 105; 126; 128; 130; 136; 146; 148; 151; 152; 156; 162; 167; 169; 180; 185; 191]. При хроническом эндофтальмите наиболее вероятными возбудителями являются: *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium* spp., *S. epidermidis* и грибы [98; 149; 157]. Микробный спектр возбудителей послеоперационного эндофтальмита примерно одинаковый во всех странах, что подтверждается крупномасштабными исследованиями: EVS (США, 1996) [125; 136; 169], ESCRS (9 стран Европы, 2007) [96–101; 169], Swedish National Study (Швеция, 2013) [128]. Отличаются этиологические причины развития эндофтальмита только в азиатских странах [98; 104; 122; 123; 141]. В данном регионе процент случаев эндофтальмитов, вызванных Гр. «-» бактериями и грибами, значительно выше, чем в Европе и Америке. В Китае вероятность выявить Гр. «-» бактерии при эндофтальмите достигает 26,2%, грибы – 16,7% [174], в Индии – Гр. «-» бактерии – 13,4%, грибы – 12,7% [123].

В связи с активным применением интраокулярной антибиотикотерапии в качестве профилактики возрастает вероятность развития эндофтальмита вследствие контаминации метициллин-резистентными штаммами *S. epidermidis* и *S. aureus* (исследование Ocular TRUST, 2006) [94].

Анализ этиологических причин послеоперационного эндофтальмита имеет большое значение для профилактической антибактериальной подготовки и послеоперационного лечения пациентов [28; 37; 40; 49; 51–53; 85; 91; 118; 123; 125; 126; 129; 130; 160]. Зная причину эндофтальмита, в процессе лечения можно вносить коррективы в антибактериальную терапию и прогнозировать предполагаемый исход. Так, при эндофтальмите, вызванном синегнойной палочкой, стрептококком или грибами, прогноз, как правило, неблагоприятный. Вероятность восстановить зрительные функции очень низкая, что связано с токсическим повреждением внутренних оболочек глаза этими возбудителями [134]. Поэтому ключевыми моментами в лечении являются, правильный забор материала до начала лечения для качественного выявления возбудителя и оперативное бактериологическое исследование.

Как правило, воспаление начинается в передней и задней камерах глаза, далее на 3–4-е сутки после операции в воспалительный процесс вовлекается СТ [11; 98]. Накопление экссудата в полости СТ происходит достаточно быстро вследствие низкой естественной дренажной способности СТ. Зачастую экссудат с бактериями заполняет всю витреальную полость, формируется гнойный выпот, протекающий, как любой абсцесс в организме человека. В результате в полости СТ формируется фиброзный сгусток, способствующий развитию как передней, так и задней пролиферативной витреоретинопатии [98; 130; 144-154; 162-170]. Также немаловажным звеном патогенеза является вовлечение в воспаление сетчатки, приводящее к деструкции нейрорецепторного аппарата [4; 11; 98; 102; 118; 121; 126; 130; 167; 169; 172; 175; 185]. Повреждение внутренних оболочек происходит из-за медиаторов воспаления (гистамин, серотонин, гидроперекиси, гидрорадикалы,

брадикинины, простагландины и другие), а также из-за накопления продуктов жизнедеятельности бактерий (экзотоксины и протеазы) [98; 140]. Чем более глубокие слои сетчатки вовлекаются в процесс воспаления, тем меньше вероятность восстановления зрительных функций [36; 98].

1.1.4 Снижение факторов риска и профилактика

Внедрение туннельного бесшовного разреза роговицы способствовало повышению частоты развития эндофтальмита после факоэмульсификации катаракты вследствие возможности всасывания в переднюю камеру слезной жидкости в раннем послеоперационном периоде. В рамках исследования ESCRS было установлено, что у пациентов с роговичным туннелем вероятность развития эндофтальмита в 5,88 раз больше, чем при корнео-склеральном доступе [97–99]. Сформированный туннель более длинный и равномерный по длине и ширине, в то время как при роговичном доступе его ширина значительно превышает длину. Роговичный шов на разрез значительно снижает риск эндофтальмита [98]. Данные национального реестра случаев катаракты в Швеции подтверждают, что хорошо выполненный ступенчатый разрез роговицы характеризуется меньшей вероятностью развития эндофтальмита [156].

В рамках исследования европейского общества катарактальных и рефракционных хирургов установлено, что при имплантации силиконовых интраокулярных линз (ИОЛ) вероятность развития эндофтальмита в 3,13 раз выше в сравнении с линзами из акрила или другого материала [97–99; 156].

На поверхности силиконовых ИОЛ могут образовываться микробные пленки, способствующие адгезии возбудителей послеоперационного эндофтальмита. Однако в литературе имеют место исследования с противоположными результатами сравнения акриловых и силиконовых ИОЛ [98]. Также немаловажным является материал, из которого выполнены гаптические элементы. При использовании линз с полипропиленовой гаптикой

частота эндофтальмита повышается в связи с тенденцией стафилококков к адгезии на полипропилене. Имплантация ИОЛ с помощью пинцета как фактор, повышающий вероятность развития эндофтальмита, тоже указан в некоторых литературных источниках, однако в настоящее время эти данные не подтверждены [98]. То же самое касается таких факторов, как наличие или отсутствие иммуносупрессии и сахарного диабета, использование одноразового оборудования, амбулаторная хирургия катаракты [96–100; 122; 125; 167; 173].

Интраоперационные осложнения, такие как разрывы задней капсулы хрусталика, резко повышают вероятность развития эндофтальмита. До 2007 г. считалось, что вероятность воспалительных осложнений при этом увеличивается в 14–17 раз. Исследование ESCRS подтвердило повышение вероятности, но только лишь в 4,95 раза [96–100]; в исследовании, проведенном в Швеции, – в 3,65 раза [98; 156].

Интракамеральное введения АБ препаратов снижает вероятность развития послеоперационного эндофтальмита в 4,92 раза [75; 95–98; 129; 142; 166; 170; 177; 184]. Введение 1 мг АБ препарата в переднюю камеру создает концентрацию 3300 мкг/мл, что в 100 раз превышает таковую при субконъюнктивальном введении [98]. Однако не все хирурги пользуются данной профилактической процедурой: в Европе – 74% опрошенных, в Великобритании – 55, в США – 22% [96; 98; 142; 177]. Наиболее частой причиной отказа от использования данного профилактического мероприятия является отсутствие в продаже подходящего лекарственного препарата. Для интракамерального введения с профилактической целью 80,3% опрошенных хирургов используют цефуроксим, 12,9 – ванкомицин, 6,8% – моксифлоксацин [98].

В некоторых европейских странах для профилактики эндофтальмита применяют АБ препарат Апрокам© производства компании Thea, принадлежащий к бета-лактамым антибиотикам цефалоспоринового ряда, активный в отношении многих возбудителей бактериальных эндофтальмитов

[98; 166]. В Российской Федерации зарегистрированных АБ препаратов для интракамерального или интравитреального введения нет.

В целях снижения вероятности развития послеоперационного эндофтальмита, помимо интракамерального введения АБ препаратов, разработаны меры пред-, интра- и послеоперационной профилактики.

Вопрос предоперационной антибактериальной профилактики является дискуссионным. Современные литературные источники указывают на отсутствие достоверных данных о снижении вероятности эндофтальмита при использовании антибиотиков в каплях до операции [35; 53; 75; 96–100; 104; 122; 135; 167]. Следует учитывать, что применение антибактериальных капель может не только не снижать вероятность послеоперационных воспалительных осложнений, но и индуцировать развитие бактериальной резистентности [94; 98; 133; 149].

Интраоперационная профилактика включает в себя также асептику и антисептику, использование одноразовых инструментов, применение АБ препаратов во время операции в виде инстилляций, субконъюнктивальных инъекций или интракамерального введения в конце операции [11; 68; 75; 94–102; 172–177; 184–188].

Согласно исследованию ESCRS, наиболее значимой в профилактике эндофтальмитов является предоперационная обработка 5% раствором повидон-йода. Использование данного раствора позволяет подавить до 90% флоры поверхности глаза и значительно снизить вероятность возникновения эндофтальмита [11; 98; 161; 176]. Основной причиной развития эндофтальмитов является собственная микрофлора глазной поверхности [180], поэтому предоперационная обработка имеет большое значение [11; 98; 161; 176].

Послеоперационная профилактика включает в себя использование АБ препаратов в конце операции и в послеоперационном периоде в виде инстилляций, субконъюнктивальных инъекций. При сравнении данных способов лечения на примере цефуроксима использование капель в терапевтической дозировке (50 мг/мл) позволяет создать концентрацию препарата во

внутриглазной жидкости 0,18–2,16 мкг/мл, субконъюнктивальное введение 125 мг антибиотика создает пиковую концентрацию 20–33 мкг/мл [98].

1.1.5 Клиника и диагностика

Клиническая картина острого послеоперационного эндофтальмита характеризуется стремительным нарастанием внутриглазного воспаления [11; 33–34; 36; 44–47; 98; 133–136]. На 3–7-е сутки после операции появляется затуманивание зрения, болевой синдром, покраснение глаза. Симптомы могут нарастать в течение каждого часа. При офтальмоскопии определяется гипопион, фибрин или преципитаты на ИОЛ. Преципитаты могут быть также и на эндотелии. Рефлекс с глазного дна становится серым вследствие витриита и формирования экссудата в полости СТ [4; 5; 11; 85–88; 98; 109–111; 121].

На основании клиники ставится предполагаемый диагноз «острый инфекционный послеоперационный эндофтальмит». При подтверждении инфекционной этиологии диагноз становится клиническим. Дифференциальную диагностику предполагаемого диагноза «эндофтальмит» проводят с ЭВР глаза (Таблица 2) [2; 11; 17; 87; 88; 98; 107; 143].

Таблица 2 – Дифференциальная диагностика острого эндофтальмита и ЭВР глаза (TASS-синдрома)

	ЭВР глаза (TASS-синдром)	Острый послеоперационный эндофтальмит
Начало появления симптомов	Раннее, 12–24 ч после операции	Отсрочено, 3–7-е сутки после операции
Роговица	Выраженный отек	Отек, преципитаты на эндотелии
Внутриглазное давление	Повышено	Может быть повышено
Радужная оболочка	Деформированный зрачок, дефекты просвечивания	Изменение цвета, деформированный зрачок

Окончание Таблицы 2 – Дифференциальная диагностика острого эндофтальмита и ЭВР глаза (TASS-синдрома)

	ЭВР глаза (TASS-синдром)	Острый послеоперационный эндофтальмит
Передняя камера	Гипопион, отложение фибрина	Гипопион, отложение фибрина
СТ	Как правило, отсутствие витриита, экссудация в очень редких случаях	Витриит, экссудат в полости СТ, фибринозный сгусток
Ультразвуковое сканирование (B-scan)	Как правило, отсутствие изменений	Диффузные или очаговые помутнения
Терапия гормональными противовоспалительным и препаратами	Улучшение состояния	Отсутствие динамики в лечении

При подозрении на послеоперационный эндофтальмит проверка остроты зрения проводится каждый час, при ее резком снижении незамедлительно приступают к хирургическому лечению. Снижение зрительных функций до светоощущения является прогностически неблагоприятным фактором [5; 10; 36; 39; 45; 48; 50; 53; 55; 57; 83; 85; 105; 106; 143; 146; 165; 180; 190]. Помимо визометрии, проводят биомикроскопию и офтальмоскопию для динамической оценки послеоперационного воспаления. Из инструментальных методов исследования обязательным является ультразвуковое (B-scan). При выявлении экссудата в полости СТ лечение проводят как эндофтальмита. Дополнительно также проводят периметрию и электрофизиологические исследования зрительного нерва и сетчатки. Снижение их показателей будет указывать на токсическое повреждение внутренних оболочек глаза и являться показанием для хирургического лечения [11; 36; 98].

Перспективным методом диагностики, а также контроля эффективности лечения послеоперационного воспаления является лазерная тиндалеметрия (FCM) [12; 74; 137; 138], однако не все клиники оснащены данным оборудованием.

До начала лечения обязательным является предварительная пункция передней камеры и биопсия СТ для проведения бактериологического анализа. Взятые пробы окрашивают по Граму (экспресс-метод) с дальнейшей идентификацией микроорганизмов и определением чувствительности к АБ препаратам [11; 23; 81; 84; 85; 98; 126].

1.1.6 Лечение

После постановки предполагаемого диагноза назначается местная и системная антибактериальная и гормональная противовоспалительная терапия. Особенности сосудистой оболочки глаза и гематоофтальмический барьер не позволяют создать необходимую терапевтическую концентрацию в очаге воспаления (в СТ) при использовании традиционных путей введения лекарственных средств [34; 91; 73; 98]. Поэтому единственным рациональным способом антибактериальной терапии эндофтальмита является интравитреальное введение АБ препаратов [4; 5; 10; 11; 13; 50–53; 55; 75–77; 93; 104–106; 113; 116–119].

«Золотым стандартом» лечения послеоперационного эндофтальмита является витрэктомия с интравитреальным введением АБ препаратов [11; 53; 98]. При выборе АБ препаратов необходимо, чтобы они были адекватны по спектру действия возбудителю инфекции, а их доза должна быть достаточна для подавления роста микроорганизмов и безопасна для человека.. Оптимальными комбинациями в настоящее время являются ванкомицин 0,1 мл (1 мг) в сочетании с цефтазидимом 0,1 мл (2–2,25 мг) или ванкомицин 0,1 мл (1 мг) в комбинации с амикацином 0,1 мл (0,4 мг). Ванкомицин, обладая бактерицидным действием, преимущественно воздействует на Гр. «+» бактерии, а цефтазидим или амикацин – на Гр. «-». Для интравитреального введения возможно также использование и других антибиотиков: ампициллина (2 мг), амфотерицина В (0,005–0,01 мг), цефазолина (2 мг), цефуроксима (2 мг),

клиндамицина (1 мг), эритромицина (0,5 мг), гентамицина (0,2 мг), метициллина (2 мг), миконазола (0,005–0,01 мг), моксифлоксацина (0,05–0,16 мг), оксациллина (0,5 мг), вориканазола (0,1 мг) [11; 51–53; 98].

Несмотря на разнообразие АБ препаратов и их возможных комбинаций, нет универсального сочетания, перекрывающего весь спектр возможных возбудителей заболевания [11; 51; 52; 75; 98].

Предлагаемые дозировки АБ препаратов являются стандартными и не учитывают индивидуальные размеры глазного яблока, а также факт интактности глаза или наличие в анамнезе ранее выполненных интраокулярных вмешательств [51; 52]. Однако в литературе имеются данные, указывающие, что дозировка антибиотиков не может быть одинаковой во всех случаях. В эксперименте *in vivo* на кроликах доказано, что при интравитреальных инъекциях цефазолина в афакичные или авитреальные глаза скорость его выведения в 2 раза быстрее, чем при наличии сохранного хрусталика и СТ [158]. Концентрация ванкомицина 1 мг в 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида может быть недостаточной при лечении эндофтальмита у пациентов с осевой миопией высокой степени, так как происходит снижение концентрации антибиотика за счет дополнительного разведения в большем количестве жидкости, соответствующем объему витреальной полости [51; 52]. С учетом данного факта разработан способ поэтапного хирургического лечения эндофтальмитов, заключающийся в выполнении витрэктомии с интравитреальным введением ванкомицина 1 мг в 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида с последующим забором 0,2 мл жидкости из витреальной полости для оценки концентрации антибиотика в интраокулярной жидкости и дальнейшим введением цефтазидима 0,1 мл (2–2,25 мг) [72]. При концентрации ванкомицина в интраокулярной жидкости полости СТ менее 130 мкг/мл выполняют повторные интравитреальные инъекции АБ препаратов.

С учетом проблемы дозирования АБ препаратов, вводимых интравитреально в авитреальный глаз, предложены различные

модифицированные способы создания бактерицидного и бактериостатического эффекта в полости СТ при выполнении витрэктомии. Известно, что озонированные растворы обладают антибактериальной активностью [21]. Для создания бактерицидного действия предложено использовать озонированный физиологический раствор для непрерывной ирригации во время выполнения витрэктомии. Также предложена методика тампонады витреальной полости после выполненной витрэктомии озонированным ПФОС [18].

Существует способ лечения, при котором для создания терапевтической концентрации раствора антибиотика в полости СТ используется аутосыворотка. Для ее получения внутривенно вводится антибиотик широкого спектра действия в разовой дозе с последующим забором крови и получением аутосыворотки. Пациенту проводят витрэктомию, операцию выполняют с использованием для ирригации озонированного физиологического раствора двукратно по 10 минут. Затем полость глаза промывают физиологическим раствором в течение 2–3 минут. Операцию завершают введением в полость глаза полученной аутосыворотки до восполнения объема полости [33].

Экспериментально определено, что электролизные растворы гипохлорита натрия также обладают антибактериальной активностью. Методика заключается в их использовании в качестве ирригационной жидкости во время выполнения витрэктомии, после которой проводят краткосрочную (на 7–10 дней) тампонаду витреальной полости нестойкой эмульсией, содержащей электролизный водный раствор гипохлорита натрия и ПФОС [19].

Предложен способ применения фотодинамической терапии для создания бактериостатического эффекта в полости СТ при эндофтальмите [46; 61; 73]. Однако данный метод лечения является экспериментальным и не нашел широкого применения в клинической практике.

Учитывая риск рецидива воспаления в авитреальном глазе при эндофтальмите, целесообразно было бы заполнение полости СТ тампонирующим веществом, уменьшающим свободный объем жидкости, в

которой могли бы продолжить размножаться бактерии. Для этой цели возможно было бы применение СМ или ПФОС. Однако при данном способе лечения отсутствует бактерицидный эффект в очаге воспаления – основополагающий принцип в лечении инфекционного послеоперационного воспаления.

В литературе встречаются единичные публикации, указывающие на антибактериальную активность СМ [39; 114; 165; 182], однако не приведено убедительных доказательств данного факта. Также предложено проведение тампонады витреальной полости СМ с совместным введением АБ препаратов [127; 133; 182]. Существенным недостатком данного метода является смещение пузырька раствора с антибиотиком вниз при тампонаде «легким» СМ. Это может приводить к локальному повышению концентрации АБ препарата с риском токсического повреждения нижних отделов сетчатки. Подобный эффект был доказан в эксперименте на примере триамцинолона ацетонида [92; 120]. Для снижения риска токсического действия некоторые авторы предлагают брать $\frac{1}{2}$ рекомендуемой терапевтической дозировки, некоторые – $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{10}$ [98; 158]. Однако расчеты являются эмпирическими и снижение дозировки АБ препаратов может приводить к недостаточной концентрации для достижения бактерицидного действия [51; 52].

Добавление раствора антибиотика в витреальную полость целесообразно сочетать с тампонадой ПФОС, ввиду того что раствор антибиотика активно перемещается с пузырем ПФОС в зависимости от положения тела пациента («на спине» – максимальное воздействие у зубчатой линии сетчатки, в положении стоя или сидя – воздействие на верхние отделы сетчатки, «на боках» – воздействие на назальную или височную половину сетчатки). При этом риск токсического локального воздействия растворов антибиотиков значительно снижается. При использовании ПФОС уменьшается риск токсического поражения макулярной зоны струей вводимого интравитреально АБ препарата. ПФОС, создавая противодействие вводимой струе препарата,

препятствует токсическому повреждению макулы, освобождает хирурга от необходимости вводить раствор антибиотика медленно в течение 2-3 минут.

В Российской Федерации лечение пациентов с эндофтальмитом (код по МКБ X H40.0, H40.1) проводится согласно стандартам оказания специализированной помощи (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 декабря 2012 г. № 1451н). Согласно этому приказу, «лекарственные препараты для медицинского применения, зарегистрированные на территории Российской Федерации, назначаются в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения и фармакотерапевтической группой по анатомо-терапевтическо-химической классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения, а также с учетом способа введения и применения лекарственного препарата». Однако в инструкциях по применению ванкомицина и цефтазидима, самых распространенных АБ препаратов для лечения эндофтальмита, отсутствуют рекомендации по интраокулярному введению данных лекарственных средств (в переднюю камеру, интравитреально).

При лечении эндофтальмита в перечень возможных услуг стандарта оказания специализированной помощи входит эндовитреальное введение лекарственных препаратов (код медицинской услуги – А16.26.086). Таким образом, возникает противоречие между теоретической возможностью использования АБ препаратов для интравитреального введения при лечении эндофтальмитов и отсутствием рекомендаций по интраокулярному введению в инструкциях данных препаратов. Исходя из вышесказанного, интравитреальное введение АБ препаратов при остром послеоперационном эндофтальмите выполняется off-label.

В стандарте оказания специализированной помощи больным с эндофтальмитом прописана возможность применения ПФОС для тампонады витреальной полости (код медицинской услуги – А16.26.113), сроки тампонады не обозначены.

Проблема недоработки законодательной базы при лечении данной патологии требует тщательного анализа и пересмотра. Необходимо проведение экспериментальных работ с целью расширения показаний для интраокулярного введения антибиотиков, а также пересмотра стандартов лечения эндофтальмита и включения в них современного АБ препарата (ванкомицин), используемого во всем мире.

1.2 Применение ПФОС

1.2.1 ПФОС в биологии и медицине

ПФОС – это перфторуглероды, состоящие из углеродного каркаса, внешние связи которого заняты атомами не водорода, а фтора. Благодаря своей уникальной структуре обладают низкой энергией межмолекулярных взаимодействий, что позволяет растворять большие объемы газов, в том числе кислорода и углекислого газа [9; 20; 22; 63; 108; 112; 139; 155; 171; 179; 181; 189]. Данное свойство обусловлено низкой энергией межмолекулярных взаимодействий во фторуглеродных жидкостях. При этом газы не растворяются и не связываются с ПФОС, а свободно распределяются между молекулами перфторуглеродов, причем связи между атомами углерода и фтора остаются достаточно прочными (116 ккал/моль), что определяет химическую и температурную стабильность данных веществ, а также их биохимическую инертность [89]. Обширное применение в биологии и медицине этих жидкостей связано именно с их газотранспортной функцией.

Первые ПФОС соединения были открыты во второй половине XX в. Данные вещества обладали уникальными свойствами транспортировать кислород и углекислый газ. Первые попытки использования ПФОС в медицинской практике были предприняты в середине 60-х гг. для оксигенирования и перфузии изолированных органов животных [70; 115].

Далее экспериментальная работа по внедрению перфторуглеродов была продолжена на крысах R.P. Geuer с соавт. (1968), которые осуществили полную замену крови крыс эмульсией перфтортрибутиламина [131].

Благодаря уникальной способности ПФОС переносить кислород, они стали использоваться в медицинской практике в качестве плазмозаменителей с газотранспортной функцией. В 1979 г. фирмой Green Cross Corporation (Япония) был зарегистрирован плазмозаменяющий препарат с газотранспортной функцией без гемоглобина Fluosol-DA. С 1983 г. данный препарат был использован в США и в 1989 г. одобрен Федеральным Агентством США по надзору за качеством фармпрепаратов и продуктов питания (FDA) [82]. В настоящее время разработано множество плазмозамещающих препаратов на основе ПФОС: Oxygent (США), LiquiVent (США), Therox (США), Emulsion II (Китай), Перфторан (Россия).

Газотранспортные свойства нашли применение не только в гемотрансфузиологии, но и косметологии (например, серия кислородной косметики Faberlic) [71], средствах по уходу за полостью рта, при лечении ожогов легких (препарат «Перфторан») и ожогов конечностей (повязки, пропитанные смесью ПФОС) [14; 20; 26; 32; 63].

Большой интерес представляют уникальные свойства ПФОС, выявленные в последние десятилетия. Так, появляются литературные данные, свидетельствующие о влиянии ПФОС на рост различной микрофлоры и о бактерицидном действии эмульсий на основе перфторуглеродов с антисептиками. Установлено, что при глубинном культивировании и соблюдении определенной концентрации ПФОС, благодаря газотранспортной функции, улучшается рост некоторых видов бактерий (*E. coli*, *S. albus/S.epidermidis*, *S. Rimosus*) [69]. Также имеются данные, что при эмульгировании ПФОС так называемые нано- и микрочастицы (шарики ПФОС) улучшают транспорт не только кислорода, но и дезинфицирующих средств, АБ препаратов через мембраны микробных клеток [15].

1.2.2 ПФОС в офтальмологии

ПФОС нашли широкое применение в офтальмохирургии не из-за газотранспортных свойств, а благодаря высокому удельному весу и поверхностному натяжению. ПФОС активно используются в витреоретинальной хирургии, так как они хорошо прижимают сетчатку, способствуют ее расправлению при отслойке. Впервые данные жидкости предложены в витреоретинальной хирургии для тампонады витреальной полости в 1982 г. [112]. Благодаря своей инертности и химической стабильности они не обладают токсическим влиянием на структуры глаза при офтальмохирургии. Экспериментально подтверждено, что при воздействии лазерного излучения (при эндолазеркоагуляции, YAG-лазерном воздействии и эндодиатермии) ПФОС не меняют свою химическую структуру и не оказывают токсического влияния [108].

Все исследования влияния ПФОС на сетчатку при тампонаде более 48 часов, проведенные в 80–90-х гг., говорят о неизбежном повреждении структур нервной ткани. В данных литературных источниках указано, что происходят необратимые изменения практически во всех слоях сетчатки [62; 103; 139; 164], при этом на поверхности могут образовываться «пенистые клетки» – макрофаги, захватившие молекулы ПФОС. В более современных исследованиях, наоборот, продемонстрировано отсутствие влияния данных соединений на сетчатку при тампонаде до 2–3 недель [6; 7; 8; 29; 41–43; 54; 59; 60; 62; 159; 171; 179; 190]. Учитывая такие противоречивые данные, следует выделить основные теории повреждающего действия ПФОС на сетчатку. Первое предположение – это механическое сдавление сетчатки вследствие высокой плотности данных жидкостей. В литературных источниках имеют место экспериментальные работы, подтверждающие данную теорию механического сдавления и повреждения сетчатки преимущественно в нижних отделах [179]. Однако имеются работы с противоположными результатами, указывающие, что данное повреждение нижних отделов связано не с механическим сдавлением, а токсическим повреждением

вследствие наличия примесей [41–43; 155; 189]. Поэтому вторая теория объясняет повреждающее действие ПФОС наличием примесей в их составе. Токсичность зависит от концентрации в составе жидкости основного перфторуглерода и степени замещения атомов водорода на атомы фтора [62; 181]. При наличии примесей на поверхности ПФОС может образовываться протеиновая пленка, активирующая фибробласты, что также может приводить к пролиферативным изменениям и повреждающему действию [108]. В настоящее время наиболее применяемыми ПФОС в офтальмохирургии являются перфтороктан и перфтордекалин. Степень очистки данных соединений приближается к 100%. Поэтому многочисленные современные исследования данных ПФОС указывают на отсутствие токсического влияния этих жидкостей на сетчатку при тампонаде до 1 месяца [6; 7; 8; 29; 41–43; 54; 59; 60; 62; 159; 171; 179; 190]. Третья теория повреждающего действия ПФОС объясняется отсутствием слоя воды между сетчаткой и ПФОС, вследствие чего нарушаются ионные процессы и происходит гиперполяризация клеток с последующей гибелью [62]. Однако согласно данной теории и СМ должны приводить к значительным изменениям в структуре сетчатки.

Особый интерес представляют ПФОС, разработанные в России. С 1993 г. группой ученых из МНТК «Микрохирургия глаза» совместно с лабораторией Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН (Пушино) велись разработки по созданию и совершенствованию ПФОС из ряда полиэфиров – ДК-164 («Витреопресс») [29–31; 56; 65]. Данное ПФОС нашло широкое применение в клинической практике в лечении отслоек сетчатки с большими разрывами и отрывами от зубчатой линии, в лечении вывихов хрусталика в полость СТ, диабетической ретинопатии. Дальнейшие экспериментальные исследования подтвердили безопасность для сетчатки тампонады витреальной полости отечественными ПФОС: перфтордекалина и перфторметилциклогексилпиперидина в течение 2 суток [1] и Витреопресса при кратковременной тампонаде до 14 суток [64]. Дальнейшие исследования определили создание перфторполиэфира 6МФ-130 для временной послеоперационной тампонады СТ на срок до 15 суток [59]. Однако в

связи со сложностью производства данные ПФОС не нашли массового применения в клинической практике. Далее был разработан ПФОС со степенью очистки 99% – перфтороктилбромид («Ретинопресс»). Серия экспериментов подтвердила его безопасность для сетчатки при тампонаде на срок до 14 суток [59].

На сегодняшний день предложено множество способов хирургического лечения эндофтальмитов. Их эффективность в плане сохранения глаза как органа составляет 90–92,7% [48; 50], в отношении восстановления зрительных функций 33,3–67,4% [5; 10; 36; 39; 48; 50; 53; 55; 57; 83; 85; 105; 106; 143; 146; 165; 180; 190]. В лечении эндофтальмитов остается нерешенным вопрос, как экстренно помочь больному на первых стадиях развития заболевания, когда еще не известен этиологический фактор, вызывающий воспаление, но есть шанс вернуть утраченные зрительные функции, а далее, установив этиологическую причину эндофтальмита, перевести лечение в плановую персонализированную хирургию.

Таким образом, многие из методов лечения эндофтальмитов предполагают применение тампонирующих витреальную полость веществ, уменьшающих пространство для размножения бактерий и создания опосредованного бактериостатического эффекта. Однако без использования этиологически обоснованной антибактериальной терапии в большинстве случаев лечение малоэффективно. Перспективным направлением в лечении эндофтальмитов является тампонада витреальной полости ПФОС с интравитреальным введением комбинации АБ препаратов. Исследование бактерицидного и бактериостатического действия данной смеси не проводилось. Также не изучена эффективность и безопасность этого метода лечения.

Поиску ответов на нерешенные вопросы и разработке алгоритма лечения, позволяющего улучшить прогноз сохранения зрительных функций у пациентов, перенесших послеоперационный эндофтальмит, посвящена данная работа.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

Диссертационная работа представляет собой доклиническую разработку алгоритма лечения послеоперационного эндофтальмита с серией экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo* по оценке его эффективности и безопасности (Таблица 3).

Таблица 3 – Дизайн исследования

Эксперимент	Цель	Методика эксперимента	Группы исследования
<i>in vitro</i>	Оценка влияния смеси перфтордекалина с растворами АБ препаратов на рост и размножение наиболее вероятного возбудителя послеоперационного эндофтальмита (<i>S. epidermidis</i>)	Культивирование <i>S. epidermidis</i> на МПА с добавлением дополнительных веществ и с различной концентрацией бактериальной взвеси в двух экспериментах: <ul style="list-style-type: none"> • эксперимент № 1 – 5 Ед стандарта мутности • эксперимент № 2 – 10 Ед стандарта мутности 	Всего 5 групп: 4 основные (в зависимости от вещества, добавляемого на МПА с культурой клеток <i>S. epidermidis</i>), контрольная. По 30 чашек в каждой группе
<i>in vivo</i>	Оценка безопасности для сетчатки различных способов хирургического лечения эндофтальмита по выявлению ее структурно-функциональных изменений в послеоперационном периоде	Выполнение на интактных глазах кроликов различных видов хирургических вмешательств применяемых при лечении послеоперационного эндофтальмита	Всего 4 группы: 1 основная и 3 группы сравнения (по 7 глаз кроликов в каждой) в зависимости от вида операции

Окончание Таблицы 3 – Дизайн исследования

Эксперимент	Цель	Методика эксперимента	Группы исследования
in vivo	Оценка эффективности применения смеси перфтордекалина с растворами АБ препаратов для тампонады витреальной полости при лечении экспериментального послеоперационного эндофтальмита	Создание экспериментальной модели Гр. «+» эндофтальмита на примере <i>S. epidermidis</i> , с последующим хирургическим лечением тремя методами	Всего 3 группы: 1 основная и 2 группы сравнения по 15 глаз кроликов в каждой
		Создание экспериментальной модели Гр. «-» эндофтальмита на примере <i>E. coli</i> , с последующим хирургическим лечением двумя методами	Всего 3 группы: 1 основная и 2 группы сравнения по 15 глаз кроликов в каждой

В ходе эксперимента *in vitro* был выполнен посев *S. epidermidis* на 300 чашек Петри. В 150 чашках эксперимента № 1 концентрация бактериальной взвеси соответствовала 5 Ед стандарта мутности, в 150 чашках эксперимента № 2–10 Ед стандарта мутности. Все 150 чашек обоих экспериментов были разделены на пять групп по 30 чашек в каждой в зависимости от добавляемого дополнительно вещества. В чашках контрольной группы культивирование проводили без добавления дополнительных веществ.

В ходе экспериментов *in vivo* прооперировано 118 кроликов (118 правых глаз) породы Шиншилла, массой 3500–4500 г. До начала экспериментальных исследований определены дооперационные данные всех 118 кроликов. Полученные результаты были приняты за норму и использовались в качестве контроля во всех экспериментах *in vivo*.

В эксперименте по оценке безопасности для сетчатки различных способов хирургического лечения эндофтальмита было прооперировано 28 кроликов. Всем кроликам оперировали правый глаз. Все животные были разделены на четыре группы по 7 кроликов в каждой в зависимости от вида выполненной операции.

В экспериментах по оценке эффективности и безопасности применения смеси перфтордекалина с растворами АБ препаратов для тампонады витреальной полости при лечении экспериментального послеоперационного эндофтальмита прооперировано 90 кроликов, из них 45 животным операции выполнены на экспериментальной модели эндофтальмита, вызванного Гр. «+» бактериями и 45 – на Гр. «-». Всем кроликам оперировали правый глаз. В ходе лечения эндофтальмита, вызванного Гр. «+» и Гр. «-» бактериями, все животные были разделены на три группы по 15 особей в каждой, в зависимости от вида хирургической операции.

Все животные выведены из эксперимента путем создания воздушной эмболии в соответствии с Европейской конвенцией.

При оценке влияния ПФОС с АБ препаратами бактериологическое исследование роста колоний в чашках Петри в экспериментах *in vitro* выполнено в бактериологической лаборатории БУ «ГКБ № 1» Минздрава Чувашской Республики под руководством заведующего лабораторией Колбовской Любови Витальевны.

Серия экспериментов *in vivo* на кроликах по оценке безопасности и эффективности различных видов хирургического лечения послеоперационного эндофтальмита проведена на базе Чебоксарского филиала ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России. Морфологическое исследование сетчатки энуклеированных глаз кроликов выполнялось в БУ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы» Минздрава Чувашской Республики под руководством заместителя начальника бюро к.м.н. Сергеева Александра Владиславовича.

2.2 Экспериментальное исследование влияния ПФОС с растворами АБ препаратов на рост и размножение наиболее вероятного возбудителя послеоперационного эндофтальмита (*S. epidermidis*) in vitro

Экспериментальные исследования in vitro проводились с целью оценки влияния смеси ПФОС с АБ препаратами на рост и размножение наиболее вероятного возбудителя послеоперационного эндофтальмита – *S. epidermidis*.

В ходе эксперимента, в соответствии с поставленной целью, штамм *S. epidermidis* (АТСС 12228) засеивали на чашки Петри с мясопептонным (МПА), которые в дальнейшем были разделены на пять групп в зависимости от вида дополнительно добавленного вещества. Концентрация бактериальной взвеси эксперимента № 1 соответствовала 5 Ед стандарта мутности, эксперимента № 2 – 10.

В каждом эксперименте выполняли посев *S. epidermidis* на 150 чашек Петри. Для этого 0,1 мл приготовленной микробной взвеси заданного стандарта мутности наносили на чашки с МПА и равномерно распределяли шпателем по поверхности питательной среды (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Приготовленный раствор культуры клеток *S. epidermidis* нанесен на МПА и равномерно распределен шпателем по поверхности питательной среды

Затем 150 чашек каждого эксперимента делили на пять групп по 30 чашек: одну контрольную и четыре опытные. В контрольной группе культуру клеток *S. epidermidis* культивировали на МПА без добавления дополнительных веществ (Таблица 4).

Таблица 4 – Дизайн экспериментальных работ in vitro

Цель исследования	Группа	Вещество, добавляемое на МПА с культурой клеток <i>S. epidermidis</i>	№ эксперимента (концентрация микробной взвеси)	
			Количество чашек № 1 (5 ЕД)	Количество чашек № 2 (10 ЕД)
Оценка влияния смеси ПФОС с растворами АБ препаратов на рост и размножение наиболее вероятного возбудителя послеоперационного эндофтальмита – <i>S. epidermidis</i>	Контрольная	-	30	30
	I	3,5 мл раствора BSS	30	30
	II	3,5 мл физиологического раствора+ 1 мг ванкомицина в 0,1 мл физиологического раствора+ 2,25 мг цефтазидима в 0,1 мл физиологического раствора	30	30
	III	3,5 мл ПФОС	30	30
	IV	3,5 мл ПФОС + 1 мг ванкомицина в 0,1 мл физиологического раствора + 2,25 мг цефтазидима в 0,1 мл физиологического раствора	30	30

В 30 чашек I группы поверх МПА добавляли 3,5 мл раствора BSS.

В 30 чашек II группы добавляли 3,5 мл физиологического раствора с дополнительным внесением 1 мг ванкомицина в 0,1 мл физиологического раствора и 2,25 мг цефтазидима в 0,1 мл физиологического раствора. Антибиотики добавлялись в центр чашки Петри капельно, без перемешивания.

В 30 чашек III группы добавляли 3,5 мл перфтордекалина (Dk-line, Bausch + Lomb).

В 30 чашек IV группы добавляли 3,5 мл перфтордекалина с дополнительным внесением 1 мг ванкомицина в 0,1 мл физиологического раствора и 2,25 мг цефтазидима в 0,1 мл физиологического раствора. Антибиотики добавлялись в центр чашки Петри капельно, без перемешивания.

Бактериологическое исследование проводили в соответствии со следующими нормативно-методическими документами:

- Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 «Об унификации микробиологических методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях ЛПУ».
- Клинические рекомендации «Внутрилабораторный контроль качества питательных сред для клинических микробиологических исследований».

В эксперименте использовалась культура клеток *S. epidermidis* ATCC 12228. Это Гр. «+» кокки, имеющие шарообразную форму, располагающиеся попарно или скоплениями в виде гроздей винограда. По литературным данным, *S. epidermidis* является наиболее частой причиной послеоперационного эндофтальмита.

Культуру *S. epidermidis*, выращенную на МПА, использовали для приготовления микробной взвеси в физиологическом растворе – исходного инокулюма. По имеющемуся в лаборатории отраслевому стандарту мутности согласно ОСО – 42-28-85П производства Федерального государственного учреждения науки «Государственный научно-исследовательский институт стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов» им. Л.А. Тарасевича методом визуального сравнения были приготовлены рабочие бактериальные взвеси с концентрацией микроорганизмов 10^9 КОЕ/мл и 5×10^8 КОЕ/мл, что соответствует международным единицам мутности.

Дополнительно в эксперименте использовали раствор BSS (Alcon, США), перфтордекалин (Dk-line, Bausch + Lomb), растворы АБ препаратов (ванкомицин и цефтазидим).

Для проведения экспериментального исследования использовали предварительно приготовленные микробные взвеси *S. epidermidis* различной концентрации. В эксперименте № 1 оценивали концентрацию, соответствующую 5 Ед стандарта мутности микробных взвесей, в эксперименте № 2 – 10 Ед стандарта мутности микробных взвесей.

Культивирование проводили 24 часа в термостате ТС-1/20 СПУ (Россия) при температуре 37 °С. Далее был выполнен качественный (визуальный) анализ роста колоний *S. epidermidis* в изучаемых чашках, а также подсчет количества колоний.

2.3 Сравнительный анализ различных методов оперативного вмешательства, используемых в лечении эндофтальмитов, методика эксперимента *in vivo* на интактных глазах

Целью исследования стала оценка безопасности для сетчатки различных способов хирургического лечения эндофтальмита по выявлению ее структурно-функциональных изменений в послеоперационном периоде.

При возникновении эндофтальмита токсическое воздействие бактерий на сетчатку и зрительный нерв неизбежно. Отличить данное токсическое влияние от повреждений, возникающих вследствие операционной травмы, и воздействия лекарственных препаратов в ходе лечения достаточно сложно. Поэтому исследование безопасности различных методов лечения эндофтальмита проводили на изначально интактных глазах кроликов.

Экспериментальное исследование проведено на 28 кроликах породы шиншилла, возрастом 3,5–4,5 месяца, массой 3–4 кг. В начале эксперимента и в ходе его проведения (на 3, 7, 14-е сутки после операции) всем кроликам были проведены исследования: В-сканирование для выявления возможных осложнений (гемофтальм, отслойка сетчатки), ОСТ заднего отрезка с измерением толщины сетчатки в зоне лучистости и на средней периферии, лазерная тиндалеметрия (FCM) для анализа уровня потока белка и количества клеток в передней камере, электроретинография.

Анестезия заключалась во в/м инъекциях 0,2 мл 0,1% раствора Атропина, 1 мг/1мл раствора Феназепама и масочном наркозе Севофлюраном 2,0 об% + O₂

1,5 л в минуту. Дополнительно во время операции вводили в субтеноново пространство 1,0–1,5 мл 2% раствора лидокаина.

В соответствии с дальнейшим хирургическим лечением все кролики были разделены на 4 группы:

I группу составили 7 кроликов (7 глаз), которым выполняли витрэктомию с замещением СТ 1,0–1,5 мл перфтордекалина (Dk-line, Bausch + Lomb), с добавлением в конце операции 1 мг ванкомицина в 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида и 2,25 мг цефтазидима в 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

II группу – 7 кроликов (7 глаз), которым выполняли витрэктомию с интравитреальным введением 1 мг ванкомицина в 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида и 2,25 мг цефтазидима в 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

III группу – 7 кроликов (7 глаз), которым выполняли интравитреальное введение 1 мг ванкомицина в 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида и 2,25 мг цефтазидима в 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

IV группу – 7 кроликов (7 глаз), которым выполняли витрэктомию с замещением СТ 1 мл СМ (Oxane 5700, Bausch + Lomb), тампонаду проводили в среде: физиологический раствор – воздух – СМ.

Дизайн исследования представлен в Таблице 5.

Таблица 5 – Дизайн экспериментальной работы по оценке безопасности для сетчатки различных способов хирургического лечения эндофтальмита

Группа	Вид хирургического вмешательства	Количество животных (глаз)
I группа основная	Витрэктомия с замещением СТ ПФОС и интравитреальным введением в конце операции 1 мг ванкомицина и 2,25 мг цефтазидима	7 кроликов (7 глаз)
II группа сравнения	Витрэктомия и интравитреальное введение 1 мг ванкомицина и 2,25 мг цефтазидима	7 кроликов (7 глаз)
III группа сравнения	Интравитреальное введение 1 мг ванкомицина и 2,25 мг цефтазидима	7 кроликов (7 глаз)
IV группа сравнения	Витрэктомия с замещением СТ СМ	7 кроликов (7 глаз)

Сроки наблюдения в послеоперационном периоде – 3, 7, 14-е сутки после операции. На 14-е сутки все кролики были выведены из эксперимента и проведено морфологическое исследование сетчатки энуклеированных глаз в зоне лущистости и на средней периферии.

2.3.1 Техника выполнения операций (интравитреальное введение АБ препаратов, витрэктомия)

Кроликам III группы (сравнения) выполняли интравитреальное введение АБ препаратов. Для этого предварительно были заготовлены растворы АБ препаратов с соответствующей концентрацией.

Интравитреальное введение антибиотиков выполнялось под общим наркозом для снижения риска интраоперационных осложнений, а также для создания одинаковых условий анестезиологического пособия у кроликов всех групп. Перед интраокулярным введением препаратов всем кроликам III группы выполняли роговичный парацентез с выпусканьем влаги передней камеры (0,15–0,2 мл) для профилактики офтальмогипертензии. Далее в 3 мм от лимба выполняли инъекцию 1 мг ванкомицина иглой 30G. Срез иглы был направлен вверх, в противоположную сторону от макулы. Введение 0,1 мл раствора ванкомицина проводили очень медленно, не менее 1,5-2 мин. Далее проверяли офтальмотонус, при гипертензии дополнительно выпускали жидкость из передней камеры. Далее вводили раствор цефтазидима по такой же методике. Кроликам I и II группы интравитреальное введение комбинации АБ проводили аналогично на завершающем этапе витрэктомии.

Кроликам I, II и IV групп была выполнена витрэктомия по стандартной трехпортовой методике на комбайне Accurus (Alcon, США) с использованием клапанных портов 25G.

Технически выполнение витрэктомии у кроликов мало чем отличалось от техники хирургии у человека. Единственное существенное отличие – маленький

объем витреальной полости при достаточно большом хрусталике, поэтому периферию СТ удалить было достаточно сложно. В конце операции на все склеротомические отверстия наложены узловые швы 8-00 из полигликоида.

Отличие в группах заключалось в дополнительном интравитреальном введении веществ в конце операции.

Кроликам I группы в конце операции выполнено введение в витреальную полость 1–1,5 мл ПФОС и интравитреальное введение 2,25 мг цефтазида в 0,1 мл физиологического раствора.

Кроликам II группы после выполнения витрэктомии выполнено интравитреальное введение 2,25 мг цефтазида в 0,1 мл физиологического раствора.

Кроликам IV группы после выполнения витрэктомии проводили тампонаду витреальной полости воздухом с последующим замещением на СМ.

В конце операции всем кроликам выполняли инстилляцию 0,3% раствора антибиотика ципрофлоксацина и субконъюнктивальную инъекцию 20 мг гентамицина в 0,5 мл физиологического раствора и 0,5 мл 0,1% раствора дексаметазона. В послеоперационном периоде все кролики получали одинаковое лечение – инстилляцию комбинированного препарата ципрофлоксацина и дексаметазона 4 раза в день. Интраоперационных осложнений не было.

2.4 Оценка эффективности и безопасности витрэктомии с тампонадой витреальной полости ПФОС с растворами АБ препаратов в течение 14 суток в лечении стафилококкового послеоперационного эндофтальмита, методика эксперимента *in vivo*

Целью исследования стала оценка эффективности и безопасности применения перфтордекалина с растворами АБ препаратов для тампонады

витреальной полости при лечении экспериментального послеоперационного эндофтальмита, вызванного Гр. «+» микрофлорой, на примере *S. epidermidis*.

Экспериментальное исследование проведено на 45 кроликах (45 глаз) породы шиншилла массой 3500–4500 г. В зависимости от проведенного лечения все кролики разделены на три группы по 15 животных в каждой. Дизайн исследования представлен в Таблице 6.

Таблица 6 – Дизайн эксперимента *in vivo* по оценке эффективности методов лечения послеоперационного эндофтальмита, вызванного Гр. «+» микрофлорой

Группа	Вид хирургического вмешательства	Количество животных (глаз)
I группа основная	Витрэктомия с замещением СТ ПФОС и интравитреальным введением в конце операции 1 мг ванкомицина и 2,25 мг цефтазидима	15 кроликов (15 глаз)
II группа сравнения	Витрэктомия и интравитреальное введение 1 мг ванкомицина и 2,25 мг цефтазидима	15 кроликов (15 глаз)
III группа сравнения	Интравитреальное введение 1 мг ванкомицина и 2,25 мг цефтазидима	15 кроликов (15 глаз)

Сроки наблюдения в раннем послеоперационном периоде: 1, 3, 7, 14, 30-е сутки. Сроки оценки отдаленных результатов лечения эндофтальмита – 6 месяцев после операции.

На 30-е сутки выведен из эксперимента 1 кролик I группы, 10 – II группы и 15 – III группы. Через 6 месяцев 14 животных I группы и 5 – II группы также выведены из эксперимента. Проведено морфологическое исследование сетчатки энуклеированных глаз в зоне лучистости и на средней периферии.

Экспериментальное исследование состояло из основных этапов:

1. Факоэмульсификация прозрачного хрусталика с интравитреальным введением в конце операции 0,1 мл раствора клеточной взвеси *S. epidermidis* для получения экспериментальной модели эндофтальмита.

2. Хирургическое лечение эндофтальмита различными методами через 12–14 часов после заражения.

3. Интравитреальное введение ванкомицина 1 мг в 0,1 мл физиологического раствора всем кроликам на 3-и сутки после проведенного хирургического лечения эндофтальмита.

Кроликам основной группы на 14-е сутки после операции проведена замена ПФОС на СМ.

Для создания экспериментальной модели эндофтальмита предварительно была культивирована культура клеток *S. epidermidis* (АТСС 12228) в условиях бактериологической лаборатории БУ «ГКБ № 1» Минздрава Чувашской Республики. После 24 часов культивирования бактериальную массу возбудителя эндофтальмита снимали петлей, после этого готовили раствор культуры клеток, соответствующий 10 Ед стандарта мутности бактериальных взвесей. Путем последовательного разведения 0,9% раствором натрия хлорида получена концентрация, соответствующая 1×10^6 клеток/мл. Далее в ходе эксперимента использовалось по 0,1 мл заготовленного раствора, что соответствовало 100000 клеток *S. epidermidis*, что, в свою очередь, являлось очень высокой концентрацией и гарантированно позволяло получить эндофтальмит [47; 91].

Все исследования до 14-х суток после операции проводили под местной топикальной анестезией 0,5% раствором алкаина и в/м седацией 3,0 мл 20% раствора ксилазина и 1,0 мл 20% раствора золетила, учитывая возбуждение кроликов вследствие болевого синдрома.

Послеоперационное воспаление оценивали биомикроскопически по классификации С.Н. Федорова и Э.В. Егоровой (1992) от 1-й до 4-й степени выраженности [17].

2.4.1 Создание экспериментальной модели Гр. «+» эндофтальмита

Первый этап эксперимента заключался в получении модели послеоперационного эндофтальмита после экстракции хрусталика. В связи с

этим всем кроликам была проведена факоэмульсификация прозрачного хрусталика. В качестве факоэмульсификатора использовался комбайн Stellaris PC (Bausch + Lomb, США). В ходе операции выполнялся основной разрез роговицы 2,2 мм на 11 часах, дополнительно на 9 и 2 часах делали парацентезы 20G. Особенности строения хрусталика кроликов (сферичность и плотность ядра) не позволяли провести факоаспирацию без использования ультразвука. Поэтому удаление ядра проведено по методике phaco chop с использованием двойного линейного контроля для минимизации затрат ультразвука. Интраоперационных осложнений, таких как отек роговицы, разрыв задней капсулы хрусталика, не было ни у одного кролика. В конце операции всем животным в 2,5–3 мм от лимба интравитреально введено по 0,1 мл приготовленного раствора культуры клеток *S. epidermidis* для воссоздания условий развития послеоперационного эндофтальмита. В начале и в конце операции всем кроликам закапывали в конъюнктивальную полость 0,3% раствор ципрофлоксацина, дополнительно в конце операции выполняли субконъюнктивальную инъекцию 20 мг гентамицина в 0,5 мл физиологического раствора и 0,5 мл 0,1% раствора дексаметазона.

Через 12–14 часов у всех кроликов были признаки послеоперационного эндофтальмита (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Глаз кролика через 12 часов после экстракции катаракты и заражения *S. epidermidis*. Отек роговицы, экссудат в передней камере, экссудат в полости СТ

Воспалительную реакцию в витреальной полости и формирование экссудата подтверждали ультразвуковым исследованием (Рисунок 3).

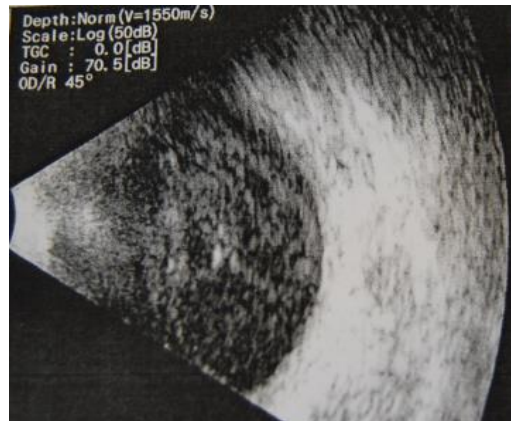


Рисунок 3 – Ультразвуковое исследование кроликов, 13 часов после заражения, экссудат в полости СТ, очаговая форма эндофтальмита
по А.М. Южакову (1983)

Данные биомикроскопии и ультразвукового исследования через 14 часов после заражения подтверждали развитие у всех кроликов послеоперационного бактериального стафилококкового эндофтальмита очаговой формы, 3–4-й стадии по А.М. Южакову (1983), что являлось прогностически неблагоприятным состоянием не только для сохранения зрительных функций, но и для сохранения глазного яблока [34; 91]. Поток белка соответствовал 196 (170; 212).

Все кролики с эндофтальмитом в зависимости от способа дальнейшего хирургического лечения были разделены на три группы:

I группу составили 15 кроликов (15 глаз), которым выполняли витрэктомию с тампонадой витреальной полости на 14 суток перфтордекалином (Dk-line, Vausch + Lomb) с интравитреальным введением комбинации АБ препаратов;

II группу – 15 кроликов (15 глаз), которым выполняли витрэктомию с введением в витреальную полость физиологического раствора и интравитреальной инъекцией в конце операции комбинации АБ препаратов;

III группу – 15 кроликов (15 глаз), которым выполняли интравитреальное введение комбинации АБ препаратов.

Комбинация АБ препаратов включала в себя 1 мг ванкомицина в 0,1 мл физиологического раствора и 2,25 мг цефтазида в 0,1 мл физиологического раствора. Во всех случаях антибиотики вводились в отдельных шприцах с интервалом введения не менее 2 минут.

На 3-е сутки всем кроликам выполняли дополнительное введение 1 мг ванкомицина в 0,1 мл физиологического раствора.

Всем кроликам I (основной) группы через 14 суток после проведенного основного этапа лечения эндофтальмита (витрэктомия с тампонадой витреальной полости ПФОС с растворами антибиотиков) выполняли замену ПФОС на СМ (Oxane 5700, Bausch + Lomb).

Предварительно у всех кроликов I и II групп после установки портов выполняли забор материала из передней камеры и из витреальной полости для бактериологического исследования.

2.4.2 Техника выполнения операций (хирургическое лечение стафилококкового эндофтальмита)

Техника выполнения интравитреального введения АБ препаратов кроликам не отличалась от предыдущей экспериментальной работы.

Витрэктомия у животных I и II групп была выполнена на комбайне Stellaris PC с использованием троакаров калибра 25G.

У кроликов I группы витрэктомия завершалась тампонадой витреальной полости 1,5–2,0 мл перфтордекалина. В конце операции ушивали все склеротомические отверстия и интравитреально вводили комбинацию АБ препаратов по такой же технологии, как кроликам II и III групп.

В конце операции всем кроликам выполняли инстилляцию 0,3% раствора антибиотика ципрофлоксацина и субконъюнктивальную инъекцию 20 мг

гентамицина в 0,5 мл физиологического раствора и 0,5 мл 0,1% раствора дексаметазона.

В послеоперационном периоде все кролики получали одинаковое лечение – инстилляцией АБ препарата моксифлоксацина 6 раз в день и 0,1% раствора дексаметазона 6 раз в день.

2.5 Оценка эффективности и безопасности витрэктомии с тампонадой витреальной полости ПФОС с растворами АБ препаратов в течение 14 суток в лечении послеоперационного эндофтальмита, вызванного кишечной палочкой, методика эксперимента *in vivo*

Целью исследования стала оценка эффективности и безопасности применения перфтордекалина с растворами АБ препаратов для тампонады витреальной полости при лечении экспериментального послеоперационного эндофтальмита, вызванного Гр. «-» микрофлорой на примере кишечной палочки.

С учетом того, что Гр «-» бактерии также могут являться возможной этиологической причиной послеоперационного эндофтальмита, дальнейшее исследование проведено в отношении эффективности и безопасности разработанной методики на экспериментальной модели эндофтальмита, вызванного кишечной палочкой.

Всего в ходе данного эксперимента прооперировано 45 кроликов (45 глаз) породы шиншилла массой 3500–4500 г. Оперировали только правый глаз. В зависимости от проведенного лечения все кролики разделены на три группы по 15 животных в каждой.

Сроки наблюдения в послеоперационном периоде: 1, 3, 7, 14, 30-е сутки. На 30-е сутки все кролики выведены из эксперимента и проведено морфологическое исследование сетчатки энуклеированных глаз в зоне лучистости и на средней периферии.

Дизайн исследования представлен в Таблице 7.

Таблица 7 – Дизайн эксперимента *in vivo* по оценке эффективности методов лечения послеоперационного эндофтальмита, вызванного Гр. «-» микрофлорой

Группа	Вид хирургического вмешательства	Количество животных (глаз)
I группа основная	Витрэктомия с замещением СТ ПФОС и интравитреальным введением в конце операции 1 мг ванкомицина и цефтазида 2,25 мг	15 кроликов (15 глаз)
II группа сравнения	Витрэктомия и интравитреальное введение 1 мг ванкомицина и 2,25 мг цефтазида	15 кроликов (15 глаз)
III группа сравнения	Интравитреальное введение 1 мг ванкомицина и 2,25 мг цефтазида	15 кроликов (15 глаз)

Экспериментальное исследование состояло из основных этапов:

1. Факоэмульсификация прозрачного хрусталика с интравитреальным введением в конце операции 0,1 мл раствора клеточной взвеси *E. coli* для создания экспериментальной модели эндофтальмита.

2. Хирургическое лечение эндофтальмита различными методами через 12-14 часов после заражения.

3. Интравитреальное введение цефтазида 2,25 мг в 0,1 мл физиологического раствора всем кроликам на 3-е сутки после проведенного хирургического лечения эндофтальмита.

Кроликам I группы на 14-е сутки после операции проведена замена ПФОС на СМ.

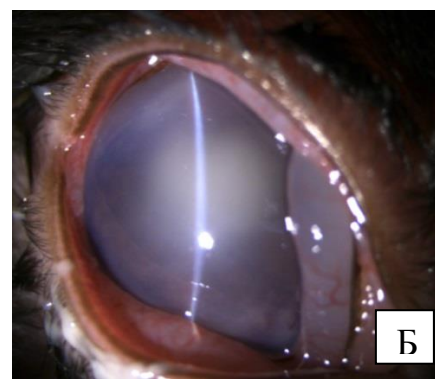
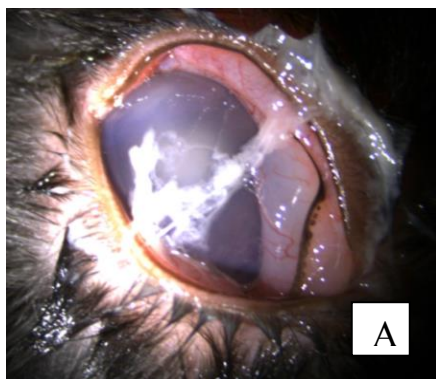
2.5.1 Создание экспериментальной модели Гр. «-» эндофтальмита

Для создания экспериментальной модели эндофтальмита предварительно была культивирована культура клеток *E. coli* ATCC 25922 в условиях бактериологической лаборатории БУ «ГКБ № 1» Минздрава Чувашской Республики.

После 24 часов культивирования бактериальную массу возбудителя эндофтальмита снимали петлей, после этого готовили раствор культуры клеток, соответствующий 10 Ед стандарта мутности бактериальных взвесей. Далее путем последовательного титрования полученного раствора получали концентрацию бактериальной взвеси – 10000 клеток в 1 мл (1000 клеток в 0,1 мл).

Методика выполнения анестезиологического пособия, создания экспериментальной модели эндофтальмита, забора интраокулярного материала для бактериологического анализа проводилась аналогично предыдущей экспериментальной работе с Гр. «+» возбудителем. Отличием от предыдущего эксперимента было интравитреальное введение всем кроликам 0,1 мл физиологического раствора, содержащего 1000 клеток *E. coli*, в конце операции после экстракции прозрачного хрусталика для создания модели послеоперационного эндофтальмита с Гр. «-» микрофлорой.

Через 12-14 часов у всех кроликов были признаки послеоперационного эндофтальмита (Рисунок 4).



А – выраженное слизистое отделяемое;

Б – отек роговицы, экссудат в передней камере

Рисунок 4 – Глаз кролика через 12 часов после заражения *E. coli*

Формирование экссудата в витреальной полости подтверждали ультразвуковым исследованием.

Учитывая данные биомикроскопии и ультразвукового исследования через 14 часов после заражения, мы получили у всех кроликов послеоперационный

бактериальный эндофтальмит, вызванный кишечной палочкой, очаговой формы, 4-й стадии по А.М. Южакову (1983), что являлось прогностически неблагоприятным состоянием для сохранения не только зрительных функций, но и глазного яблока [34; 47; 91]. Поток белка соответствовал 221 (186; 236).

2.5.2 Техника выполнения операций (хирургическое лечение эндофтальмита, вызванного кишечной палочкой)

Все кролики в зависимости от способа дальнейшего хирургического лечения были разделены на три группы:

I группу составили 15 кроликов (15 глаз), которым выполнена витрэктомия с тампонадой витреальной полости перфтордекалином (Dk-line, Bausch + Lomb) и интравитреальное введение комбинации АБ препаратов на 14 суток.

II группу – 15 кроликов (15 глаз), которым выполнена витрэктомия с замещением СТ физиологическим раствором и введением интравитреально в конце операции комбинации АБ препаратов.

III группу – 15 кроликов (15 глаз), которым выполняли интравитреальное введение комбинации АБ препаратов.

Комбинация АБ препаратов включала в себя 1 мг ванкомицина в 0,1 мл физиологического раствора и 2,25 мг цефтазида в 0,1 мл физиологического раствора. Во всех случаях антибиотики вводились в отдельных шприцах с интервалом не менее 2 минут. На 3-и сутки всем кроликам выполнено дополнительное введение 2,25 мг цефтазида в 0,1 мл физиологического раствора.

Всем кроликам I группы через 14 суток после проведенного основного этапа лечения эндофтальмита (витрэктомия с тампонадой витреальной полости ПФОС с растворами АБ препаратов) выполнена замена ПФОС на СМ (Oxane 5700, Bausch + Lomb).

Предварительно у всех кроликов после установки портов выполнен забор материала из передней камеры и витреальной полости для бактериологического исследования.

В конце операции всем кроликам выполнены инстилляциии 0,3% раствора антибиотика ципрофлоксацина и субконъюнктивальная инъекция 20 мг гентамицина в 0,5 мл физиологического раствора и 0,5 мл 0,1% раствора дексаметазона.

В послеоперационном периоде все кролики получали одинаковое лечение – инстилляциии АБ препарата (моксифлоксацин) 6 раз в день и 0,1% раствора дексаметазона 6 раз в день.

Динамика результатов лечения в послеоперационном периоде была проведена по степени выраженности воспаления в баллах (см. Таблица 25). Сравнение между группами проводилось по общему количеству баллов.

2.6 Методы инструментальных исследований глаз кроликов

В ходе экспериментов проводился динамический контроль состояния глаз кроликов (биомикроскопия и офтальмоскопия).

Биомикроскопическое исследование переднего и заднего отрезков глаза осуществляли при помощи щелевой лампы фирмы Opton (Германия). Оценивали состояние роговицы, наличие преципитатов на эндотелии и хрусталике, рефлекс с глазного дна. Проводили бесконтактную офтальмоскопию, используя линзы 78 и 90 дптр.

Офтальмоскопию также проводили с помощью офтальмоскопа Beta 200С (Heine, Германия). Оценивали рефлекс с глазного дна, формирование экссудата в витреальной полости, послеоперационные осложнения (отслойку сетчатки, пролиферативную витреоретинопатию).

В ходе проведения инструментальных исследований дооперационные данные были приняты за норму. Полученные в ходе экспериментов результаты анализировали в сравнении с нормой.

Перед проведением инструментальных исследований всех кроликов туго пеленали, достигали медикаментозного мидриаза за 20–30 минут до исследования инстилляциями капель мидримакс. Для седации внутримышечно вводили 3,0 мл 20% раствора ксилазина и 1,0 мл 20% раствора золетила.

В-сканирование проводилось на аппарате NIDEK US – 4000 (Япония).

В ходе ультразвукового исследования оценивали формирование экссудата в полости СТ и возможные послеоперационные осложнения (рецидив эндофтальмита, отслойка сетчатки, отслойка сосудистой оболочки субатрофия глазного яблока).

Оптическую когерентную томографию (ОСТ) заднего отрезка проводили на томографе RTVue-100 SA (Optovue, США). С учетом строения сетчатки глаз кроликов обследование имело некоторые особенности. Для проведения процедуры ассистент держал кролика на руках, фиксируя голову в зоне подбородника стороной обследуемого глаза. Измерение толщины сетчатки проводилось в зоне лучистости и на средней периферии (Рисунок 5, 6). При необходимости второй ассистент с помощью пинцета выводил глаз в нужную сторону для проведения исследования в определенных участках сетчатки.

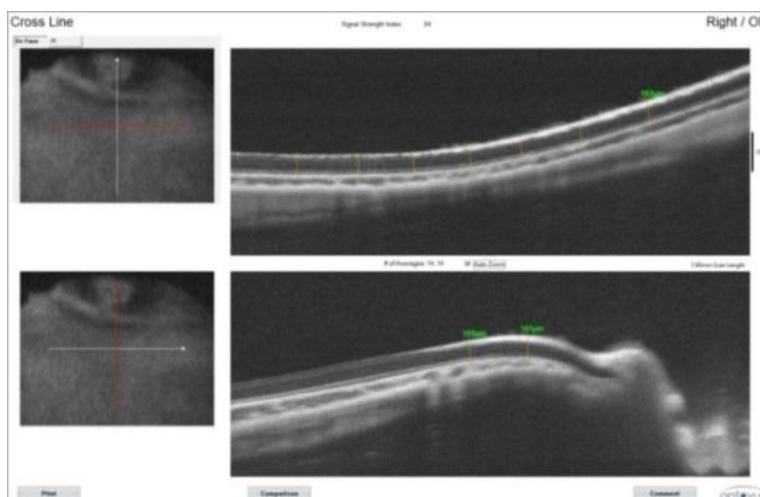


Рисунок 5 – ОСТ сетчатки глаза кролика в зоне лучистости у ДЗН (норма), RTVue-100 SA (Optovue). Толщина сетчатки 160-162 мкм

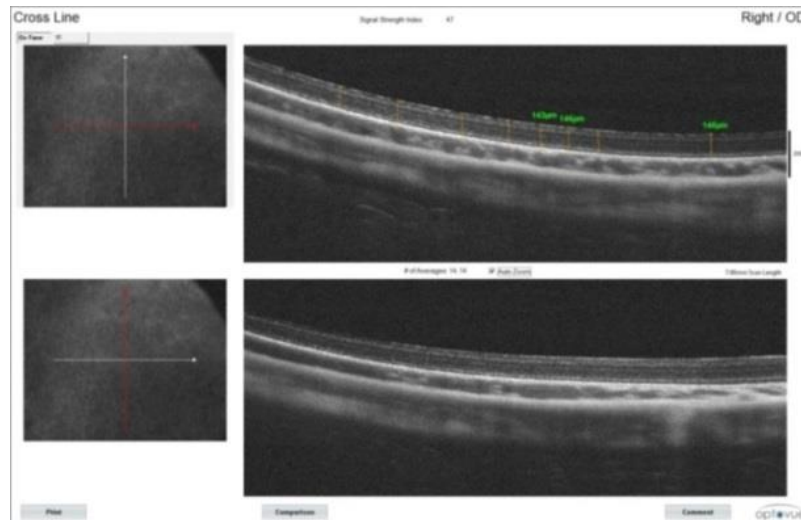


Рисунок 6 – ОСТ сетчатки кролика на периферии (норма), RTVue-100 SA (Optovue). Толщина сетчатки 143-146 мкм

Электроретинографию (ЭРГ) проводили на электроретинографе ER-1000 (Tomey, Япония). В качестве активного электрода использовали волосковый электрод, помещенный в конъюнктивальный мешок в области свода нижнего века, референтный и заземляющие электроды помещали на правое и левое ухо. Исследование проводили в стандартном режиме с периодом темновой адаптации 20 минут и световой адаптации 10 минут (Рисунок 7). Оценивали результаты максимальной, палочковой и колбочковой ЭРГ.



Рисунок 7 – Проведение ЭРГ у кроликов

При отсутствии показателей амплитуды и латентности волн А и В на стимул констатировали функциональную гибель сетчатки.

Лазерную тиндалеметрию (FCM) проводили на приборе FC-2000 (Kowa, Япония) для количественного анализа послеоперационного воспаления. Принцип работы прибора основан на измерении интенсивности лазерного луча, отраженного от взвешенных во влаге передней камеры клеток и крупномолекулярных белков (альбумины и макроглобулины). Метод позволяет неинвазивным способом количественно оценить степень повреждения гематофтальмологического барьера и воспалительной послеоперационной реакции в глазе, что ранее без забора камерной влаги сделать было невозможно. У людей поток белка в норме соответствует $4,56 \pm 1,8$ ф/мс ($M \pm \sigma$), количество клеток в $0,5 \text{ мм}^3 - 2,38 \pm 2,0$ [12; 74].

2.7 Методика морфологического исследования сетчатки энуклеированных глаз кроликов

Изолированные глаза кроликов фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Далее после обезвоживания в спиртах восходящей концентрации препараты заливали в парафин. После этого были выполнены ультратонкие срезы препаратов и их окраска гематоксилин-эозином. Все полученные препараты изучали под микроскопом Leica DM LB2 с увеличением $\times 200$, $\times 400$, фотографировали.

2.8 Статистический анализ результатов исследования

Все данные, полученные в ходе экспериментальной работы, внесены в таблицы с использованием программного обеспечения Microsoft Excel. Расчет объема выборки и статистическую обработку данных выполняли с использованием программы Statistica 10.0, StatSoft. Для оценки нормальности

распределения использовали критерии Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. В связи с распределением данных, отличных от нормальных, в работе были использованы непараметрические методы статистики.

Результаты измерений отражены в следующем виде: Me (Q 25%; Q 75%), где Me – медиана, Q 25% и Q 75% – квантили. Статистический анализ нескольких групп проведен с применением непараметрического критерия Краскела – Уоллиса. Анализ двух несвязанных выборок проведен с применением критерия Манна – Уитни. Сравнение количественных показателей связанных выборок проведено с применением критерия Вилкоксона. Качественные характеристики в группах сравнивались с применением критерия χ^2 . Корреляционный анализ проведен с помощью ранговой корреляции Спирмена (r). При коэффициенте корреляции 0,2–0,39 зависимость считалась слабой, при 0,4–0,59 – умеренной, при 0,6–0,79 – сильной. Во всех случаях статистически значимыми считались данные при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 ИССЛЕДОВАНИЕ СМЕСИ ПФОС С РАСТВОРАМИ АБ И РАЗРАБОТКА ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ ЕЕ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЭНДОФТАЛЬМИТА

Целью данной части исследования стала оценка влияния смеси ПФОС с АБ препаратами на рост и размножение наиболее вероятного возбудителя послеоперационного эндофтальмита (*S. epidermidis*) и разработка метода раннего поэтапного этиопатогенетически обоснованного хирургического лечения послеоперационного эндофтальмита с временной тампонадой витреальной полости ПФОС с растворами АБ препаратов, а также унификация бактериологического исследования.

Для этого необходимо было изучить совместную антибактериальную активность ПФОС с растворами АБ препаратов в эксперименте *in vitro*, унифицировать алгоритм проведения забора биологического материала и его бактериологического исследования и разработать этапы метода раннего хирургического лечения послеоперационного эндофтальмита.

3.1 Результаты исследования влияния смеси ПФОС с растворами АБ препаратов на рост микроорганизмов *in vitro*

3.1.1 Качественный анализ роста колоний *S. epidermidis*

После 24-часового культивирования получены идентичные результаты в одинаковых группах экспериментов № 1 и 2 (концентрация бактериальной взвеси в эксперименте № 1 соответствовала 5 Ед стандарта мутности, в эксперименте № 2 – 10 Ед). Отличие было лишь в том, что в эксперименте № 2

в чашках прослеживался более интенсивный рост колоний в сравнении с чашками этих же групп эксперимента № 1.

Наиболее интенсивный рост колоний прослеживался в чашках групп I экспериментов № 1 и 2, где культивирование проводили с раствором BSS без антибиотика (Рисунок 8). В эксперименте № 1 наблюдался интенсивный рост колоний как на МПА, так и на поверхности BSS. В эксперименте № 2 наблюдался самый интенсивный рост, сплошным газоном.

В чашках групп II, где культивирование проведено с растворами антибиотиков, обнаружено полное отсутствие роста колоний в обоих экспериментах (Рисунок 9).

В чашках групп III, где культивирование проведено с добавлением перфтордекалина, зафиксирован умеренный рост колоний *S. epidermidis* (Рисунок 10).

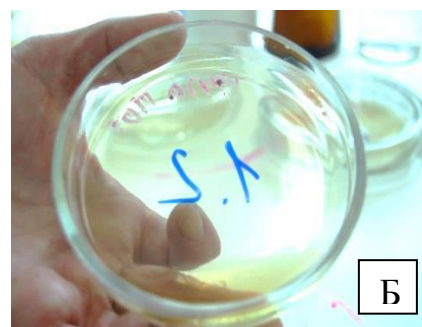
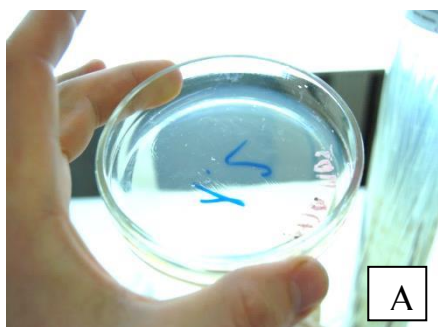
Во всех чашках III группы эксперимента № 2 наблюдался более интенсивный рост, чем в чашках III группы эксперимента № 1. Интенсивность роста колоний в чашках групп III обоих экспериментов была сопоставима с контрольными группами (Рисунок 10, 11). Данная динамика прослеживалась как в эксперименте № 1, так и № 2 с такой же закономерностью более интенсивного роста в эксперименте № 2.



А – эксперимент № 1;

Б – эксперимент № 2

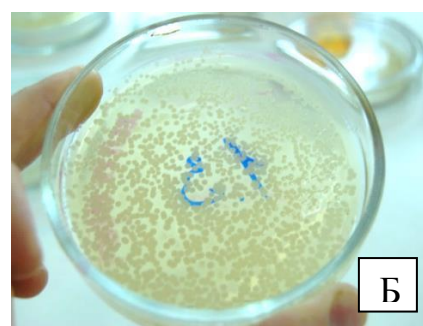
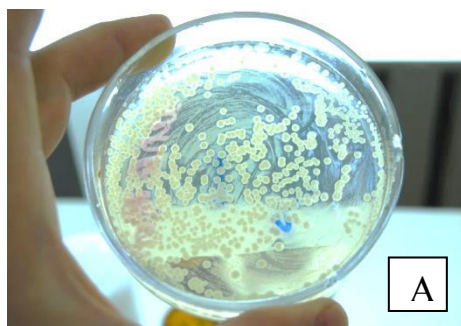
Рисунок 8 – Рост культур в чашках групп I, где культивирование проведено с раствором BSS без антибиотика



А – эксперимент № 1;

Б – эксперимент № 2

Рисунок 9 – Отсутствие роста колоний в чашках групп II,
где культивирование проведено с растворами антибиотиков



А – эксперимент № 1;

Б – эксперимент № 2

Рисунок 10 – Умеренный рост колоний *S. epidermidis* в чашках групп III,
где культивирование проведено с добавлением ПФОС

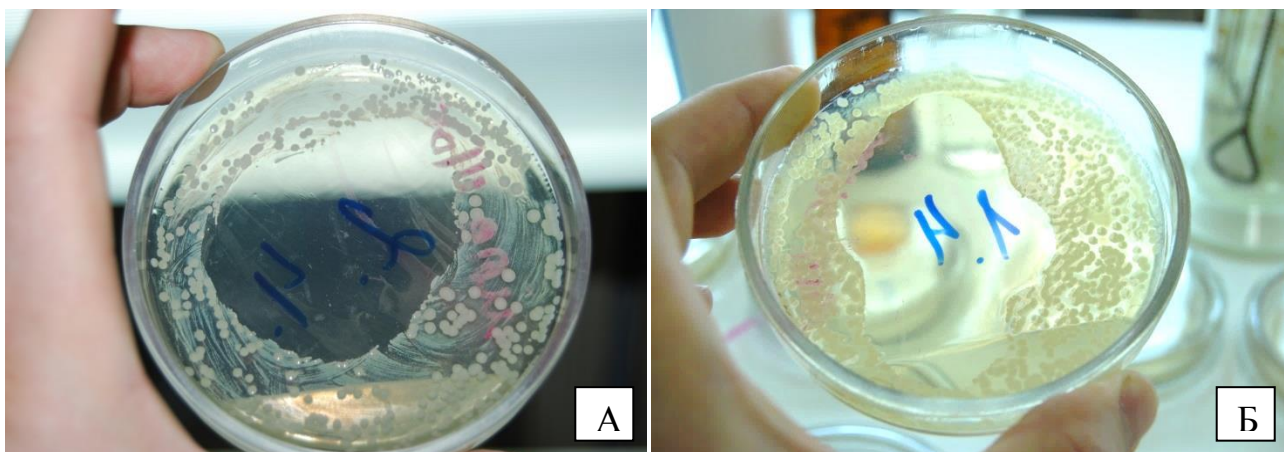


А – эксперимент № 1;

Б – эксперимент № 2

Рисунок 11 – Умеренный рост колоний *S. epidermidis* в чашках контрольных групп,
где проведено культивирование без добавления дополнительных веществ

В чашках групп IV обоих экспериментов, где культивирование проводилось с добавлением перфтордекалина и локальным нанесением растворов АБ препаратов, получено изолированное отсутствие роста колоний в месте нанесения антибиотиков (Рисунок 12).



А – эксперимент № 1;

Б – эксперимент № 2

Рисунок 12 – Чашка IV группы, изолированное отсутствие роста колоний в местах нанесения растворов антибиотиков

В чашках группы IV в эксперименте № 2 также прослеживался более интенсивный рост колоний в отличие от эксперимента № 1. Учитывая локальное отсутствие роста колоний именно в месте нанесения растворов антибиотиков, было решено продолжить экспериментальную работу с данной группой. Далее проведено перемешивание ПФОС с растворами АБ препаратов путем аккуратного покачивания всех чашек групп IV обоих экспериментов и дальнейшее культивирование в термостате при температуре 37 °С в течение 24 часов. Через 24 часа получено подавление роста колоний во всех чашках групп IV. В эксперименте № 1 выявлена 1 чашка с двумя колониями, в эксперименте № 2 – 1 чашка с двумя колониями и 1 чашка с тремя колониями (Рисунок 13).

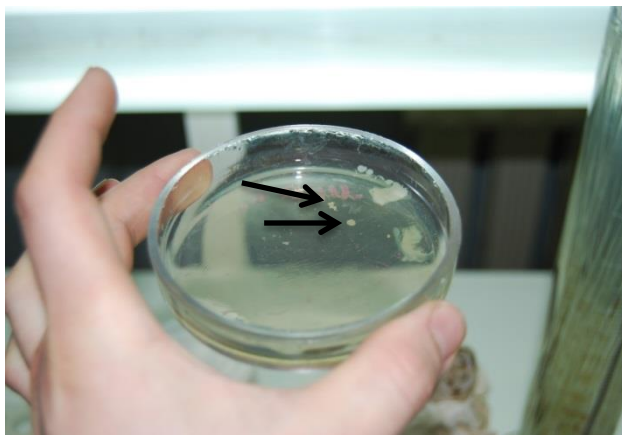


Рисунок 13 – Единичные колонии в чашке группы IV после перемешивания перфтордекалина и растворов антибиотиков и дополнительного культивирования еще 24 часа, эксперимент № 2

3.1.2 Количественный анализ роста колоний *S. epidermidis*

Для количественной оценки результатов эксперимента проведен подсчет количества выросших колоний во всех экспериментальных чашках. В чашках групп I в обоих экспериментах наблюдался рост *S. epidermidis* сплошным газоном, поэтому количество колоний оценено по площади роста колоний на питательной среде и средней площади одной колонии.

Во всех чашках групп II полностью отсутствовал рост колоний *S. epidermidis*. Поэтому дальнейшую статистическую обработку данных этой группы не проводили, учитывая очевидное отличие от других групп.

Количественные результаты роста колоний в чашках групп контроля, I, III, IV экспериментов № 1 и 2 отражены в Таблицах 8, 9.

В ходе экспериментов № 1 и 2 получено статистически значимое отличие в количестве колоний между группами I, III, IV ($p < 0,0001$). При сравнении количества колоний данных групп с контролем выявлены статистически значимые различия между группами I и IV ($p < 0,0001$). При сравнении групп III с контролем статистически значимых различий не выявлено, в эксперименте № 1 $p = 0,286$, в эксперименте № 2 $p = 0,859$.

Таблица 8 – Количественная оценка роста колоний *S. epidermidis*, эксперимент № 1, количество колоний Me (Q 25% ; Q 75%), n=120

Группа			
Контрольная n=30	I n=30	III n=30	IV N=30
826 (790; 907)	2476 (2368; 2580)	820 (780; 880)	342,5 (339; 349)

Таблица 9 – Количественная оценка роста колоний *S. epidermidis*, эксперимент № 2, количество колоний Me (Q 25% ; Q 75%), n=120

Группа			
Контрольная n=30	I n=30	III n=30	IV n=30
2044 (1965; 2156)	6140 (5920; 6445)	2050 (1950; 2190)	860 (840; 880)

После перемешивания перфтордекалина и растворов антибиотиков в чашках групп IV и дополнительного культивирования еще в течение 24 часов обнаружены единичные колонии: в эксперименте № 1 – 1 чашка с двумя колониями, в эксперименте № 2 – 1 чашка с двумя колониями и 1 чашка с тремя колониями. При сравнении данных групп с группами II не выявлено статистически значимого отличия между группами (в эксперименте № 1 $p=0,333$, в эксперименте № 2 $p=0,16$).

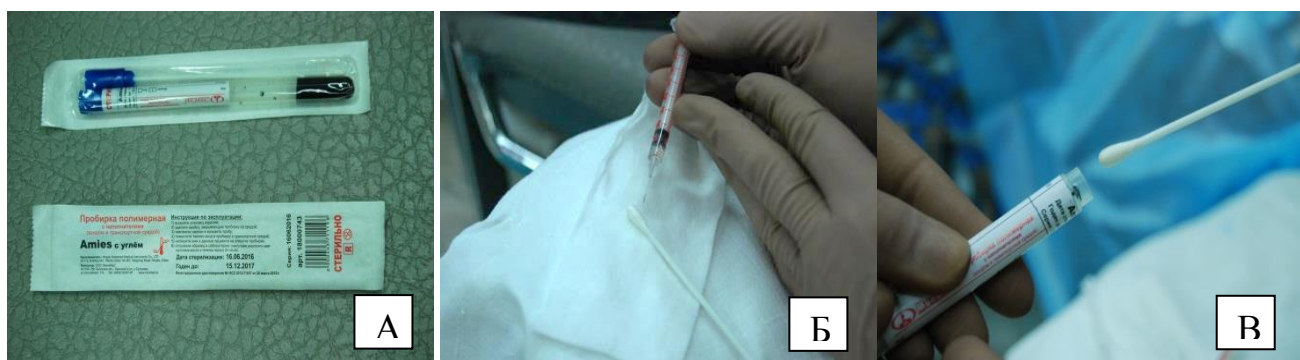
Таким образом, в ходе экспериментальной работы *in vitro* было определено, что водно-солевой раствор BSS, применяемый в офтальмологии в качестве ирригационной жидкости, является дополнительной питательной средой для *S. epidermidis*. Установлено, что растворы АБ препаратов не растворялись в перфтордекалине, а образовывали смесь. Без перемешивания антибиотики действовали локально, при перемешивании бактерицидное и бактериостатическое действие АБ препаратов в смеси с ПФОС не уменьшалось. Также в ходе экспериментальной работы *in vitro* подтверждено, что комбинация 1 мг ванкомицина в 0,1 мл физиологического раствора и 2,25 мг цефтазидима в 0,1 мл физиологического раствора подавляет рост и размножение *S. epidermidis*

с концентрацией клеточной взвеси, более чем в 10000 раз превышающей минимально необходимую для развития эндофтальмита.

3.2 Разработка алгоритма проведения микробиологического и бактериологического исследования материала из передней камеры и полости СТ

Забор интраокулярной жидкости был выполнен у всех кроликов проколом роговицы у лимба иглой 30G со шприцем. Для исследования было забрано по 0,2 мл интракамеральной жидкости. Интраоперационно 0,1 мл сразу наносили на тампон из вискозы и помещали в транспортную среду Amies с углем (данная среда позволяет сохранить материал в течение 3–5 суток при комнатной температуре) для последующей транспортировки в бактериологическую лабораторию ГКБ № 1 (Чебоксары) (Рисунок 14).

Учитывая затраты времени на транспортировку материала, а также режим работы бактериологической лаборатории, посев выполнен только лишь на следующий день, через 16–18 часов после операции.



А – пробирка с транспортной средой Amies

Б – нанесение интраокулярной жидкости на тампон из вискозы

В – тампон из вискозы помещают в пробирку со средой Amies

Рисунок 14 – Хранение и транспортировка забранного материала

В лаборатории Чебоксарского филиале МНТК «Микрохирургия глаза» было выполнено микробиологическое исследование оставшейся интраокулярной жидкости (0,1 мл), Исследуемый материал был нанесен на поверхность кровяного агара (КА) (наиболее универсальной среды) (Рисунок 15).



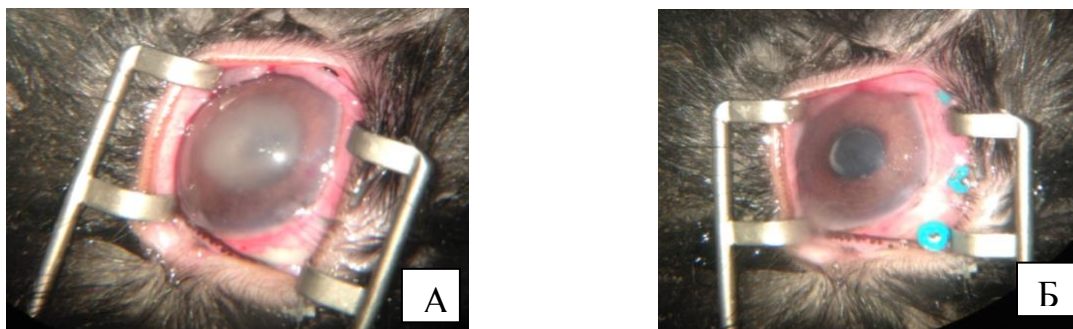
Рисунок 15 – Посев материала на КА в лаборатории Чебоксарского филиала МНТК «Микрохирургия глаза»

Далее проводили культивирование в термостате при температуре 37 °С в течение 24 часов с предварительным анализом роста первичной культуры через 16 часов после посева.

Через 16 часов культивирования все чашки с посевами, выполненные в Чебоксарском филиале МНТК «Микрохирургия глаза», были транспортированы в термосумке в бактериологическую лабораторию ГКБ № 1 для анализа первичного роста культур и дальнейшей идентификации.

После забора материала из передней камеры приступали к биопсии СТ кроликов, у которых лечение предполагало выполнение витрэктомии.

Учитывая выраженную воспалительную реакцию в передней камере и нарушение прозрачности оптических сред, всем кроликам предварительно проводили промывание передней камеры с удалением фибрина для улучшения визуализации оптических сред и возможности безопасного забора материала (Рисунок 16).



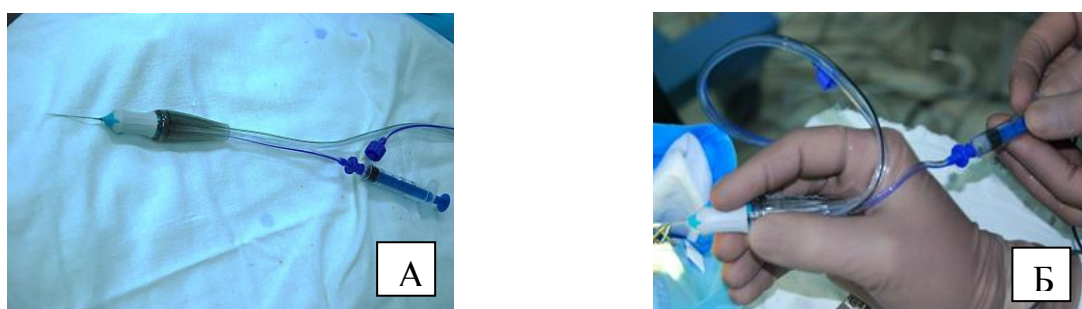
А – перед хирургическим лечением;

Б – после промывания передней камеры и удаления фибрина

Рисунок 16 – Глаз кролика с эндофтальмитом

При проведении биопсии ирригационный поток в полость СТ не включали, учитывая риск забора ирригационной жидкости и повышенных ложноотрицательных результатов.

Аспирационная линия витректора подключалась к шприцу, на витреальной машине отключали аспирационный поток, количество резов выставляли равным 5000 для уменьшения вероятности тракций сетчатки. В витреальную полость вводили осветитель и витреотом («окошком» вверх) до визуализации в проекции зрачка. С помощью педали хирург включал резы витреотома, ассистент, оттягивая поршень шприца, создавал аспирационный поток и забирал 0,2–0,3 мл интравитреального содержимого (Рисунок 17).



А – аспирационная линия витректора соединена со шприцем;

Б – создание аспирационного потока в шприц

Рисунок 17 – Методика создания аспирационного потока при биопсии

Бактериологическое исследование биопсии СТ проводили аналогично исследованию содержимого передней камеры. Половину полученного ранее материала помещали на тампоны из вискозы и транспортировали в бактериологическую лабораторию в пробирках со средой Amies с углем. Остальную часть забранного материала культивировали сразу после операции на чашки Петри с КА, с дальнейшей транспортировкой проб через 16 часов в бактериологическую лабораторию.

Таким образом, унифицирован алгоритм проведения бактериологического исследования, заключающийся в заборе материала из передней камеры с помощью шприца 30G и из полости СТ с помощью витреотома, транспортировке забранного материала в специальной пробирке с угольной средой Amies, а также в особенностях бактериологического исследования (посев половины забранного материала на КА непосредственно после операции). Соблюдение данного алгоритма позволило сократить сроки от момента забора материала до получения результатов и снизить вероятность ложноотрицательных результатов.

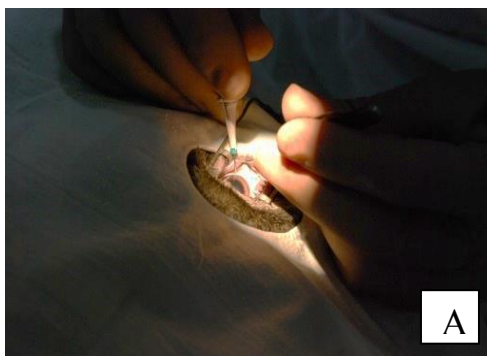
3.3 Разработка поэтапного хирургического лечения послеоперационного эндофтальмита

Хирургическое лечение представляло два этапа операции с интервалом 14 суток.

Первый этап лечения был выполнен через 14 часов после возникновения послеоперационного эндофтальмита и включал в себя витрэктомию с тампонадой витреальной полости ПФОС с одномоментным интравитреальным введением 1 мг ванкомицина в 0,1 мл физиологического раствора и 2,25 мг цефтазидима в 0,1 мл физиологического раствора.

Порты устанавливали в 3 мм от лимба в проекции 10 и 14 часовых меридианов для витректора и осветителя, 12 часов – для установки ирригационного потока.

Витрэктомию начинали в передних отделах витреума, так как выраженная экссудация в СТ не позволяла визуализировать и дифференцировать структуры сетчатки. Витрэктомию выполняли практически «вслепую», направляя окошко витректора вверх и подсвечивая его осветителем. Учитывая возможности машины Stellaris PC, во время выполнения витрэктомии использовали различные фильтры для улучшения визуализации оптических сред. Удаляя основную часть экссудата, в центральных отделах СТ использовали зеленый фильтр, что немного увеличивало контрастность восприятия. При работе ближе к сетчатке использовали желтый световой фильтр, что позволяло определять границу между сетчаткой и экссудатом. Визуализировать сетчатку можно было лишь ориентируясь на ее сосуды. Удалить экссудат из СТ в полном объеме без риска ятрогенного повреждения сетчатки не представлялось возможным. При подтягивании преретинально расположенного экссудата он не снимался единым блоком, а тянулся, вызывая тракции сетчатки. Данное обстоятельство создавало угрозу ятрогенного разрыва или отслойки сетчатки при усилении воздействия. Поэтому при риске повреждения сетчатки в местах плотной фиксации экссудат удаляли не в полном объеме. Интраоперационно в качестве ирригационной жидкости использовали физиологический раствор. После выполнения витрэктомии в максимально возможном объеме в витреальную полость вводили 1,0–1,5 мл перфтордекалина до полного ее заполнения (Рисунок 18).



А – установка портов;

Б – этап витрэктомии

Рисунок 18 – Витрэктомия у кроликов

После этого удалялись порты с ушиванием склеротомических отверстий и созданием небольшой гипотонии. Далее производилось интравитреальное введение 1 мг ванкомицина в 0,1 мл физиологического раствора иглой 30G. Срез иглы был направлен вверх, в противоположную сторону от сетчатки. Необходимости очень медленного введения не было, учитывая противодействие ПФОС струе вводимого препарата. Далее проверяли офтальмотонус, при нормотензии или гипертензии выполняли роговичный парацентез с выпусканьем небольшого количества влаги передней камеры. Далее аналогично проводили интравитреальное введение 2,25 мг цефтазидима в 0,1 мл физиологического раствора (Рисунок 19).



Рисунок 19 – Интравитреальное введение АБ препаратов

На 3-и сутки после операции дополнительно интравитреально вводился АБ препарат в зависимости от выявленной микрофлоры.

Второй этап хирургического лечения был выполнен через 14 суток и проводился в условиях восстановления прозрачности оптических сред. Было выполнено полное удаление ПФОС и эфиретинально расположенного экссудата из полости СТ. Операция завершалась тампонадой витреальной полости СМ (Рисунок 20).

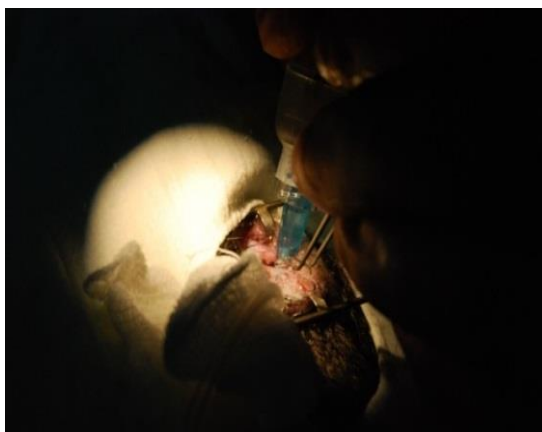


Рисунок 20 – Тампонада витреальной полости СМ

Таким образом, особенностью разработанного метода лечения явилась возможность экстренно создать условия для подавления воспаления внутри глаза за счет тампонады витреальной полости ПФОС и интравитреального введения комбинации АБ. ПФОС занимал весь объем витреальной полости, препятствуя размножению бактерий, способствуя опосредованному бактериостатическому действию. За счет применения комбинации АБ возникало бактерицидное действие в очаге воспаления. В процессе дальнейшего лечения выбирался этиопатогенетически обоснованный АБ препарат на основании бактериологического исследования. Риск рецидива послеоперационного воспаления при применении данного метода лечения был минимален, так как во время второго этапа полностью удалялся экссудат из витреальной полости в условиях восстановления прозрачности оптических сред.

ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ IN VIVO

В данной главе для решения поставленных задач приведены результаты структурно-функциональных изменений сетчатки глаз кроликов при использовании разработанного метода в сравнении с традиционными способами хирургического лечения эндофтальмита и результаты исследования эффективности и безопасности разработанного метода в лечении эндофтальмита, вызванного Гр. «+» микрофлорой на примере *S. epidermidis* и Гр. «-» микрофлорой на примере *E. coli*.

4.1 Результаты инструментальных исследований кроликов до операции (контрольная группа во всех экспериментах на кроликах *in vivo*)

До начала экспериментальных исследований определены дооперационные данные всех 118 кроликов породы Шиншилла массой 3500–4500 г. Полученные результаты были приняты за норму и использовались в качестве контроля во всех экспериментах на кроликах *in vivo*.

Оптическая когерентная томография (ОСТ)

Толщина сетчатки кроликов у ДЗН в зоне лучистости 164 (162; 166) мкм, на средней периферии – 145 (143; 148) мкм.

Электроретинография (ЭРГ)

Результаты максимальной, палочковой и колбочковой ЭРГ, принятые за норму, указаны в Таблице 10.

Лазерная тиндалеметрия (FCM)

Поток белка – 8,35 (8,1; 8,5) ф/мс, количество клеток в 0,5 мм³ – 3 (2,9; 3,2).

Таблица 10 – Дооперационные данные ЭРГ кроликов, принятые за норму

Палочковая ЭРГ				Максимальная ЭРГ				Колбочковая ЭРГ			
волна А		волна В		волна А		волна В		волна А		волна В	
ампли- туда, мкВ	латент- ность, мс	ампли- туда, мкВ	латент- ность, мс	ампли- туда, мкВ	латент- ность, мс	ампли- туда, мкВ	латент- ность, мс	ампли- туда, мкВ	латент- ность, мс	ампли- туда, мкВ	латент- ность, мс
42 (41; 43)	15,5 (15; 16)	73,5 (73; 74)	65 (64; 66)	40 (39; 41)	21 (20; 22)	131 (129; 132)	42 (41; 43)	25 (24; 25)	19 (18; 20)	67,5 (66; 69)	33,5 (33; 34)

4.2 Сравнительный анализ различных методов оперативного вмешательства, используемых в лечении эндофтальмитов, в эксперименте *in vivo* на интактных глазах

Целью данной части исследования стала оценка безопасности для сетчатки различных способов хирургического лечения эндофтальмита по выявлению ее структурно-функциональных изменений в послеоперационном периоде.

4.2.1 Результаты инструментальных исследований

Сравнительный анализ различных методов оперативного вмешательства в четырех группах (I группа – витрэктомия с замещением СТ ПФОС и интравитреальным введением в конце операции 1 мг ванкомицина и 2,25 мг цефтазидима, II – витрэктомия с интравитреальным введением 1 мг ванкомицина и 2,25 мг цефтазидима, III – интравитреальное введение 1 мг ванкомицина и 2,25 мг цефтазидима, IV – витрэктомия с замещением СТ СМ) проводили на основании результатов инструментальных и морфологических исследований.

На 3-е сутки после операции воспалительные осложнения не выявлены ни в одной группе. При биомикроскопии у 3 кроликов III группы (42,86%) наблюдалось субконъюнктивальное кровоизлияние, у остальных 4 животных (57,14%) глаза были абсолютно спокойны. У всех кроликов I, II и IV групп, где выполнялась витрэктомия, наблюдалась сосудистая инъекция и хемоз конъюнктивы в местах операционного доступа, швов. Признаков воспаления в передней камере не выявлено ни в одной группе. При офтальмоскопии во всех группах визуализировалась нормальная сетчатка без структурных изменений. У кроликов I группы определялась граница уровня перфтордекалина сверху, у кроликов IV группы граница пузыря СМ в нижнем квадранте.

На 7-е сутки при биомикроскопии выявлена конъюнктивальная инъекция в местах операционного доступа у кроликов I, III и IV групп. Признаков воспаления в передней камере не обнаружено ни в одной группе. При офтальмоскопии во всех группах визуализировалась нормальная сетчатка без структурных изменений.

Следующим периодом наблюдения были 14-е сутки после операции. При биомикроскопии и офтальмоскопии особенностей, как и в предыдущие осмотры, не было выявлено.

При проведении ультразвукового исследования во всех группах подтверждалось отсутствие послеоперационных осложнений, таких как отслойка сетчатки, отслойка сосудистой оболочки, гемофтальм и др.

Данные инструментальных исследований соответствовали данным биомикроскопии и офтальмоскопии.

4.2.1.1 Лазерная тиндалеметрия

Данные лазерной тиндалеметрии (поток белка в передней камере и количество клеток) отражены в Таблице 11.

По данным FCM в послеоперационном периоде прослеживалась динамика повышения потока белка в передней камере и количества клеток во всех группах к 3-м суткам.

Таблица 11 – Данные FCM кроликов в группах I–IV на 3, 7, 14-е сутки после операции

Группа	3-е сутки		7-е сутки		14-е сутки	
	Поток белка, ф/мс	Количество клеток в 0,5 мм ³	Поток белка, ф/мс	Количество клеток в 0,5 мм ³	Поток белка, ф/мс	Количество клеток в 0,5 мм ³
I (n=7)	13,2 (10,6; 14,6)*	4,6 (3,9; 5,1)*	11,8 (9,8; 12,1)*	4,2 (3,8; 4,4)*	10,1 (9,1; 11,7)*	4 (3,7; 4,3)
II (n=7)	12,2 (10,7; 13,4)*	4,2 (3,9; 4,9)*	10,7 (9,6; 12,6)*	4,1 (3,7; 4,2)*	10,4 (9,3; 11,4)*	3,9 (3,6; 4,1)
III (n=7)	11,6 (9,1; 12,8)*	4,6 (3,8; 4,8)*	10,4 (9; 11,2)*	3,8 (3,6; 4,2)	9,9 (8,7; 10,3)	3,7 (3,5; 4,3)
IV (n=7)	12,8 (10,5; 14,3)*	4,2 (3,9; 5,2)*	11,8 (9,7; 13,1)*	4,1 (3,8; 4,2)*	10,3 (9,4; 11,9)*	3,9 (3,7; 4,1)

Примечание: *разница статистически достоверна относительно данных контроля $p < 0,05$.

В I группе повышение медианного значения от исходного по потоку белка составило 3,85 ф/мс, по количеству клеток в 0,5 мм³ – 1,6 ($p=0,018$), во II – 3,85 и 3,2 ($p=0,018$), в III – 3,25 ($p=0,018$) и 1,2 ($p=0,028$), в IV – 4,45 ($p=0,018$) и 1,2 ($p=0,018$) соответственно. Статистически значимого отличия в повышении показателей FCM между группами на 3-и сутки не обнаружено. При сравнении потока белка в передней камере достоверность отличия между группами: I и II ($p=0,85$), I и III ($p=0,12$), I и IV ($p=0,89$), II и III ($p=0,2$), II и IV ($p=0,61$), III и IV ($p=0,15$). При сравнении количества клеток в 0,5 мм³ достоверность отличия между группами: I и II ($p=0,85$), I и III ($p=0,12$), I и IV ($p=0,95$), II и III ($p=0,2$), II и IV ($p=0,6$), III и IV ($p=0,12$).

К 7-м суткам после операции прослеживалась динамика снижения воспалительной реакции: поток белка уменьшился в I группе на 1,4 ф/мс ($p=0,043$), количества клеток – на 0,2 ($p=0,018$), во II группе данные показатели

снизились на 1,5 ($p=0,043$) и 0,1 ($p=0,028$), в III группе – на 1,2 ($p=0,018$) и 0,18 ($p=0,043$), в IV – на 1 ($p=0,018$) и 0,1 ($p=0,028$) соответственно. Статистически значимого отличия в показателях FCM между группами на 7-е сутки не обнаружено. При сравнении потока белка в передней камеры достоверность отличия между группами: I и II ($p=0,65$), I и III ($p=0,1$), I и IV ($p=0,85$), II и III ($p=0,25$), II и IV ($p=0,44$), III и IV ($p=0,11$). При сравнении количества клеток в $0,5 \text{ мм}^3$ достоверность отличия между группами: I и II ($p=0,14$), I и III ($p=0,2$), I и IV ($p=0,33$), II и III ($p=0,95$), II и IV ($p=0,75$), III и IV ($p=0,79$).

К 14-м суткам прослеживалось дальнейшее снижение воспалительной реакции. Поток белка уменьшился в I группе на 1,7 ф/мс ($p=0,018$), количества клеток – на 0,2 ($p=0,018$), во II группе данные показатели снизились на 0,3 ($p=0,018$) и 0,2 ($p=0,028$), в III группе – на 0,5 ($p=0,018$) и 0,1 ($p=0,018$), в IV – на 1,5 ($p=0,018$) и 0,2 ($p=0,018$) соответственно. Статистически значимого отличия в показателях FCM между группами на 14-е сутки не обнаружено. При сравнении потока белка в передней камере достоверность отличия между группами: I и II ($p=1,0$), I и III ($p=0,2$), I и IV ($p=0,7$), II и III ($p=0,18$), II и IV ($p=0,7$), III и IV ($p=0,14$). При сравнении количества клеток в $0,5 \text{ мм}^3$ достоверность отличия между группами: I и II ($p=0,16$), I и III ($p=0,3$), I и IV ($p=0,24$), II и III ($p=0,89$), II и IV ($p=0,95$), III и IV ($p=1,0$).

4.2.1.2 Оптическая когерентная томография

При измерении толщины сетчатки в зоне лучистости и на средней периферии не выявлено значимого утолщения слоев сетчатки в послеоперационном периоде ни в одной группе (Таблица 12).

Статистически значимого отличия в толщине сетчатки между группами не обнаружено. При сравнении толщины сетчатки на 3-е сутки в зоне лучистости достоверность отличия между группами: I и II ($p=0,9$), I и III ($p=0,9$), I и IV ($p=0,85$), II и III ($p=0,75$), II и IV ($p=0,7$), III и IV ($p=0,95$); на

периферии: I и II ($p=0,9$), I и III ($p=0,65$), I и IV ($p=0,18$), II и III ($p=0,56$), II и IV ($p=0,28$), III и IV ($p=0,85$). При сравнении толщины сетчатки на 7-е сутки в зоне лучистости достоверность отличия между группами: I и II ($p=0,95$), I и III ($p=0,4$), I и IV ($p=0,7$), II и III ($p=0,3$), II и IV ($p=0,5$), III и IV ($p=0,75$); на периферии: I и II ($p=0,4$), I и III ($p=0,9$), I и IV ($p=0,37$), II и III ($p=0,48$), II и IV ($p=0,9$), III и IV ($p=0,44$). При сравнении толщины сетчатки на 14-е сутки в зоне лучистости достоверность отличия между группами: I и II ($p=0,4$), I и III ($p=0,65$), I и IV ($p=0,75$), II и III ($p=0,25$), II и IV ($p=0,25$), III и IV ($p=1,0$); на периферии: I и II ($p=0,16$), I и III ($p=0,6$), I и IV ($p=0,3$), II и III ($p=0,6$), II и IV ($p=0,8$), III и IV ($p=0,8$).

Таблица 12 – Толщина сетчатки по данным ОСТ кроликов I–IV групп на 3, 7, 14-е сутки после операции

Группа	3-е сутки		7-е сутки		14-е сутки	
	Зона лучистости у ДЗН, мкм	Средняя периферия, мкм	Зона лучистости у ДЗН, мкм	Средняя периферия, мкм	Зона лучистости у ДЗН, мкм	Средняя периферия, мкм
I (n=7)	170 (155; 173)	142 (139; 148)	167 (161; 174)	147 (140; 150)	166 (160; 172)	147 (141; 151)
II (n=7)	170 (160; 173)	142 (139;150)	169 (165; 173)	142 (139; 149)	169 (164; 173)	141 (139; 148)
III (n=7)	167 (156; 173)	146 (139; 151)	165 (158; 171)	148 (140; 153)	164 (157; 170)	147 (139; 152)
IV (n=7)	168 (156; 171)	145 (144; 149)	168 (162;171)	142 (138; 152)	164 (161; 170)	141 (138; 152)

Примечание: разница статистически достоверна относительно данных контроля $p < 0,05$.

4.2.1.3 Электроретинография

При анализе полученных результатов данных ЭРГ на 3-е сутки после операции прослеживалась общая динамика снижения практически всех показателей, в основном за счет снижения амплитуды и латентности волны В во всех группах (Таблица 13).

Таблица 13 – Данные ЭРГ кроликов I (n=7), II (n=7), III (n=7), IV (n=7) групп на 3-е сутки после операции

Группа	Палочковая ЭРГ				Максимальная ЭРГ				Колбочковая ЭРГ			
	волна А		волна В		волна А		волна В		волна А		волна В	
	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс
I	36 (35; 39)**	12 (10; 13)**	39 (38; 42)**	50 (48; 50)**	43 (40; 44)*	15 (14; 15)**	101 (100; 104)**	34 (34; 35)**	25 (23; 25)	20 (19; 21)	41 (39; 42)**	35 (33; 35)
II	38 (36; 39)**	12 (11; 13)**	39 (38; 43)**	49 (48; 50)**	43 (43; 44)*	15 (14; 16)**	101 (99; 104)**	34 (33; 36)**	25 (23; 27)	19 (19; 20)	42 (40; 43)**	35 (33; 36)
III	34 (32; 36)**	16 (15; 17)	42 (41; 45)**	53 (51; 54)*	44 (43; 45)*	21 (19; 25)	101 (100; 104)**	35 (35; 37)**	25 (24; 27)	20 (19; 20)	59 (58; 60)**	35 (34; 37)
IV	35 (33; 38)**	12 (10; 13)**	38 (37; 39)**	48 (46; 50)**	40 (37; 42)	15 (14; 15)**	104 (97; 105)**	34 (30; 35)**	25 (22; 25)	20 (19; 20)	42 (39; 42)**	35 (33; 36)

Примечание: *разница статистически достоверна относительно данных контроля $p < 0,05$;

**разница статистически достоверна относительно данных контроля, $p < 0,01$.

К 7-м суткам после операции наблюдалось улучшение всех показателей во всех группах. В I группе значения приближались к норме, статистически значимой разницы между полученными данными и контролем не было ($p > 0,05$). В группах, где выполнялась витрэктомия, ЭРГ оставалась сниженной в основном за счет сниженных показателей амплитуды и латентности волны В ($p > 0,01$). Функциональное состояние сетчатки глаз кроликов I группы улучшилось за счет повышения показателей палочковой ЭРГ: латентности волны А ($p = 0,028$), амплитуды волны В ($p = 0,018$); максимальной ЭРГ: амплитуды и латентности волны В ($p = 0,018$); колбочковой ЭРГ: амплитуды и латентности волны В ($p = 0,018$). Функциональное состояние сетчатки глаз кроликов II группы улучшилось за счет повышения показателей палочковой ЭРГ: амплитуды ($p = 0,028$) и латентности ($p = 0,018$) волны А, амплитуды и латентности волны В ($p = 0,018$); максимальной ЭРГ: амплитуды волны А

($p=0,028$), амплитуды и латентности волны В ($p=0,018$); колбочковой ЭРГ: амплитуды и латентности волны В ($p=0,018$). Функциональное состояние сетчатки глаз кроликов III группы улучшилось за счет повышения показателей палочковой ЭРГ: амплитуды волны А ($p=0,018$), амплитуды и латентности волны В ($p=0,018$); максимальной ЭРГ: амплитуды волны А ($p=0,028$), амплитуды и латентности волны В ($p=0,018$); колбочковой ЭРГ: амплитуды волны В ($p=0,018$). Функциональное состояние сетчатки глаз кроликов IV группы улучшилось за счет повышения показателей палочковой ЭРГ: латентности волны А ($p=0,018$), амплитуды В ($p=0,018$); максимальной ЭРГ: амплитуды и латентности волны А ($p=0,018$), амплитуды и латентности волны В ($p=0,018$); колбочковой ЭРГ: амплитуды и латентности волны В ($p=0,028$) (Таблица 14).

Таблица 14 – Данные ЭРГ кроликов I ($n=7$), II ($n=7$), III ($n=7$), IV ($n=7$) групп на 7-е сутки после операции

Группа	Палочковая ЭРГ				Максимальная ЭРГ				Колбочковая ЭРГ			
	волна А		волна В		волна А		волна В		волна А		волна В	
	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс
I	37 (36; 38)*	15 (14; 16)	57 (56; 58)*	50 (48; 57)*	40 (39; 42)	21 (20; 23)	123 (119; 127)*	42 (38; 44)	25 (23; 25)	19 (18; 21)	46 (45; 50)*	29 (28; 30)*
II	42 (41; 43)	16 (15; 17)	59 (57; 65)*	64 (57; 65)	41 (40; 42)	21 (20; 22)	124 (120; 127)*	42 (41; 44)	25 (23; 25)	19 (19; 21)	67 (66; 69)	33 (33; 34)
III	42 (41; 43)	15 (14; 16)	73 (73; 74)	65 (65; 66)	40 (39; 41)	21 (19; 23)	131 (128; 132)	42 (40; 43)	25 (24; 25)	19 (18; 20)	68 (66; 69)	33 (32; 34)
IV	36 (34; 38)*	15 (14; 16)	57 (52; 58)*	49 (46; 54)*	40 (39; 42)	21 (20; 23)	120 (109; 123)*	42 (38; 44)	25 (23; 25)	19 (18; 21)	45 (42; 46)*	29 (27; 30)*

Примечание: * разница статистически достоверна относительно данных контроля, $p < 0,05$.

К 14-м суткам значимых изменений в ЭРГ не происходило, показатели во всех группах приближались к нормальным значениям. Статистически значимой

разницы между III группой и контролем по всем показателем ЭРГ не выявлено ($p > 0,05$). В I группе выявлены сниженные показатели: амплитуда волны А палочковой ЭРГ ($p = 0,002$), амплитуда ($p = 0,0016$) и латентность ($p = 0,0017$) волны В палочковой ЭРГ, амплитуда волны В максимальной ЭРГ ($p = 0,0021$), амплитуда ($p = 0,0017$) и латентность ($p = 0,004$) волны В колбочковой ЭРГ. Во II группе: амплитуда волны В палочковой ЭРГ ($p = 0,0045$), амплитуды волны В максимальной ЭРГ ($p = 0,0021$). В IV группе оставались сниженные показатели ЭРГ: амплитуда волны А палочковой ЭРГ ($p = 0,0025$), амплитуда ($p = 0,0016$) и латентность ($p = 0,0017$) волны В палочковой ЭРГ, амплитуда волны В максимальной ЭРГ ($p = 0,0021$), амплитуда ($p = 0,0017$) и латентность ($p = 0,0031$) волны В колбочковой ЭРГ (Таблица 15).

Таблица 15 – Данные ЭРГ кроликов I (n=7), II (n=7), III (n=7), IV (n=7) групп на 14-е сутки после операции

Группа	Палочковая ЭРГ				Максимальная ЭРГ				Колбочковая ЭРГ			
	волна А		волна В		волна А		волна В		волна А		волна В	
	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс
I	37 (36; 39)*	15 (14; 16)	59 (58; 65)*	58 (50; 60)*	40 (39; 42)	21 (20; 23)	125 (120; 128)*	42 (38; 44)	25 (23; 25)	19 (18; 21)	51 (50; 58)*	29 (28; 30)*
II	42 (40; 43)	16 (15; 17)	59 (57; 65)*	64 (58; 66)	41 (40; 42)	21 (20; 22)	125 (120; 127)*	42 (41; 44)	25 (23; 25)	19 (19; 21)	67 (66; 69)	33 (33; 34)
III	43 (42; 44)	15 (14; 16)	74 (73; 75)	65 (65; 66)	39 (39; 40)	20 (19; 23)	129 (128; 131)	42 (40; 43)	25 (24; 25)	19 (18; 20)	68 (66; 69)	33 (32; 34)
IV	37 (35; 40)*	15 (14; 16)	59 (52; 61)*	54 (49; 56)*	40 (39; 42)	21 (20; 23)	120 (117; 123)*	42 (38; 44)	25 (23; 25)	19 (18; 21)	49 (48; 56)*	29 (27; 30)*

Примечание: * разница статистически достоверна относительно данных контроля, $p < 0,05$.

Статистически значимая разница в показателях ЭРГ выявлена между I и II группами в значениях: амплитуда волны В палочковой ЭРГ ($p = 0,0038$), амплитуда волны В максимальной ЭРГ ($p = 0,0068$); в группах II и IV в значениях: амплитуда волны А палочковой ЭРГ ($p = 0,0036$), латентность волны

В палочковой ЭРГ ($p=0,0017$), амплитуда волны В максимальной ЭРГ ($p=0,004$), амплитуда ($p=0,0017$) и латентность ($p=0,0016$) волны В колбочковой ЭРГ. Разницы в сниженных показателях ЭРГ I и IV групп не выявлено по всем параметрам $p>0,1$.

Сниженными оставались показатели ЭРГ в группах, где выполнялась витрэктомия в любых комбинациях, за счет сниженных показателей амплитуды и латентности волны В.

4.2.2 Результаты морфологического исследования сетчатки

Через 14 суток после операции все кролики выведены из эксперимента, проведено морфологическое исследование сетчатки оперированных глаз.

У кроликов I группы не обнаружено выраженных структурных изменений сетчатки при морфологическом исследовании в зоне лучистости и на средней периферии. Хорошо визуализировались все ее слои: слой фоторецепторных клеток, наружный ядерный слой, наружный сетчатый слой, внутренний ядерный слой, слой нервных волокон, ганглионарный слой (Рисунок 21). В некоторых образцах определяется слабовыраженный отек слоя нервных волокон.

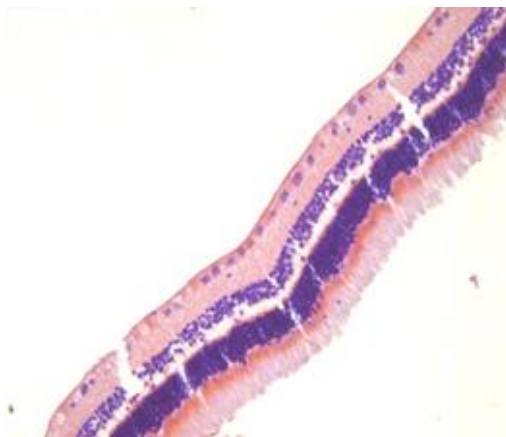


Рисунок 21 – Сетчатка глаза кролика III группы через 14 суток. Зона средней периферии. Отсутствие изменений в структуре сетчатки.

Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. $\times 200$

Более выраженные морфологические изменения были выявлены в образцах сетчатки глаз кроликов I, II и IV групп, где выполнялась витрэктомия. Структурные изменения нервной ткани имели аналогичный характер и одинаковую степень выраженности. В частности, был выявлен более выраженный отёк слоя нервных волокон и слоя ганглионарных клеток в сравнении с группой III (Рисунок 22, 23, 24).

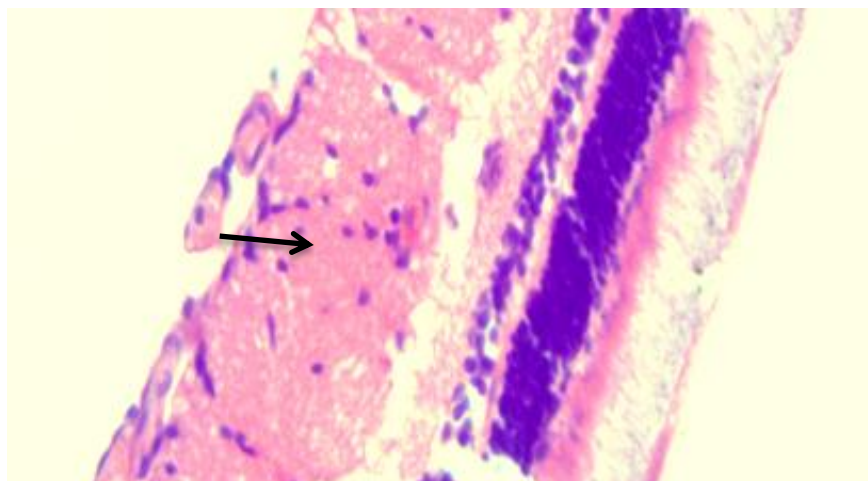


Рисунок 22 – Сетчатка глаза кролика II группы через 14 суток. Зона лучистости. Небольшой отек сетчатки. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. × 400

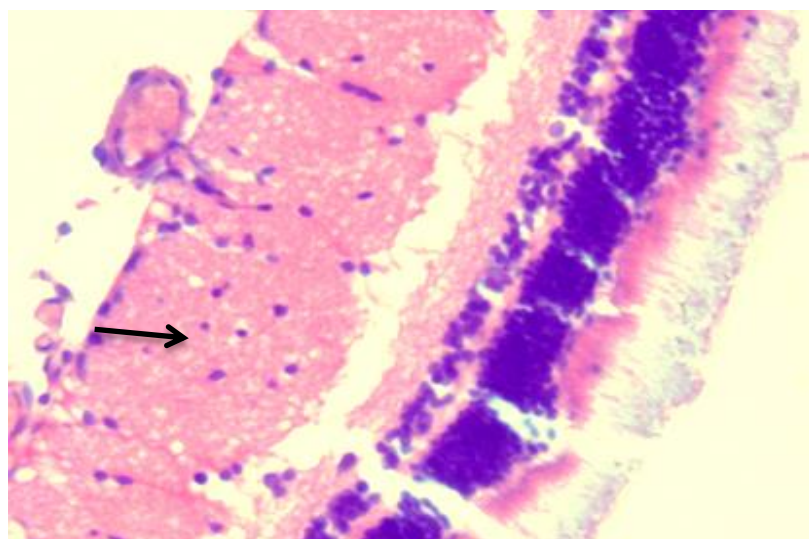


Рисунок 23 – Сетчатка кролика I группы через 14 суток. Зона лучистости. Отек слоя нервных волокон и слоя ганглиозных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. × 400

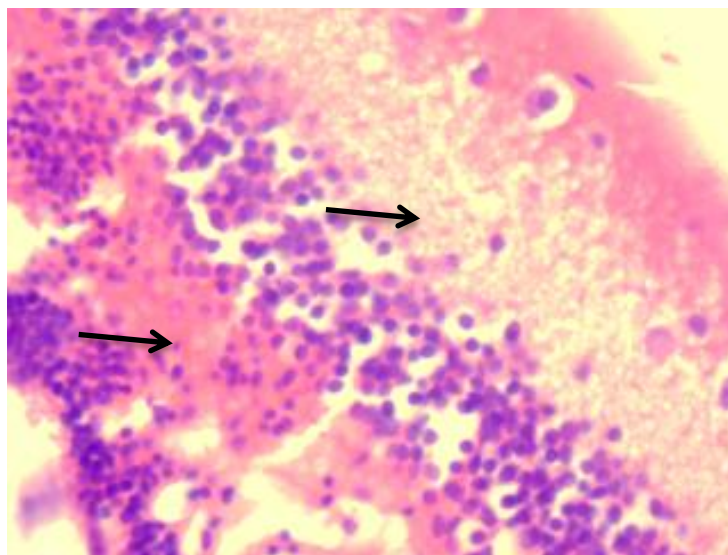


Рисунок 24 – Сетчатка глаза кролика IV группы через 14 суток. Зона периферии. Стрелками указаны гидропические изменения элементов наружного и внутреннего сетчатого слоя. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. $\times 400$

Клетки пигментного слоя сетчатки были частично фрагментированы, местами наблюдались деструкция и распад отдельных клеточных элементов. Слой фоторецепторных клеток был сохранен, однако общее их количество было снижено по сравнению с группой III. Хориокапилляры сосудистой оболочки в большинстве своем были расширены, полнокровны. Наблюдались гидропические изменения элементов внутреннего сетчатого слоя. Данные изменения были обнаружены во всех группах, где выполнялась витрэктомия, независимо от вида тампонирующего вещества.

Таким образом, функциональные и структурные изменения сетчатки, возникающие при витрэктомии с тампонадой ПФОС до 14 суток с интравитреальным введением 1 мг ванкомицина в 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида и 2,25 мг цефтазидима в 0,1 мл 0,9% раствора натрия, были сопоставимы с изменениями при витрэктомии совместно с интравитреальным введением комбинации АБ препаратов и при витрэктомии с тампонадой витреальной полости СМ ($p=0,002$).

4.3 Оценка эффективности и безопасности разработанного метода в лечении эндофтальмита, вызванного Гр. «+» микрофлорой на примере *S. epidermidis* и Гр. «-» микрофлорой на примере *E. coli*

В данной части экспериментальной работы для решения поставленных задач приведены результаты лечения эндофтальмита, вызванного Гр. «+» микрофлорой на примере *S. epidermidis* и Гр. «-» микрофлорой на примере *E. coli*, при использовании разработанного метода в сравнении с традиционными способами хирургического лечения эндофтальмита. Безопасность разработанного метода оценена по анализу клинико-функциональных и структурных изменений сетчатки глаз кроликов.

4.3.1 Оценка эффективности и безопасности витрэктомии с тампонадой витреальной полости ПФОС с растворами АБ препаратов в течение 14 суток в лечении стафилококкового послеоперационного эндофтальмита в эксперименте *in vivo*

Целью данной части исследования стала оценка эффективности и безопасности применения перфтордекалина с растворами АБ препаратов для тампонады витреальной полости при лечении экспериментального послеоперационного эндофтальмита, вызванного Гр. «+» микрофлорой на примере *S. epidermidis*.

4.3.1.1 Результаты бактериологических исследований

Через 16 часов после операции полученный в ходе хирургического вмешательства материал был доставлен в бактериологическую лабораторию ГКБ № 1 (Чебоксары): 90 проб материала из передней камеры (45 – в

транспортной угольной среде Amies и 45 – в виде уже выполненного посева на чашках Петри с КА и 60 проб биопсии СТ (30 – в транспортной среде, 30 – в виде выполненного посева на чашках).

Результаты бактериологического исследования материала из передней камеры

Анализ роста первичной культуры на 45 чашках с уже выполненным посевом на КА выявил скудный рост колоний в 18 чашках (40%), в которых после проведенной бактериоскопии с окраской по Граму идентифицированы Гр. «+» стафилококки. Результат получен через 18 часов после выполненной операции. Далее после продолженного культивирования во всех 45 чашках еще в течение 24 часов рост колоний обнаружен в 20 пробах (44,44%). Во всех случаях подтверждено наличие Гр. «+» стафилококков. Окончательный результат получен через 42 часа после операции (1,75 суток).

Анализ других 45 проб материала, доставленного в бактериологическую лабораторию в транспортной угольной среде, после культивирования в течение 24 часов с изучением первичной выращенной культуры и последующим культивированием еще в течение 24 часов выявил 21 положительный результат (46,66%) роста колоний бактерий с идентификацией Гр «+» стафилококков. При этом окончательные результаты получены через 64 часа после операции и забора материала (2,66 суток).

Результаты бактериологического исследования биопсии СТ

Из 30 проб, доставленных в бактериологическую лабораторию с уже выполненным посевом в чашках Петри, скудный первичный бактериальный рост обнаружен в 20 чашках (66,67%) с идентификацией Гр «+» стафилококков. Данный результат был получен через 18 часов после операции.

Анализ 30 проб, доставленных в угольной транспортной среде, выявил стафилококк во всех 30 пробах (100%). При этом результаты были получены через 64 часа после операции.

Разработанный подход к забору, транспортировке, хранению и бактериологическому исследованию материала из витреальной полости позволил выявить этиологическую причину эндофтальмита через 18 часов после операции в 66,67% и через 64 часа – в 100% случаев.

4.3.1.2 Результаты инструментальных исследований

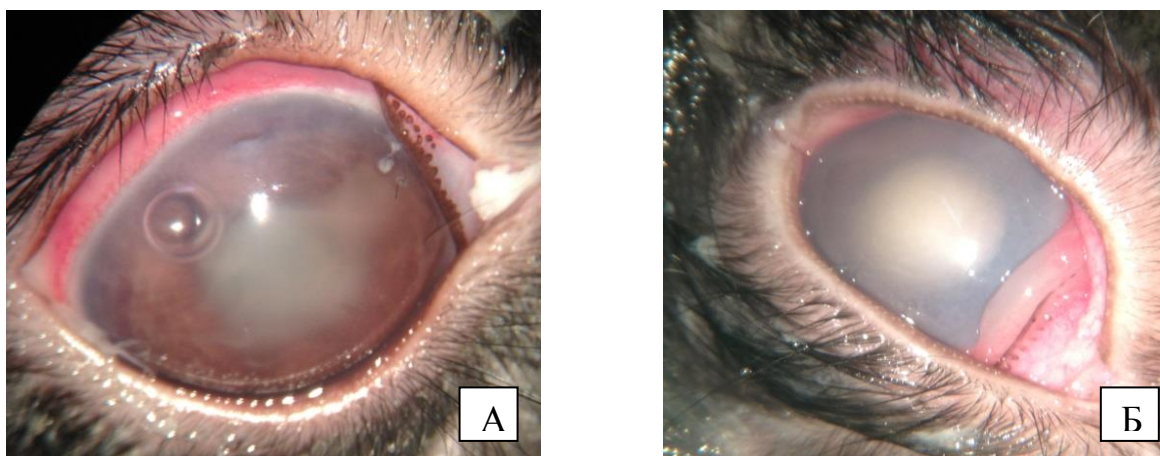
Учитывая прямую взаимосвязь между выраженностью воспалительной реакции глаза и нарушением прозрачности оптических сред FCM, удалось провести кроликам с воспалительной реакцией 1–3-й степени (классификация С.Н. Федорова и Э.В. Егоровой, 1992). При более выраженных воспалительных изменениях (4-я степень) провести данное обследование было невозможно технически из-за недостаточной прозрачности сред.

Количественное распределение кроликов по степени выраженности воспалительной реакции на 1-е сутки после операции отражено в Таблице 16.

Таблица 16 – Степень выраженности воспаления после операции (по классификации С.Н. Федорова и Э.В. Егоровой, 1992), 1-е сутки после операции

Группа	Степень выраженности воспаления			
	1	2	3	4
I (n=15)	3	6	6	-
II (n=15)	3	4	5	3
III (n=15)	-	5	6	4

На 1-е сутки после операции во всех группах прослеживалась воспалительная реакция глаза различной интенсивности (Рисунок 25, 26).



А – воспалительная реакция 3-й степени;

Б – воспалительная реакция 4-й степени

Рисунок 25 – Глаза кроликов II группы, 1-е сутки после операции

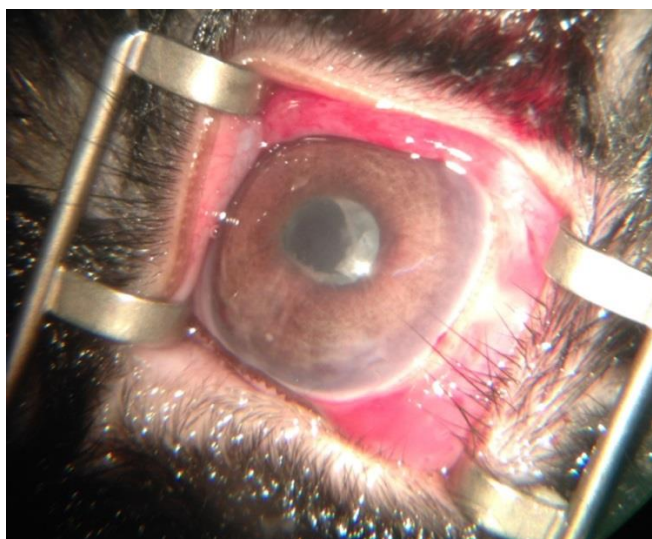


Рисунок 26 – Глаз кролика I группы, 1-е сутки после операции, степень воспалительной реакции глаза – 1

Интенсивное воспаление не позволяло провести достоверный анализ слишком большого количества клеток на единицу объема в передней камере. В таких случаях прибор FCM предоставлял недостоверные данные. Потому далее при тиндалеметрии анализировали только изменения потока белка в передней камере.

На 1-е сутки после операции поток белка в передней камере у кроликов I группы (15 глаз) составлял 146 (128; 157) ф/мс, II группы (12 глаз) – 152 (147; 160) ф/мс, III группы (11 глаз) – 182 (178; 189) ф/мс. Воспаление глаз у кроликов I группы было на 36 ф/мс ниже, чем в III группе ($p=0,0004$), у животных II группы на 30 ф/мс ниже, чем в III группе ($p=0,0003$). Статистически значимого отличия между потоком белка в передней камере глаз у кроликов I и II групп не выявлено ($p=0,22$).

Количественное определение воспалительной реакции по данным потока белка в передней камере было сопоставимо с клиническими данными. При потоке белка до 79 ф/мс у 3 кроликов I группы и у 3 кроликов II группы воспалительная реакция соответствовала 1-й степени, что клинически проявлялось отсутствием слизисто-гнойного отделяемого, небольшой клеточной взвесью в передней камере, ярким розовым рефлексом с глазного дна с удовлетворительной визуализацией структур сетчатки. При потоке белка в передней камере от 80 до 149 ф/мс у 6 кроликов I группы, у 4 – II группы и у 5 – III группы имелись признаки воспалительной реакции 2-й степени. У данных кроликов наблюдалось небольшое количество слизисто-гнойного отделяемого, небольшая клеточная взвесь в передней камере, легкий отек роговицы, десцеметит. При потоке белка более 150 ф/мс у 6 кроликов I группы, у 5 – II группы, у 6 – III группы прослеживались признаки воспаления 3-й степени. У этих подопытных животных наблюдалось значительное количество слизисто-гнойного отделяемого, отек роговицы, десцеметит, клеточная взвесь в передней камере с гипопионом или экссудатом в проекции зрачка. Крайне тяжелое состояние глаз было у 3 кроликов II группы и у 4 кроликов III группы. У данных животных имела место выраженная воспалительная реакция, соответствующая 4-й степени тяжести: блефароспазм, большое количество слизисто-гнойного отделяемого, выраженный отек роговицы, десцеметит, выраженная клеточная взвесь в передней камере с гипопионом или экссудатом, заполняющим всю переднюю камеру.

По данным ультразвукового исследования у всех кроликов с 4-й степенью выраженности воспалительной реакции был выявлен экссудат в полости СТ. Дальнейшее лечение всех этих кроликов оказалось неэффективным и закончилось гибелью глаза в сроки 14–30 дней вследствие отслойки сетчатки и прогрессирующей субатрофии глазного яблока.

По данным ЭРГ прослеживалось значительное снижение всех показателей (Таблица 17).

Таблица 17 – Данные ЭРГ кроликов I (n=15), II (n=14), III (n=12) групп на 1-е сутки после операции

Группа	Палочковая ЭРГ				Максимальная ЭРГ				Колбочковая ЭРГ			
	волна А		волна В		волна А		волна В		волна А		волна В	
	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс
I	31 (28; 35)	10 (8; 12)	39 (31; 42)	37 (34; 40)	31 (25; 34)	15 (14; 16)	80 (70; 84)	26 (23; 33)	12 (10; 15)	15 (11; 16)	33 (28; 36)	22 (19; 25)
II	30,5 (26; 32)	9,5 (8; 12)	33,5 (26; 39)	35 (32; 37)	25 (23; 32)	15 (14; 16)	76 (70; 81)	24 (21; 25)	12 (10; 14)	14,5 (11; 16)	29,5 (23; 34)	22 (19; 25)
III	27,5 (23; 31,5)	7 (7; 10,5)	30 (25; 36,5)	32 (29; 36)	21,5 (18,5; 27,5)	13 (12,5; 15,5)	74,5 (67; 80,5)	22 (20; 24)	11 (9; 13,5)	13,5 (11,5; 14)	26 (24,5; 30,5)	20 (17; 22)

Примечание: во всех случаях разница статистически достоверна относительно данных контроля, $p < 0,01$.

У 3 кроликов III группы с воспалительной реакцией 4-й степени и у 1 кролика II группы с аналогичной степенью воспалительной реакции не удалось зафиксировать данные ЭРГ, что указывало на функциональную гибель сетчатки и неблагоприятный прогноз в отношении зрительных функций.

В течение последующих 12 часов прослеживалась отрицательная динамика у 2 кроликов II группы с послеоперационной реакцией 3-й степени.

Нарастало количество экссудата в передней камере и полости СТ, что характеризовало переход воспалительной реакции в 4-ю степень (Рисунок 27).



Рисунок 27 – Глаз кролика II группы, 32 часа после операции, степень воспалительной реакции глаза – 4

На 3 сутки прослеживалась небольшая положительная динамика в снижении воспаления глаз у кроликов I и II групп, состояние глаз всех кроликов III группы прогрессивно ухудшалось. Степень выраженности воспалительной реакции отражена по группам в Таблице 18.

Таблица 18 – Степень выраженности воспаления после операции (по классификации С.Н. Федорова и Э.В. Егоровой, 1992), 3-и сутки после операции

Группа	Степень выраженности воспаления			
	1	2	3	4
I (n=15)	5	6	4	-
II (n=15)	3	4	4	4
III (n=15)	-	-	3	12

На 3-и сутки после операции поток белка в передней камере у кроликов I группы (15 глаз) составлял 117 (107; 132) ф/мс, II группы (11 глаз) – 126 (112; 135) ф/мс, у кроликов III группы (3 глаза) – 189 (178; 190) ф/мс. Воспаление у кроликов I группы было на 72 ф/мс ниже, чем в III группе ($p=0,0077$), у животных II группы – на 63 ф/мс ниже, чем в III группе ($p=0,01$). Статистически значимого отличия между потоком белка в передней камере у кроликов I и II групп не выявлено ($p=0,64$).

По данным ЭРГ прослеживалось значительное снижение всех показателей у кроликов III группы, в I и II группах отмечалась положительная динамика, однако полученные данные не имели статистически значимых отличий в сравнении между группами (Таблица 19).

Таблица 19 – Данные ЭРГ кроликов I (n=15), II (n=11), III (n=3) групп на 3-и сутки после операции

Группа	Палочковая ЭРГ				Максимальная ЭРГ				Колбочковая ЭРГ			
	волна А		волна В		волна А		волна В		волна А		волна В	
	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс
I	31 (30; 35)	11 (8; 12)	39 (31; 42)	37 (34; 40)	31 (25; 34)	16 (15; 16)	80 (70; 84)	26 (23; 33)	13 (10; 15)	15 (14; 16)	33 (31; 40)	22 (21; 25)
II	31 (30; 37)	10 (8; 12)	34 (26; 39)	34 (32; 37)	24 (23; 32)	15 (14; 16)	79 (73; 82)	24 (21; 25)	12 (10; 15)	14 (11; 16)	28 (22; 34)	22 (19; 25)
III	21 (18; 23)	8 (7; 10)	22 (21; 32)	37 (35; 38)	18 (16; 32)	15 (11; 17)	67 (63; 72)	21 (18; 24)	8 (7; 10)	13 (12; 14)	34 (28; 36)	15 (14; 16)

Примечание: во всех случаях разница статистически достоверна относительно данных контроля, $p < 0,01$.

У 12 кроликов III группы с воспалительной реакцией 4-й степени и у 4 кроликов II группы с аналогичной степенью воспалительной реакции не

удалось зафиксировать данные ЭРГ, что указывало на функциональную гибель сетчатки и неблагоприятный прогноз в отношении зрительных функций.

С учетом сохраняющейся воспалительной реакции глаз у всех кроликов, на 3-и сутки после операции всем было выполнено дополнительное интравитреальное введение 1 мг ванкомицина в 0,1 мл физиологического раствора. Вводимый антибактериальный препарат был этиологически обоснован, так как в 100% случаев при бактериологическом исследовании биоптата СТ выявлен *S. epidermidis*.

К 14-м суткам наиболее эффективным оказалось лечение у кроликов I основной группы (Таблица 20).

Таблица 20 – Степень выраженности воспаления после операции (по классификации С.Н. Федорова и Э.В. Егоровой, 1992), 14-е сутки после операции

Группа	Степень выраженности воспаления			
	1	2	3	4
I (n=15)	7	6	2	-
II (n=15)	3	3	-	9
III (n=15)	-	-	-	15

Поток белка у кроликов I группы (15 глаз) составлял 76 (54; 90) ф/мс, II группы (6 глаз) – 106 (89; 130) ф/мс. Воспалительная реакция глаз кроликов I группы была ниже на 30 ф/мс, чем во II группе ($p=0,032$).

Состояние всех глаз кроликов III группы было крайне тяжелым, и лазерную тиндалеметрию провести было невозможно. У 12 кроликов глазное яблоко начало уменьшаться в размере вследствие экссудации в полости СТ и отслойки сетчатки и цилиарного тела, что было подтверждено ультразвуковым исследованием. У 3 кроликов появились признаки гнойного расплавления роговицы и склеры и переход эндофтальмита в панофтальмит (Рисунок 28). Впоследствии это привело к перфорации глазного яблока на 19, 22 и 23-и сутки и к полной гибели глаз (Рисунок 29).

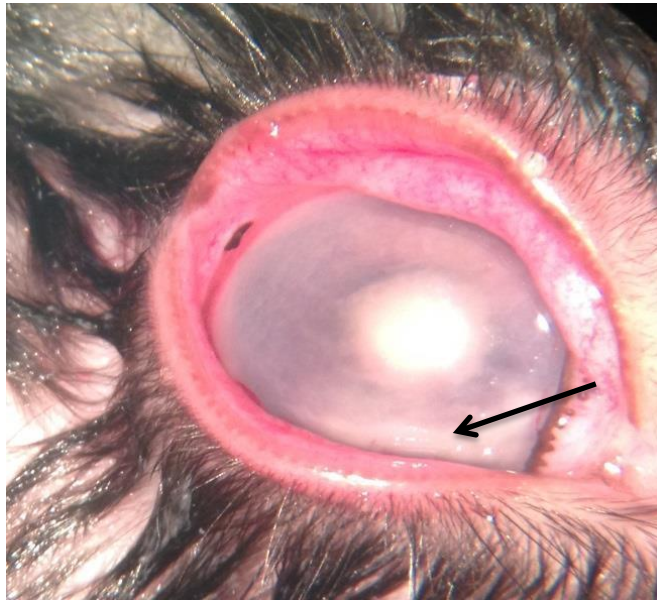


Рисунок 28 – Глаз кролика III группы, 14-е сутки после операции, стрелкой указано гнойное расплавление оболочек глаза

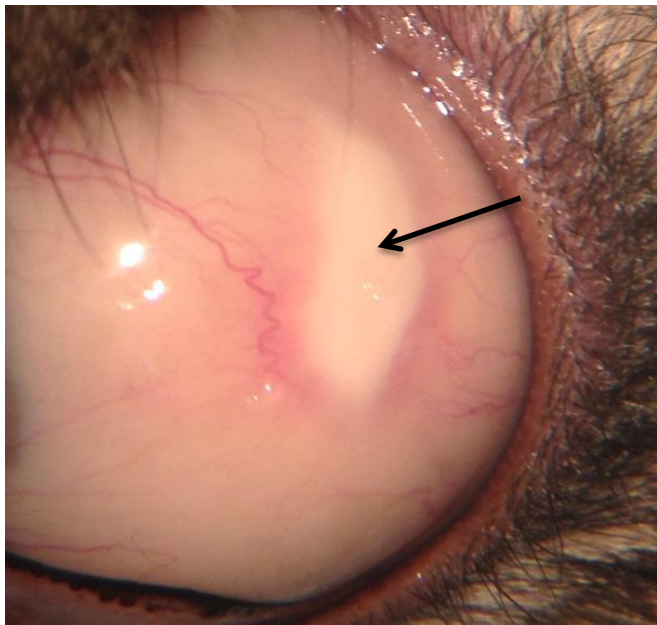


Рисунок 29 – Глаз кролика III группы, 22-е сутки после операции, субатрофия глазного яблока вследствие перфорации роговицы, стрелкой указано место перфорации и сформировавшегося рубца

Во II группе прослеживалась положительная динамика у тех кроликов, у которых в 1-е сутки отмечалась 1-я и 2-я степень воспалительной реакции глаза (Рисунок 30).

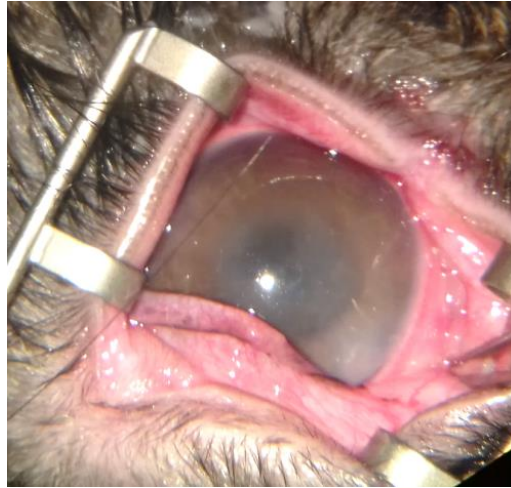


Рисунок 30 – Глаз кролика II группы, 14-е сутки после операции, степень воспалительной реакции глаза – 2

Только у 1 кролика II группы со 2-й степенью воспалительной реакции произошло ухудшение состояния и повторное формирование экссудата в полости СТ. У всех 4 кроликов II группы с воспалительной реакцией глаза 3-й степени, в 1-е сутки после операции, к 14-м суткам прослеживалась отрицательная динамика и рецидив эндофтальмита с последующей гибелью глаза в срок до 30-х суток вследствие вторичных осложнений (Рисунок 31).



Рисунок 31 – Глаз кролика II группы, 30-е сутки после операции, субатрофия глазного яблока, помутнение роговицы с неоваскуляризацией

В I группе к 14-м суткам у всех кроликов наблюдалась положительная динамика со снижением воспалительной реакции. У 7 кроликов глаза были практически спокойны (1-я степень воспалительной реакции), объективно определялось уплотнение задней капсулы хрусталика с отложением на ней фибрина (Рисунок 32), небольшая клеточная взвесь в передней камере.

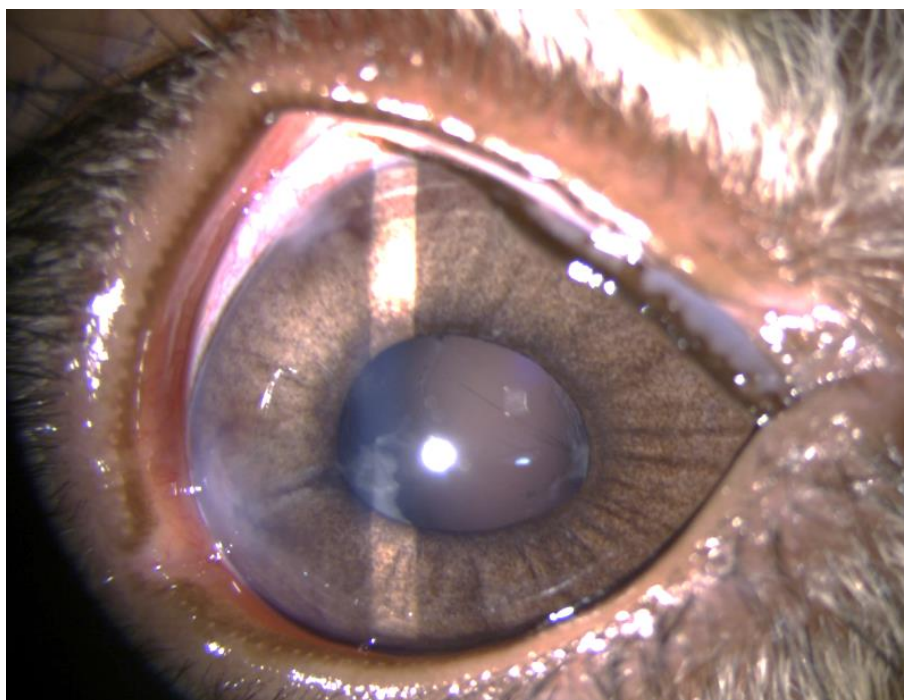


Рисунок 32 – Глаз кролика I группы, 14-е сутки после операции, степень воспалительной реакции глаза – 1

У 6 кроликов воспаление соответствовало 2-й степени, что отражалось в небольшом отеке роговицы и клеточной взвеси в передней камере. У 2 кроликов воспалительная реакция сохранялась в виде остатков экссудата в проекции зрачка, что соответствовало 3-й степени воспалительной реакции.

На 14-е сутки у 9 кроликов II группы и у всех кроликов III группы данные ЭРГ не регистрировались, что указывало на функциональную гибель этих глаз. ЭРГ удалось проанализировать у 15 кроликов I группы и у 6 кроликов II группы (Таблица 21). Выявлены значительные изменения во всех слоях сетчатки во всех группах.

Таблица 21 – Данные ЭРГ кроликов I (n=15) и II (n=6) групп на 14-е сутки после операции

Группа	Палочковая ЭРГ				Максимальная ЭРГ				Колбочковая ЭРГ			
	волна А		волна В		волна А		волна В		волна А		волна В	
	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс
I	32 (31; 37)	12 (10; 13)	42 (34; 45)	40 (37; 50)	33 (29; 35)	16 (15; 17)	97 (82; 100)	31 (25; 34)	15 (12; 19)	16 (14; 17)	40 (33; 45)	25 (22; 26)
II	36,5 (32; 39)	11,5 (10; 12)	39 (33; 52)	43 (32; 46)	26 (24; 37)	16 (15; 17)	86 (73; 100)	25,5 (23; 32)	13 (12; 15)	12,5 (11; 14)	33 (28; 46)	25,5 (22; 38)

Примечание: во всех случаях разница статистически достоверна относительно данных контроля, $p < 0,01$.

К 14 суткам после операции технически возможно было выполнить ОСТ сетчатки 13 кроликам I группы и 6 кроликам II группы (с воспалительной реакцией глаза 1–2-й степени), учитывая удовлетворительную прозрачность оптических сред. У кроликов I группы толщина сетчатки на средней периферии соответствовала 173 (165; 180) мкм, в зоне зрительной лучистости – 190 (185; 200) мкм. У кроликов II группы данные показатели соответствовали 180,5 (172; 186) мкм – на средней периферии, в зоне зрительной лучистости – 198 (172; 186) мкм. Отек сетчатки у кроликов I группы на периферии соответствовал 31 мкм ($p=0,0015$), в зоне лучистости 22,5 мкм ($p=0,0015$); у животных II группы на периферии – 38,5 мкм ($p=0,028$), в зоне лучистости – 30,5 мкм ($p=0,028$). Статистически значимого отличия в толщине сетчатки животных I и II групп не обнаружено: на периферии сетчатки $p=0,27$, в зоне лучистости $p=0,43$.

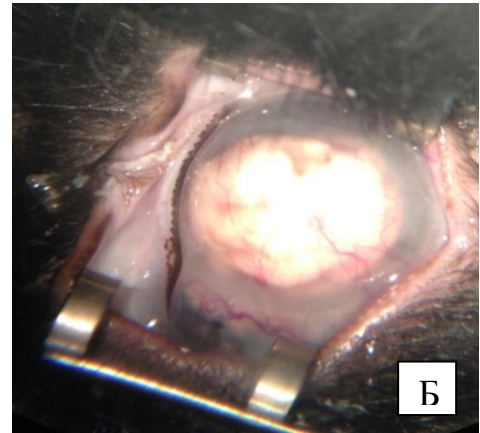
Всем кроликам I группы выполнена замена ПФОС на СМ, в связи с риском токсического действия на сетчатку при более длительной тампонаде ПФОС.

Степень воспалительной реакции глаз кроликов на 30-е сутки после операции отражена в Таблице 22.

Таблица 22 – Степень выраженности воспаления после операции (по классификации С.Н. Федорова и Э.В. Егоровой, 1992), 30-е сутки после операции

Группа	Степень выраженности воспаления			
	1	2	3	4
I (n=15)	9	4	2	-
II (n=15)	5	1	-	9
III (n=15)	-	-	-	15

У 10 кроликов III группы прогрессивно уменьшалось глазное яблоко с развитием фтизиса (Рисунок 33А), у 5 кроликов наблюдалось тотальное помутнение роговицы с выраженной неоваскуляризацией (Рисунок 33Б).



А – прогрессирующая субатрофия глазного яблока;

Б – бельмо роговицы с неоваскуляризацией

Рисунок 33 – Глаза кроликов III группы, 30-е сутки после операции

По данным ультразвукового исследования у всех кроликов III группы выявлена отслойка сетчатки с плотным экссудатом в полости СТ. У 10 кроликов подтверждалось уменьшение размеров глазного яблока. Данные ЭРГ не регистрировались ни у одного кролика III группы. В связи с гибелью органа зрения у всех кроликов данной группы, животные были выведены из эксперимента.

У 6 кроликов II группы прослеживалась дальнейшая положительная динамика с уменьшением воспалительной реакции (Рисунок 34).



Рисунок 34 – Глаз кролика II группы, 30-е сутки после операции, степень воспалительной реакции глаза – 1

Снижение воспалительной реакции подтверждалось данными FCM, поток белка был равен 44,5 (42; 68) ф/мс. В I группе данный показатель соответствовал 28 (19; 39) ф/мс. Послеоперационная реакция глаза в I группе была на 16,5 ф/мс ниже, чем во II группе ($p=0,011$).

Данные ЭРГ кроликов I и II групп отражены в Таблице 23. Определялись значительные изменения во всех слоях сетчатки.

Таблица 23 – Данные ЭРГ кроликов I (n=15), II (n=6) групп, 30-е сутки после операции

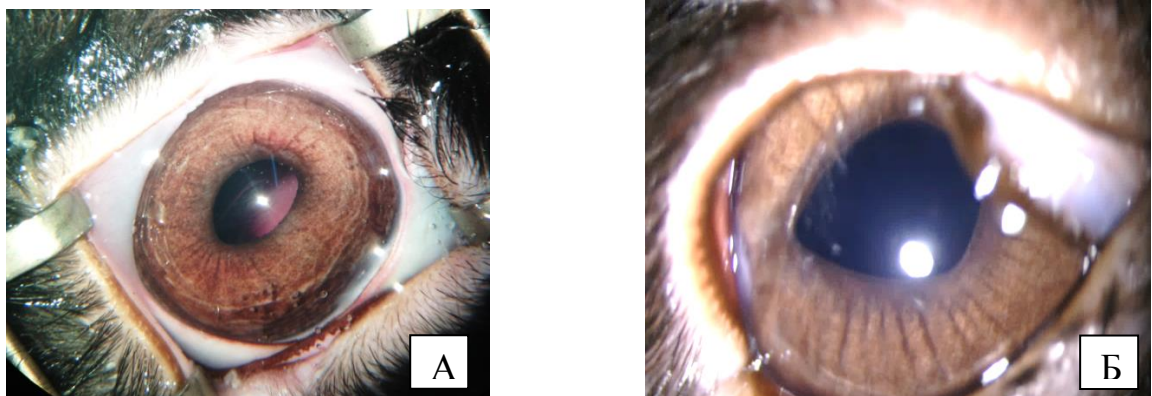
Группа	Палочковая ЭРГ				Максимальная ЭРГ				Колбочковая ЭРГ			
	волна А		волна В		волна А				волна А		волна В	
	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс
I	36 (31; 40)	13 (12; 15)	59 (52; 60)	56 (44; 59)	33 (32; 35)	16 (16; 20)	100 (99; 116)	36 (33; 38)	19 (16; 21)	16 (15; 18)	46 (40; 56)	25 (22; 30)
II	36,5 (32; 40)	13,5 (12; 14)	59,5 (52; 68)	47,5 (44; 51)	37 (34; 37)	18 (16; 20)	109 (108; 111)	33 (30; 38)	19 (16; 21)	14,5 (14; 15)	49,5 (34; 56)	29 (22; 33)

Примечание: Во всех случаях разница статистически достоверна относительно данных контроля, $p < 0,01$.

По данным ОСТ сохранялся отек сетчатки в обеих группах животных. В I группе толщина сетчатки на средней периферии соответствовала 161 (147; 192) мкм, в зоне зрительной лучистости – 176 (159; 207) мкм. Во II группе данные показатели были равны 175,5 (156; 190) мкм на средней периферии, в зоне зрительной лучистости – 187 (176; 201) мкм. Отек сетчатки у кроликов I группы на периферии соответствовал – 19 мкм ($p=0,0018$), в зоне лучистости – 8,5 мкм ($p=0,007$); у животных II группы на периферии – 33,5 мкм ($p=0,028$), в зоне лучистости – 19,5 мкм ($p=0,028$). Статистически значимого отличия в толщине сетчатки животных I и II группы не обнаружено: на периферии сетчатки ($p=0,087$), в зоне лучистости ($p=0,16$).

Учитывая выраженную воспалительную реакцию у 9 кроликов II группы, а также отсутствие регистрации данных ЭРГ и полную гибель глаз, животные выведены из эксперимента. Также для проведения морфологического исследования сетчатки выведен из эксперимента 1 кролик I группы и 1 кролик II группы со 2-й степенью послеоперационного воспаления.

Через 6 месяцев после операции все глаза кроликов I группы ($n=14$) и все глаза кроликов II группы ($n=5$) были без признаков воспаления (Рисунок 35).



А – глаз кролика I группы;

Б – глаз кролика II группы

Рисунок 35 – 6 месяцев после операции

По данным ультразвукового исследования подтвердилось отсутствие осложнений, прилегание сетчатки и отсутствие экссудата в витреальной полости.

Несмотря на полное успокоение глаз всех кроликов, данные FCM были повышенными и соответствовали в I группе 18 (13; 21) ф/мс ($p=0,0007$), во II группе – 19,5 (12; 24) ф/мс ($p=0,043$). Статистически значимого отличия в данных тиндалеметрии животных I и II групп не обнаружено ($p=0,67$).

По данным OCT толщина сетчатки уменьшилась в обеих группах животных. В I группе толщина сетчатки на средней периферии соответствовала 145 (140; 150) мкм, в зоне зрительной лучистости – 164 (160; 169) мкм, у кроликов II группы данные показатели были равны 151,5 (146; 153) мкм на средней периферии, 165 (162; 171) мкм – в зоне зрительной лучистости. Значимого утолщения сетчатки у животных I группы при сравнении с контролем не обнаружено: на периферии сетчатки $p=0,69$, в зоне лучистости $p=0,76$; во II группе: на периферии сетчатки $p=0,46$, в зоне лучистости $p=0,67$. Отличия в толщине сетчатки животных I и II групп не обнаружено: на периферии сетчатки $p=0,12$, в зоне лучистости $p=0,79$.

По данным ЭРГ кроликов I и II групп также определялись значительные изменения во всех слоях сетчатки (Таблица 24).

Таблица 24 – Данные ЭРГ кроликов I ($n=14$), II ($n=5$) групп, 6 месяцев после операции

Группа	Палочковая ЭРГ				Максимальная ЭРГ				Колбочковая ЭРГ			
	волна А		волна В		волна А		волна В		волна А		волна В	
	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс	ампли туда, мкВ	латент ность, мс
I	39 (32; 41)	13 (12; 15)	60 (57; 68)	56 (46; 59)	35 (33; 38)	17 (16; 20)	110 (99; 121)	37 (34; 40)	19 (17; 22)	16 (15; 19)	56 (45; 61)	26 (22; 30)
II	36,5 (33; 40)	13,5 (12; 14)	60,5 (55; 68)	52 (49; 55)	37 (34; 37)	19,5 (16; 20)	113,5 (109; 120)	37 (30; 41)	20,5 (19; 22)	15 (14; 17)	57 (56; 64)	30,5 (27; 32)

Примечание: Во всех случаях разница статистически достоверна относительно данных контроля, $p < 0,05$.

Статистически значимого отличия по всем значениям данных ЭРГ животных I и II групп не обнаружено ($p > 0,05$).

Все кролики выведены из эксперимента, глаза энуклеированы для проведения морфологического исследования.

4.3.1.3 Результаты морфологического исследования сетчатки

На 30-е сутки с воспалительной реакцией 2-й степени был выведен из эксперимента 1 кролик I группы и 1 кролик II группы. Также выведены из эксперимента все кролики с функциональной гибелью сетчатки: 9 кроликов II группы и 15 кроликов III группы.

В гистологическом срезе сетчатки глаза кролика I группы определялись выраженные гидропические изменения элементов наружного и внутреннего сетчатого слоёв (Рисунок 36).

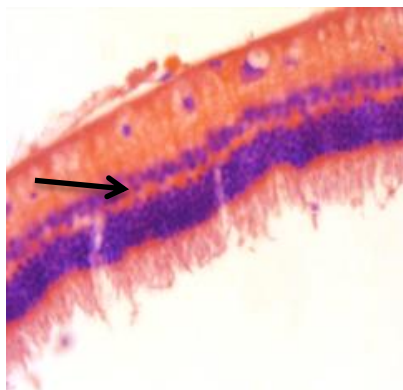


Рисунок 36 – Гистологический срез сетчатки глаза кролика I группы, 30-е сутки после операции. Гидропические изменения элементов наружного и внутреннего сетчатого слоев.

Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. $\times 200$

Клетки пигментного слоя сетчатки были частично фрагментированы, местами наблюдалась деструкция и распад отдельных клеточных элементов. Отмечалась сохранность слоя фоторецепторных клеток, некоторое его

разрежение. Хориокапилляры сосудистой оболочки в большинстве своем были расширены и полнокровны.

На 30-е сутки в гистологических срезах сетчатки глаза кролика II группы с воспалительной реакцией 2-й степени определялись небольшой отёк слоя нервных волокон и слоя ганглионарных клеток, выраженные гидропические изменения элементов внутреннего сетчатого слоя (Рисунок 37).

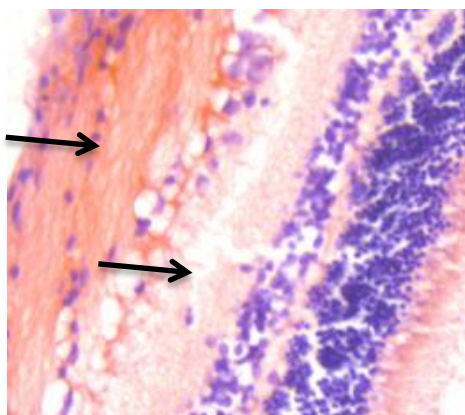


Рисунок 37 – Гистологический срез сетчатки глаза кролика II группы, 30-е сутки после операции. Отек сетчатки.

Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. × 200

Клетки пигментного слоя сетчатки были частично фрагментированы, местами наблюдались деструкция и распад отдельных клеточных элементов. Определялась относительная сохранность слоя фоторецепторных клеток, общее их количество было снижено. Выявлялся отёк слоя нервных волокон и слоя ганглионарных клеток. Имелось расширение хориокапилляров сосудистой оболочки.

В гистологическом срезе сетчатки глаз кроликов III группы определялся выраженный отек наружного и внутреннего сетчатых слоев, выраженный отек внутреннего ядерного слоя. Ганглионарный слой был хорошо различим, количество ганглионарных клеток варьировало на разных участках сетчатки. Наиболее выраженный отек был обнаружен в слое нервных волокон с появлением сегментоядерных нейтрофилов и эозинофилов (Рисунок 38).

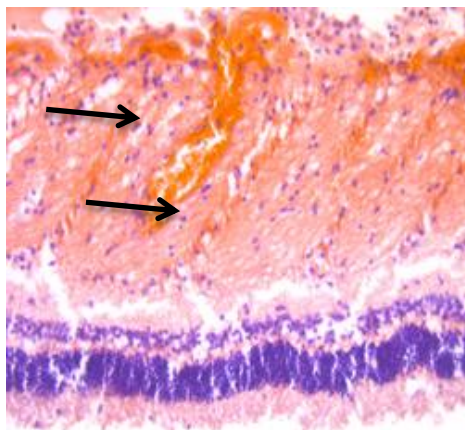


Рисунок 38 – Гистологический срез сетчатки глаза кролика III группы, 30-е сутки после операции. Выраженный отек сетчатки, признаки воспаления. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. $\times 200$

В пигментном эпителии была различима выраженная лимфоцитарная инфильтрация, с наличием единичных сегментоядерных нейтрофилов. В цитоплазме клеток пигментного эпителия определялось большое количество меланосом с меланином. В препаратах встречались участки с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией, преобладали малые лимфоциты, в значительно меньшем количестве – сегментоядерные нейтрофилы и единичные эозинофилы (Рисунок 39).

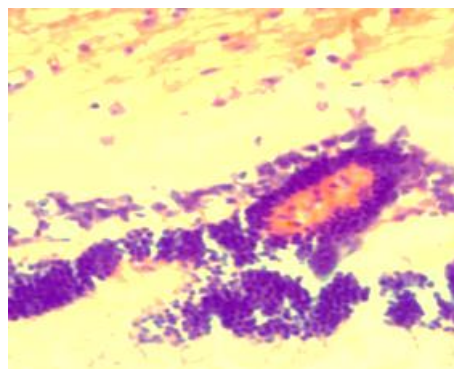


Рисунок 39 – Гистологический срез сетчатки глаза кролика III группы, 30-е сутки после операции. Лейкоцитарная инфильтрация внутреннего ядерного слоя. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. $\times 400$

Через 6 месяцев после проведенного лечения все кролики с функциональной сохранностью органа зрения (14 животных I группы и 5 – II группы) выведены из эксперимента.

Структурные изменения в сетчатке обеих групп были идентичные. Определялся слабовыраженный отек внутреннего ядерного и внутреннего сетчатого слоев (Рисунок 40). Ганглионарный слой был хорошо различим, количество ганглионарных клеток варьировало на разных участках, слой нервных волокон был без особенностей. Наружная пограничная мембрана, наружный сетчатый, наружный ядерный слои, слой фоторецепторных клеток также были хорошо различимы. В цитоплазме клеток пигментного эпителия определялось большое количество меланосом с меланином.

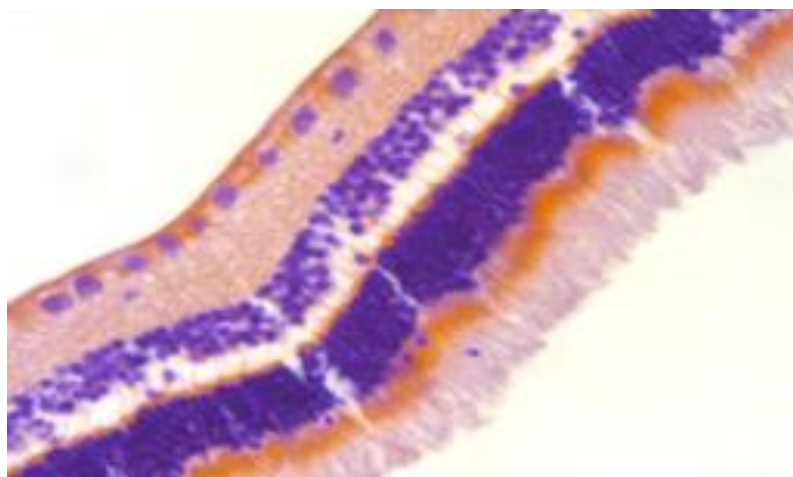


Рисунок 40 – Гистологический срез сетчатки глаза кролика I группы, 6 месяцев после операции.

Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. $\times 200$

4.3.1.4 Корреляционный анализ

При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная зависимость между стиханием воспалительной реакции по данным потока белка (FCM) в передней камере и уменьшением отека сетчатки по данным OCT.

В I группе в срок 14 дней после операции прослеживалась слабая корреляция к уменьшению толщины сетчатки на периферии ($r=0,44$; $pr<0,05$) и в зоне зрительной лучистости ($r=0,43$; $pr<0,05$). К 30-м суткам – на периферии сетчатки ($r=0,2$; $pr<0,05$), в зоне зрительной лучистости ($r=0,4$; $pr<0,05$). К 6-му месяцу после операции - на периферии сетчатки ($r=0,6$; $pr<0,05$), в зоне зрительной лучистости ($r=0,51$; $pr<0,05$). Во II группе прослеживалась такая же зависимость в срок 14 дней после операции – на периферии ($r=0,37$; $pr<0,05$), в зоне зрительной лучистости ($r=0,28$; $pr<0,05$). К 6-му месяцу прослеживалось усиление данной зависимости – на периферии сетчатки ($r=0,52$; $pr<0,05$), в зоне зрительной лучистости ($r=0,88$; $pr<0,05$).

Результаты лечения тяжелого стафилококкового эндофтальмита свидетельствуют о том, что интравитреальное введение 1 мг ванкомицина и 2,25 мг цефтазида как способ лечения не эффективно (функциональная гибель органа зрения по данным ЭРГ в 100% случаев). Использование ПФОС для тампонады полости СТ в течение 14 суток с интравитреальным введением 1 мг ванкомицина и 2,25 мг цефтазида позволило сохранить не только глаз как орган, но и остаточные функции сетчатки в 100% случаев, в отличие от метода без использования ПФОС (субатрофия или перфорация глазного яблока – у 4 (26,7%), функциональная гибель глаза – у 9 (60%) кроликов). Наиболее эффективным оказалось лечение в I основной группе ($p=0,024$).

4.3.2 Оценка эффективности и безопасности витрэктомии с тампонадой витреальной полости ПФОС с растворами АБ препаратов в течение 14 суток в лечении послеоперационного эндофтальмита, вызванного кишечной палочкой, в эксперименте *in vivo*

Целью данной части исследования стала оценка эффективности и безопасности применения перфтордекалина с растворами АБ препаратов для тампонады витреальной полости при лечении экспериментального

послеоперационного эндофтальмита, вызванного Гр. «-» микрофлорой на примере кишечной палочки.

4.3.2.1 Результаты бактериологических исследований

Через 16 часов после операции полученный в ходе хирургического вмешательства материал был доставлен в бактериологическую лабораторию ГКБ №1 (Чебоксары): 90 проб материала из передней камеры (45 – в транспортной угольной Amies и 45 – в виде уже выполненного посева на чашках Петри с КА в) и 60 проб биопсии СТ (30 – в транспортной среде, 30 – в виде выполненного посева на чашках).

Результаты бактериологического исследования материала из передней камеры

Анализ роста первичной культуры на 45 чашках с уже выполненным посевом на чашках с КА выявил скудный рост колоний в 13 чашках (28,8%), в которых после проведенной бактериоскопии с окраской по Граму идентифицированы Гр. «-» микрофлора – *E. coli*. Результат получен через 18 часов после выполненной операции. После продолженного культивирования во всех 45 чашках еще в течение 24 часов рост колоний обнаружен в 18 пробах (40%). Во всех случаях подтверждено наличие Гр. «-» микрофлоры – *E. coli*. Окончательный результат получен через 42 часа после операции (1,75 суток).

Анализ других 45 проб материала, доставленного в бактериологическую лабораторию в транспортной угольной среде, после культивирования в течение 24 часов с изучением первичной выращенной культуры и последующим культивированием еще в течение 24 часов выявил 19 положительных результатов (42,22%) роста колоний бактерий с идентификацией Гр. «-» бактерий – *E. coli*. При этом окончательные результаты получены через 64 часа после операции и забора материала (2,66 суток).

Результаты бактериологического исследования биопсии СТ

Из 30 проб, доставленных в бактериологическую лабораторию с уже выполненным посевом в чашках Петри, скудный первичный бактериальный рост обнаружен в 18 чашках (60%) с идентификацией *E. coli*. Данный результат был получен через 18 часов после операции.

Анализ 30 проб, доставленных в угольной транспортной среде, выявил *E. coli* во всех 30 пробах (100%). При этом результаты были получены через 64 часа после операции.

Таким образом, разработанный подход к забору, транспортировке, хранению и бактериологическому исследованию материала из витреальной полости позволил выявить этиологическую причину эндофтальмита через 18 часов после операции в 60% и через 64 часа – в 100% случаев.

4.3.2.2. Результаты инструментальных исследований

К 1-м суткам после операции у всех кроликов наблюдалась выраженная воспалительная реакция с экссудацией в передней камере со значительным отеком роговицы. В связи со значительным нарушением прозрачности оптических сред выполнить FCM в некоторых случаях было затруднительно, поэтому степень послеоперационного воспаления дополнительно определяли по разработанной градации воспалительной реакции глаза. Каждый показатель оценивали в баллах от 0 до 3 (см. Таблицу 25).

В I группе при биомикроскопии выявлено: отсутствие отделяемого – у 3 (20%) кроликов, небольшое количество – у 5 (33,33%), умеренное количество – у 4 (26,7%), большое количество отделяемого – у 3 (20%); слабый отек роговицы – у 2 (13,33%), умеренный отек – у 9 (60%), выраженный отек роговицы – у 4 (26,7%), слабая инфильтрация роговицы - у 6 (40%); небольшая клеточная взвесь в передней камере – у 2 (13,33%), фибрин в проекции зрачка – у 8 (53,3%), полная камера экссудата – у 5 (33,33%); слабый отек радужки – у

10 (66,67%), выраженный отек радужки – у 5 (33,33%); отсутствие экссудации в витреальной полости – у 12 (80%), слабая экссудация над уровнем ПФОС – у 3 (20%).

Таблица 25 – Количественная оценка признаков интраокулярного воспаления

Признак	Степень выраженности признака, балл			
	0	1	2	3
Отделяемое	Нет	Небольшое количество	Умеренное количество	Большое количество
Отек роговицы	Нет	Слабый	Умеренный	Выраженный
Радужка	Норма	Слабый отек, инфильтрация	Выраженный отек	Дистрофические изменения, неоваскуляризация
Инфильтрация роговицы	Нет	Слабая инфильтрация, поверхностная эрозия роговицы	Выраженный кератит, язва роговицы	Гнойно-некротическое расплавление роговицы
Экссудация в передней камере	Нет	Небольшая клеточная взвесь	Фибрин в проекции зрачка или гипопион	Полная камера экссудата
Экссудация в витреальной полости	Нет	Слабая, серо-розовый рефлекс с глазного дна	Умеренная	Выраженная
Данные ЭРГ	Норма	Незначительные изменения	Выраженные изменения	Данные не регистрируются
Данные В-scan	Норма	Незначительные диффузные изменения	Формирование экссудата	Выраженная экссудация, отслойка сетчатки

По данным ультразвукового исследования отсутствие экссудации в витреальной полости отмечено у 12 (80%), слабая экссудация – у 3 (20%). По данным ЭРГ незначительные изменения – у 2 (13,33%), выраженные изменения – у 11 (73,33%), ЭРГ не регистрировалась – у 2 (13,33%) кроликов (Рисунок 41).

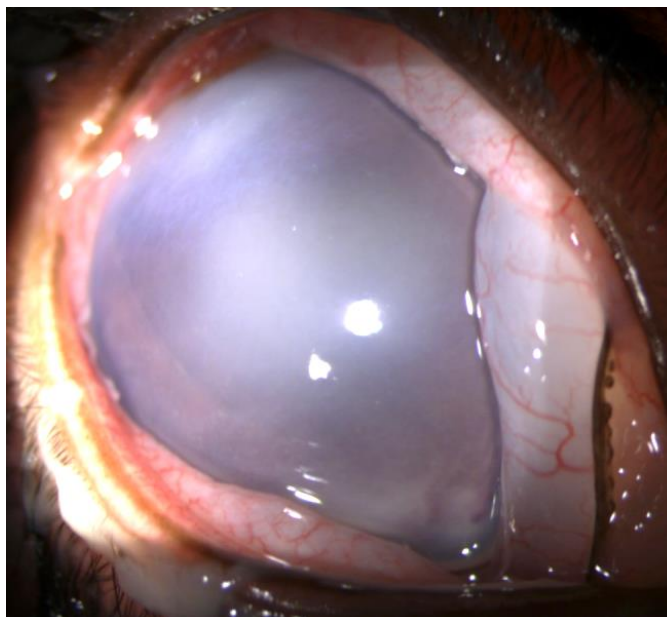


Рисунок 41 – Глаз кролика I группы, 1-е сутки после операции. Отек роговицы, выраженная экссудация в передней камере.

Общее количество баллов воспаления – 12

Общее количество баллов в соответствии с разработанными критериями указанными в Таблице 25, составило 9 (8; 11).

Во II группе при биомикроскопии выявлено: большое количество отделяемого – у 15 (100%) кроликов; умеренный отек роговицы – у 4 (26,7%) животных, выраженный отек – у 11 (73,3%); слабая инфильтрация роговицы – у 7 (46,7%), поверхностная эрозия роговицы у 3 (20%); фибрин в проекции зрачка – у 8 (53,3%), полная камера экссудата – у 7 (46,6%); слабый отек радужки – у 8 (53,3%), выраженный отек радужки – у 7 (46,6%); отсутствие экссудации в витреальной полости – у 9 (60%), слабая экссудация – у 6 (40%). По данным ультразвукового исследования отсутствие экссудации в витреальной полости отмечено у 9 (60%), слабая экссудация – у 6 (40%). По данным ЭРГ выраженные изменения были у 10 (66,67%), ЭРГ не регистрировалась у 5 (33,33%) кроликов (Рисунок 42).

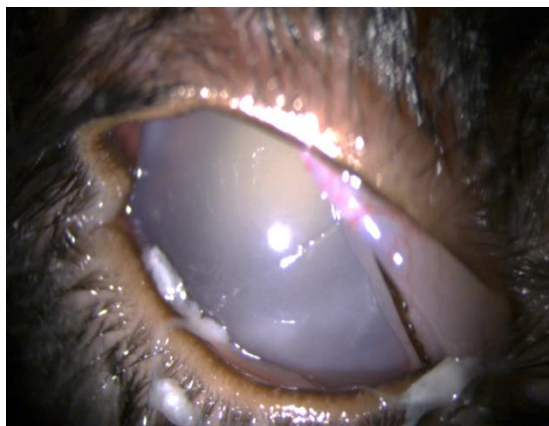


Рисунок 42 – Глаз кролика II группы, 1-е сутки после операции.

Слизисто-гнойное отделяемое, отек роговицы, выраженная экссудация в передней камере. Общее количество баллов воспаления – 16

Общее количество баллов в соответствии с разработанными критериями, указанными в Таблице 25, составило 12 (11; 15).

В III группе при биомикроскопии выявлено: большое количество отделяемого – у 15 (100%) кроликов; умеренный отек роговицы – у 2 (13,3%) животных, выраженный отек – у 13 (86,7%); слабая инфильтрация роговицы - у 7 (46,7%), поверхностная эрозия роговицы у 5 (33,3%); фибрин в проекции зрачка – у 5 (33,3%), полная камера экссудата – у 10 (66,7%); выраженный отек радужки – у 15 (100%). По данным ультразвукового исследования отсутствие экссудации в витреальной полости отмечено у 2 (13,3%) кроликов, экссудация – у 13 (86,7%). По данным ЭРГ выраженные изменения были у 7 (46,7%), ЭРГ не регистрировалась – у 8 (53,3%). Общее количество баллов в соответствии с разработанными критериями, составило 15 (13; 18).

К 1-м суткам лечение эндофтальмита в I группе оказалось более эффективным, чем во II ($p=0,0167$) и в III ($p=0,002$). Функциональная гибель сетчатки по данным ЭРГ констатирована у 2 кроликов (13,33%) I группы, у 5 кроликов (33,33%) II группы и у 8 кроликов (53,3%) III группы.

К 3-м суткам после операции значимого улучшения в состоянии кроликов во всех группах не обнаружено. У всех кроликов, воспалительная реакция глаз

которых на 1-е сутки соответствовала 13 баллам и выше, определялось ухудшение состояния и функциональная гибель сетчатки. По данным ЭРГ у 3 кроликов I группы (20%), 7 кроликов II группы (46,67%) и у 8 кроликов III группы (53,3%). У всех 7 кроликов II группы и у 8 кроликов III группы с функциональной гибелью определялась тотальная отслойка сетчатки с выраженной экссудацией в полости СТ.

Общее количество баллов в I группе соответствовало 9 (8; 11), во II группе – 15 (12; 19), в III группе – 18 (15; 21).

К 3-м суткам разница в эффективности лечения эндофтальмита у кроликов I группы оказалась статистически более значима в сравнении со II ($p=0,007$) и III группами ($p=0,001$).

Функциональная гибель сетчатки по данным ЭРГ констатирована у 3 кроликов I группы (20%), у 7 кроликов II группы (46,67%), у 13 кроликов III группы (86,67%).

Учитывая достаточно тяжелое состояние глаз кроликов и подразумеваемый переход на этиологическое лечение, к 3-м суткам после операции, всем кроликам выполнено интравитреальное введение цефтазидима 2,25 мг. К данному времени получены положительные результаты во всех 60 пробах (100%) и подтвержден возбудитель заболевания – *E. coli*.

К 7-м суткам состояние глаз кроликов с воспалительной реакцией 12 и менее баллов стало улучшаться во всех группах, а состояние глаз животных с реакцией 13 баллов и выше ухудшалось.

У 7 кроликов II группы и у 12 животных III группы, помимо функциональной гибели, возникла угроза анатомической гибели глаза вследствие прогрессирования воспалительного процесса (Рисунок 43).

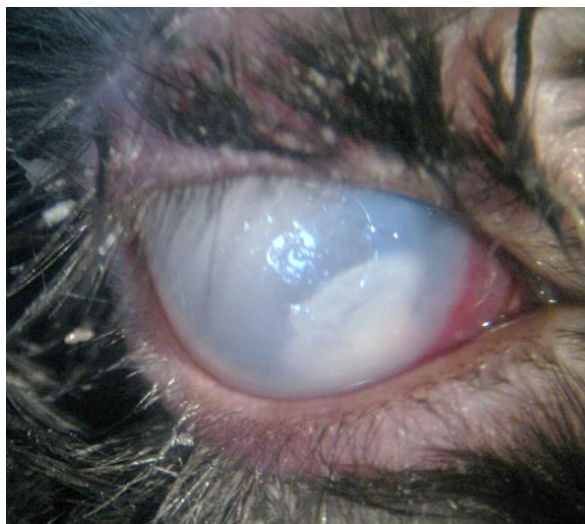


Рисунок 43 – Глаз кролика II группы, 7-е сутки после операции. Отек, язва и инфильтрация роговицы, выраженная экссудация в передней камере.

Общее количество баллов воспаления – 23

У 3 кроликов I группы прослеживалась такая же динамика ухудшения состояния с риском анатомической гибели глаза (Рисунок 44).

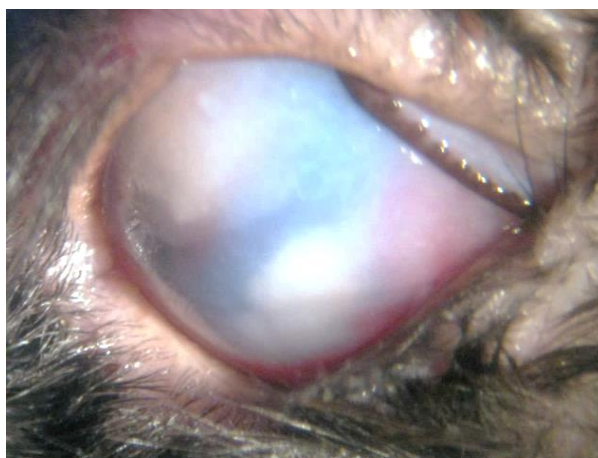


Рисунок 44 – Глаз кролика I группы, 7-е сутки после операции. Отек, язва и инфильтрация роговицы, выраженная экссудация в передней камере.

Общее количество баллов воспаления – 22

Общее количество баллов в I группе соответствовало 7 (5; 10), во II группе – 12 (8; 23), в III группе – 20 (19; 23).

Лечение кроликов I группы было более эффективным в сравнении со II ($p=0,036$) и III группами ($p=0,0017$).

По данным ЭРГ у всех 15 (100%) кроликов III группы констатирована функциональная гибель сетчатки.

К 14-м суткам общее количество баллов в I группе соответствовало 5 (3; 7), во II группе – 10 (7; 23), в III группе – 16 (13; 23). Лечение кроликов I группы было более эффективным в сравнении со II ($p=0,0019$) и III группами ($p=0,0007$).

На 14-е сутки после операции всем кроликам I группы выполнена замена ПФОС на СМ.

К 30-м суткам после операции прослеживалась динамика снижения воспалительной реакции глаза у всех кроликов во всех группах.

У кроликов I группы анатомической гибели глаза не наступило ни в одном случае, у 5 кроликов II группы и у 7 кроликов III группы помимо функциональной возникла анатомическая гибель глаза вследствие перфорации роговицы на сроке 20–28-е сутки после операции (Рисунок 45).

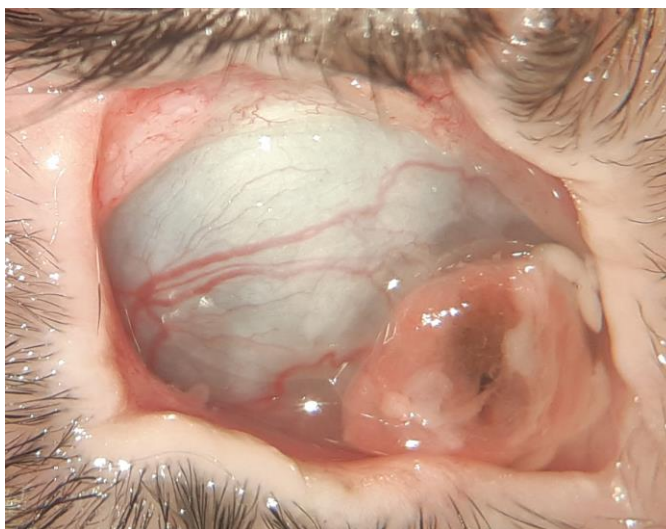
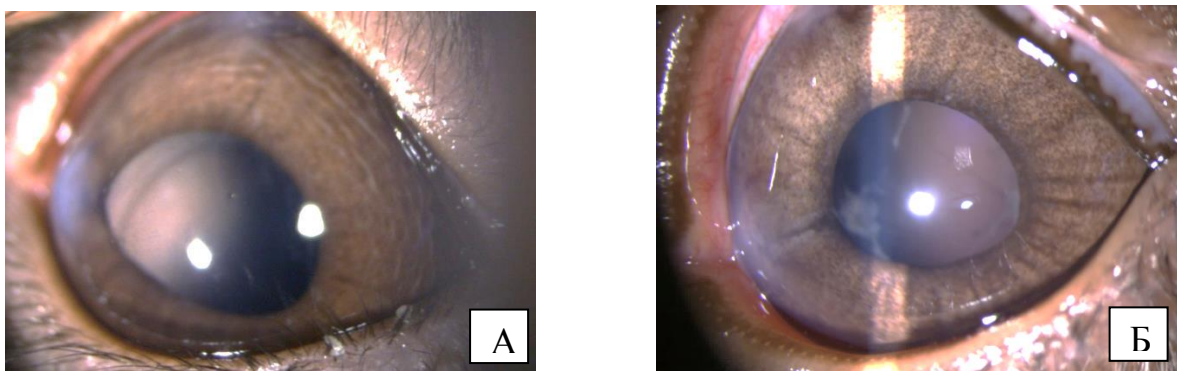


Рисунок 45 – Глаз кролика III группы, 30-е сутки после операции.

Перфорация роговицы

К 30-м суткам общее количество баллов в I группе соответствовало 3 (2; 3), во II группе – 5 (3; 11), в III группе – 15 (4; 23) (Рисунок 46).



А – I группа;

Б – II группа

Рисунок 46 – Глаза кроликов, 30-е сутки после операции.

Стихание воспалительной реакции

Лечение кроликов I группы было более эффективным в сравнении со II ($p=0,018$) и III группами ($p=0,0007$). По данным ЭРГ функцию сетчатки удалось сохранить 10 кроликам I группы (66,67%), 6 кроликам II группы (40%). По данным ЭРГ у всех 15 кроликов III группы (100%) констатирована функциональная гибель сетчатки.

Все кролики выведены из эксперимента, оперированные глаза энуклеированы для проведения морфологического исследования сетчатки.

4.3.2.3 Результаты морфологического исследования сетчатки

В ходе морфологического исследования сетчатки энуклеированных глаз кроликов, выведенных из эксперимента, выявлена общая закономерность у кроликов I, II, III групп – выраженный отек в слое нервных волокон с наличием единичных сегментоядерных нейтрофилов и эозинофилов. Также отек

определялся в наружном и внутреннем сетчатых слоях и внутреннем ядерном слое (Рисунок 47).

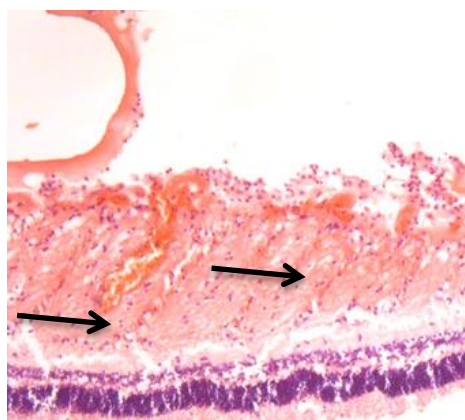


Рисунок 47 – Гистологический срез сетчатки глаза кролика I группы, 30-е сутки после операции. Выраженный отек сетчатки. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. × 200

Степень гидропических изменений была сопоставима со степенью выраженности послеоперационного воспаления и преобладала в препаратах у кроликов II и III групп. В препаратах встречались участки с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией, преобладали малые лимфоциты, в значительно меньшем количестве – сегментоядерные нейтрофилы и единичные эозинофилы.

В препаратах кроликов I, II, III групп с функциональной гибелью глаз, по данным ЭРГ, помимо вышеперечисленных признаков определялись деструктивные изменения в клетках сетчатки (Рисунок 48).

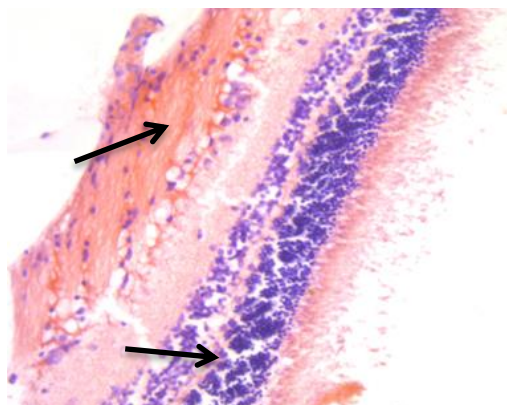


Рисунок 48 – Гистологический срез сетчатки глаза кролика II группы,

30-е сутки после операции. Деструктивные изменения в ядерном, ганглионарном слоях и слое фоторецепторов.

Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. $\times 200$

Полученные данные свидетельствуют о преимуществе витрэктомии с тампонадой витреальной полости ПФОС в течение 14 суток с интравитреальным введением растворов АБ препаратов в лечении послеоперационных Гр. «-» эндофтальмитов над витрэктомией с интравитреальным введением АБ препаратов ($p=0,018$).

4.3.3 Разработка классификации степени тяжести послеоперационного эндофтальмита

На основании полученных данных в ходе лечения Гр. «+» и Гр. «-» послеоперационных эндофтальмитов в эксперименте *in vivo* разработана клиническая классификация степени тяжести заболевания, определяющая выбор тактики хирургического лечения (Таблица 26).

Таблица 26 – Классификация эндофтальмитов в зависимости от степени тяжести заболевания

Степень тяжести	ФСМ, поток белка в передней камере, ф/мс	Экссудация в передней камере	Роговица	Экссудация в полости СТ	Тактика лечения
Легкая	25–79	Клеточная взвесь в передней камере	Отсутствие или слабый отек	Слабая, просматривается слабый рефлекс с глазного дна, детально глазное дно не просматривается	Витрэктомия с интравитреальным введением 1 мг ванкомицина и 2,25 мг цефтазидима

Окончание Таблицы 26 – Классификация эндофтальмитов в зависимости от степени тяжести заболевания

Степень	FCM, поток белка в передней камере, ф/мс	Экссудация в передней камере	Роговица	Экссудация в полости СТ	Тактика лечения
Средняя	80–149	Клеточная взвесь в передней камере, гипопион 0,5-2 мм	Слабый или умеренный отек	Выраженная, рефлекс с глазного дна серый или серо-розовый, сетчатка не визуализируется	<ul style="list-style-type: none"> • Витрэктомия с тампонадой витреальной полости СМ при условии полного удаления задней гиалоидной мембраны и периферично и эпиретинально расположенного экссудата; • Витрэктомия с временной до 14 суток тампонадой витреальной полости ПФОС и интравитреальным введением 1 мг ванкомицина и 2,25 мг цефтазидима
Тяжелая	150 и выше	Клеточная взвесь в передней камере, гипопион более 2 мм	Умеренный или выраженный отек	Очень выраженная, рефлекс с глазного дна серый или белый, сетчатка не визуализируется	Витрэктомия с временной до 14 суток тампонадой витреальной полости ПФОС и интравитреальным введением 1 мг ванкомицина и 2,25 мг цефтазидима с последующей заменой на СМ

Показанием для разработанного метода лечения эндофтальмита являются:

1) эндофтальмит средней степени тяжести при условии невозможности удаления задней гиалоидной мембраны и периферически расположенного экссудата;

2) эндофтальмит тяжелой степени тяжести в соответствии с разработанной классификацией.

Таким образом, в ходе экспериментальных работ были определена эффективность и безопасность экстренной витрэктомии с тампонадой витреальной полости ПФОС в течение 14 суток с интравитреальным введением растворов АБ препаратов в лечении Гр. «+» и Гр. «->» послеоперационных эндофтальмитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Послеоперационный эндофтальмит – это тяжелое осложнение офтальмохирургии, возникающее на 3–7-е сутки после операции вследствие контаминации бактериями интраоперационно или в раннем послеоперационном периоде. На фоне сильного воспаления и выраженной иммунной реакции происходит экссудация в переднем отрезке глаза с дальнейшей инфильтрацией лимфоцитов и макрофагов в полость СТ к 3–7-м суткам [4; 5; 11; 85–88; 98; 109–111; 121].

Самой распространенной причиной развития острого послеоперационного эндофтальмита являются коагулазонегативные стафилококки, в частности *S. epidermidis* (33–77%), Гр. «-» бактерии (6–22%) [11; 13; 105; 126; 128; 130; 152; 156; 162; 167; 185; 191].

Послеоперационный эндофтальмит является неотложным состоянием офтальмохирургии, требующим безотлагательного оперативного вмешательства. Решение вопроса о хирургии должно быть принято в течение нескольких часов после постановки диагноза [98], так как раннее хирургическое лечение позволяет добиться более высоких результатов остроты зрения в послеоперационном периоде [5; 10; 36; 39; 85; 105; 106; 143; 146; 165; 180; 190].

Согласно современным рекомендациям по лечению эндофтальмита ESCRS (2013) и EVRS (2017), «золотым стандартом» является витрэктомия (в течение 24–48 часов) с интравитреальным введением АБ препаратов. Введение АБ препаратов без витрэктомии является «серебряным стандартом» и применяется в случаях отсутствия витреального оборудования или витреоретинального хирурга [11; 98; 51-53; 98].

Наиболее распространенными АБ препаратами выбора являются ванкомицин 1 мг в 0,1 мл физиологического раствора (подавляет рост преимущественно Гр. «+» бактерий) в комбинации с цефтазидимом 2,25 мг в 0,1 мл физиологического раствора (подавляет рост преимущественно Гр. «-» бактерий) [11; 51-53; 98]. Данная схема наиболее полно перекрывает спектр возможных возбудителей эндофтальмитов и при эмпирическом лечении является универсальной, однако не учитывает индивидуальные особенности глазного яблока пациента. В 1990 г. D.F. Martin и L.A. Ficker с соавторами в эксперименте на кроликах продемонстрировали, что при интравитреальном введении цефазолина в глаза с афакией или авитрией скорость выведения антибиотика почти в 2 раза быстрее [158]. Также имеются современные литературные данные, указывающие, что используемая стандартная концентрация ванкомицина 1 мг в 0,1 мл физиологического раствора не учитывает индивидуальные размеры глазного яблока и недостаточна для лечения эндофтальмитов в миопических глазах [51; 52]. Есть два пути решения данной проблемы:

- 1) математически рассчитывать объем витреальной полости для каждого пациента для подбора терапевтической дозировки АБ препаратов [51; 52; 72];
- 2) в витреальной полости создать условия для подавления патогенной микрофлоры вне зависимости от размеров глазного яблока и ранее выполненных операций [60].

Далее все наши исследования были проведены в соответствии со вторым вариантом решения данной проблемы.

При лечении послеоперационного эндофтальмита предложены различные варианты использования тампонирующих витреальную полость веществ: озонированные растворы, СМ, ПФОС. Так, СМ успешно используется с 1989 г., оно заполняет витреальную полость и препятствует накоплению бактерий, токсинов и медиаторов воспаления [39; 114; 127; 133; 165; 182].

В литературе встречаются сообщения, указывающие на антибактериальную активность СМ [39; 114; 165; 182], однако не приведено убедительных доказательств данного факта. Также имеют место данные экспериментальных исследований применения интравитреального введения АБ препаратов совместно с силиконовой тампонадой витреальной полости. Предложено проведение тампонады витреальной полости СМ с совместным введением АБ препаратов [127; 133; 182]. Существенным недостатком данного метода является смещение пузырька раствора с антибиотиком вниз при тампонаде «легким» СМ. Это может приводить к локальному повышению концентрации АБ препарата с риском токсического повреждения нижних отделов сетчатки. Подобный эффект был доказан в эксперименте на примере триамцинолона ацетонида [92; 120]. Для снижения риска токсического действия некоторые авторы предлагают брать $\frac{1}{2}$ рекомендуемой терапевтической дозировки, некоторые – $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{10}$ [98; 158]. Однако расчеты являются эмпирическими и снижение дозировки АБ препаратов может приводить к недостаточной концентрации для достижения бактерицидного и бактериостатического действия [51; 52].

Несмотря на множество предложенных подходов к хирургии послеоперационного эндофтальмита, выбор тактики лечения остается актуальной проблемой во всем мире, поскольку клинически значимого улучшения зрительной функции (зрение выше 0,3) удается достичь лишь в 33,3 – 67,4% случаев [5; 10; 36; 39; 48; 50; 53; 55; 57; 83; 85; 105; 106; 143; 146; 165; 180; 190], а сохранить глазное яблоко – в 90% случаев [48; 50].

Таким образом, большинство из методов лечения эндофтальмитов предполагают применение тампонирующих витреальную полость веществ, уменьшающих пространство для размножения бактерий, и создание опосредованного бактериостатического эффекта. Однако без использования этиологически обоснованной антибактериальной терапии в большинстве случаев лечение малоэффективно. Перспективным в лечении эндофтальмитов

является тампонада витреальной полости ПФОС с интравитреальным введением комбинации АБ препаратов. Исследование бактерицидного и бактериостатического действия данной смеси не проводилось. Также не изучена эффективность и безопасность данного метода лечения.

Указанные обстоятельства легли в основу настоящего исследования, **целью** которого явилась доклиническая разработка метода раннего поэтапного этиопатогенетически обоснованного хирургического лечения послеоперационного эндофтальмита с временной тампонадой витреальной полости ПФОС с растворами АБ препаратов и оценка его безопасности и эффективности.

Для достижения поставленной цели работа была разделена на четыре этапа, соответствующих задачам исследования.

Первый этап – изучение антибактериальной активности смеси ПФОС и растворов АБ препаратов в эксперименте *in vitro*.

Второй этап – унификация алгоритма забора и бактериологического исследования материала из передней камеры и полости СТ и разработка метода поэтапного хирургического лечения послеоперационного эндофтальмита с временной тампонадой витреальной полости ПФОС с растворами АБ.

Третий этап – определение безопасности для сетчатки различных способов хирургического лечения эндофтальмита по выявлению ее структурно-функциональных изменений в послеоперационном периоде в эксперименте *in vivo* на кроликах.

Четвертый этап – определение эффективности и безопасности метода поэтапного хирургического лечения послеоперационного эндофтальмита с временной тампонадой витреальной полости ПФОС с растворами АБ в лечении послеоперационного эндофтальмита, вызванного Гр. «+» микрофлорой на примере *S. epidermidis* и Гр. «-» микрофлорой на примере *E. coli* в эксперименте *in vivo* на кроликах.

В ходе эксперимента *in vitro* выполняли посев *S. epidermidis* на 300 чашках Петри. В 150 чашках эксперимента № 1 концентрация бактериальной взвеси соответствовала 5 Ед стандарта мутности, в 150 чашках эксперимента № 2 – 10 Ед стандарта мутности. Все 150 чашек обоих экспериментов были разделены на пять групп по 30 чашек в каждой в зависимости от добавляемого дополнительно вещества. В чашках контрольной группы культивирование проводили без добавления дополнительных веществ.

В ходе экспериментов *in vivo* прооперировано 118 правых глаз 118 кроликов породы Шиншилла, массой 3500–4500 г. До начала экспериментальных исследований определены дооперационные данные всех 118 кроликов. Полученные результаты были приняты за норму и использовались в качестве контроля во всех экспериментах *in vivo*.

В эксперименте по оценке безопасности для сетчатки различных способов хирургического лечения эндофтальмита прооперировано 28 кроликов. Все животные были разделены на четыре группы по 7 кроликов в каждой в зависимости от вида выполненной операции.

В экспериментах по оценке эффективности и безопасности применения смеси перфтордекалина с растворами АБ препаратов для тампонады витреальной полости при лечении экспериментального послеоперационного эндофтальмита прооперировано 90 кроликов, из них 45 животным операции выполнены на экспериментальной модели Гр. «+» эндофтальмита и 45 – на Гр. «-». Всем кроликам оперировали правый глаз. В ходе лечения Гр. «+» и Гр. «-» эндофтальмита все кролики были разделены на три группы по 15 животных в каждой в зависимости от вида хирургической операции.

В ходе первого этапа работы изучали антибактериальную активность смеси ПФОС и растворов АБ препаратов в эксперименте *in vitro*.

Для проведения данного экспериментального исследования использовали микробные бактериальные взвеси *S. epidermidis* различной концентрации (концентрация бактериальной взвеси эксперимента № 1

соответствовала 5 Ед стандарта мутности, эксперимента № 2 – 10 Ед). В каждом эксперименте выполняли посев *S. epidermidis* на 150 чашек Петри. В 30 чашках каждого эксперимента дополнительно веществ не добавляли, они являлись контрольными. В них культуру клеток *S. epidermidis* культивировали на МПА без добавления дополнительных веществ. Далее все чашки разделили на четыре группы по 30 в каждой, в зависимости от дополнительно вносимого на среду вещества: в чашки I группы поверх МПА добавляли 3,5 мл раствора BSS, в чашки II группы – 3,5 мл физиологического раствора с дополнительным внесением 1 мг ванкомицина в 0,1 мл физиологического раствора и 2,25 мг цефтазидима в 0,1 мл физиологического раствора, в чашки III группы – 3,5 мл ПФОС, в чашки IV группы также добавлено 3,5 мл ПФОС с дополнительным внесением 1 мг ванкомицина в 0,1 мл физиологического раствора и 2,25 мг цефтазидима в 0,1 мл физиологического раствора. Антибиотики наносились капельно в центр среды, без перемешивания. Культивирование проводили 24 часа в термостате при температуре 37 °С. Далее был выполнен качественный и количественный учет роста колоний *S. epidermidis* в изучаемых чашках.

В ходе работы получили идентичные результаты в одинаковых группах экспериментов № 1 и 2. Отличие было лишь в том, что в исследовании № 2, где концентрация бактериальной взвеси была выше, в чашках прослеживался более интенсивный рост колоний в сравнении с чашками этих же групп эксперимента № 1.

Самый интенсивный рост колоний отмечался в чашках первых групп, где культивирование проводили с добавлением раствора BSS. Прослеживался рост колоний не только на МПА, но и в самом растворе BSS, а также на его поверхности. Во вторых группах не обнаружено роста колоний ни в одной чашке во всех экспериментах. Данное обстоятельство подтверждает, что при добавлении к 3,5 мл физиологического раствора 1 мг ванкомицина в 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида и 2 мг цефтазидима в 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида полностью подавляется активность *S. epidermidis* в количестве

5×10^8 (эксперимент № 1) и 1×10^9 (эксперимент № 2). В чашках групп III, где культивирование проводили с добавлением 3,5 мл перфтордекалина, получен рост колоний, сопоставимый с контрольными группами, статистически значимых отличий групп не выявлено (в эксперименте № 1 $p=0,286$, в эксперименте № 2 – $p=0,859$). На основании качественной и количественной оценки можно утверждать, что перфтордекалин не влияет на рост колоний *S. epidermidis*. Поэтому при его применении в лечении эндофтальмита в качестве тампонирующего витреальную полость вещества не следует ожидать его антибактериальной активности. Усиления роста колоний, как в случае с раствором BSS, также не обнаружено ($p < 0,0001$). Перфтордекалин по отношению к стафилококку инертен и не оказывает никакого влияния. В чашках групп IV, где культивирование проводили с добавлением 3,5 мл перфтордекалина и локальным нанесением 1 мг ванкомицина в 0,1 мл физиологического раствора и 2 мг цефтазидима в 0,1 мл физиологического раствора в центр чашек, обнаруженное локальное отсутствие роста колоний подтверждает, что антибактериальная активность антибиотиков в среде ПФОС не снижается ($p < 0,0001$). Это справедливо даже при высоких концентрациях используемых бактериальных взвесей. Во всех чашках данных групп определялась зона воздействия АБ препаратов, причем в эксперименте № 2 вокруг этой зоны рост колоний был более интенсивный, чем в эксперименте № 1, что подтверждает изначально более высокую бактериальную концентрацию во втором эксперименте. Локальное отсутствие роста также указывает, что перфтордекалин не способствует транспорту АБ препаратов, но и не снижает их эффективность по отношению к патогенной микрофлоре.

После перемешивания перфтордекалина с растворами антибиотиков и продолженным культивированием еще в течение 24 часов было выявлено практически полное отсутствие колоний во всех чашках групп IV. Данное обстоятельство подтверждает бактерицидное и бактериостатическое действие

АБ препаратов в среде ПФОС при условии их перемешивания, в противном случае антибиотики действуют локально.

Все исследования по антибактериальному лечению эндофтальмитов, как правило, проводятся в отношении только одного антибиотика (чаще всего ванкомицина) [51; 52; 72], но на практике при лечении эндофтальмита используются всегда два антибиотика вместе, так как возбудитель заболевания неизвестен [10; 11; 53; 98]. Нельзя отрицать, что при применении двух АБ препаратов будет потенцироваться их антибактериальная активность [25; 27]. В данной работе впервые, среди других экспериментальных исследований, изучено комбинированное использование АБ препаратов (1 мг ванкомицина и 2,25 мг цефтазида) с ПФОС. Ранее подобных исследований не проводилось в связи с опасениями по поводу возможного повреждающего действия на структуру сетчатки ПФОС [62; 103; 139; 164] и АБ препаратов в такой дозировке [98; 158].

В экспериментах *in vitro* продемонстрировано, что данная комбинация ПФОС с АБ препаратами в терапевтической дозировке достаточно активна в отношении самого распространенного возбудителя послеоперационного эндофтальмита (*S. epidermidis*).

Минимальное количество возбудителя стафилококка, необходимое для развития эндофтальмита, составляет 6000 – 10000 клеток [47; 91]. В эксперименте изначально использовалась концентрация клеточной взвеси, более чем в 10000 раз превышающая минимально необходимую для развития эндофтальмита. Поэтому отсутствие роста колоний подтверждало, что такая комбинация АБ препаратов в данной дозировке достаточно эффективна даже при большом количестве возбудителей заболевания. Эффективность применения комбинации АБ препаратов: ванкомицина в дозировке 1 мг и цефтазида в дозировке 2,25 мг – в лечении эндофтальмитов подтверждается многими публикациями [4; 5; 10; 11; 13; 53; 55; 76; 77; 93; 104–106; 113; 116–119].

Еще одним фактом, снижающим активность АБ препаратов при лечении эндофтальмита, является дополнительное снижение концентрации антибиотика

при введении в авитреальный глаз за счет дополнительного разведения в объеме жидкости, соответствующей объему витреальной полости [51; 52]. В эксперименте количество использованного физиологического раствора соответствовало среднему значению объема витреальной полости человека – 3,5 мл [51; 52]. Нельзя сказать, что данная дозировка АБ препаратов будет достаточной для подавления роста бактерий при разведении в объеме жидкости, превышающем «стандартные» 3,5 мл, например в «миопических глазах» с осевой близорукостью. Используемая стандартная дозировка АБ препаратов при лечении эндофтальмитов в таком случае может оказаться малоэффективной [72]. Поэтому есть два пути решения данной проблемы:

1) математически рассчитывать объем витреальной полости для каждого пациента в целях подбора терапевтической дозировки АБ препаратов [51; 52; 72];

2) создать условия, при которых объем свободной жидкости в витреальной полости будет менее 3,5 мл, вне зависимости от размеров глазного яблока и объема витреальной полости [18; 19; 60].

Далее все исследования были проведены в соответствии со вторым вариантом решения данной проблемы.

Вторым этапом работы была разработка алгоритма проведения забора материала, бактериологического исследования и метода раннего поэтапного хирургического лечения послеоперационного эндофтальмита с временной тампонадой витреальной полости ПФОС с растворами АБ препаратов.

Хирургическое лечение представляло два этапа операции с интервалом 14 суток. Первый этап лечения был выполнен через 14 часов после возникновения послеоперационного эндофтальмита и включал в себя витрэктомию с тампонадой витреальной полости ПФОС с одномоментным интравитреальным введением 1 мг ванкомицина в 0,1 мл физиологического раствора и 2,25 мг цефтазидима в 0,1 мл физиологического раствора. Перед выполнением витрэктомии проводили забор материала из передней камеры и из полости СТ. Забор интраокулярной жидкости был выполнен у всех кроликов проколом

роговицы у лимба иглой 30G со шприцем. Для исследования было забрано по 0,2 мл интракамеральной жидкости. Интраоперационно 0,1 мл сразу наносили на тампон из вискозы и помещали в транспортную среду Amies с углем (данная среда позволяет сохранить материал в течение 3–5 суток при комнатной температуре) для последующей транспортировки и бактериологического исследования в условиях бактериологической лаборатории ГKB № 1 (Чебоксары). В условиях лаборатории Чебоксарского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» был выполнен посев оставшейся части забранной интраокулярной жидкости (0,1 мл) на чашки с КА (наиболее универсальную среду для бактериологического анализа) в конце каждой операции. Исследуемый материал был нанесен на питательную среду и распределен петлей по поверхности. Далее проводили культивирование посевов в термостате при температуре 37°C в течение 24 часов с предварительным анализом роста первичной культуры через 16 часов после посева. Через 16 часов культивирования все чашки с посевами, выполненными в Чебоксарском филиале МНТК «Микрохирургия глаза», были транспортированы в термосумке в бактериологическую лабораторию ГKB № 1 для анализа первичного роста культур и дальнейшей идентификации.

После забора материала из передней камеры приступали к биопсии СТ у кроликов. При проведении биопсии ирригационный поток в полость СТ не включали, учитывая риск забора ирригационной жидкости и повышенных ложно-отрицательных результатов. Аспирационная линия витректора подключалась к шприцу, на витреальной машине отключали аспирационный поток, количество резов выставляли равным 5000 для уменьшения вероятности тракций сетчатки. В витреальную полость вводили осветитель и витреотом («окошком» вверх) до визуализации в проекции зрачка. С помощью педали хирург включал резы витреотома, ассистент, оттягивая поршень шприца, создавал аспирационный поток и забирал 0,2–0,3 мл интравитреального содержимого. Бактериологическое исследование биопсии СТ проводили аналогично исследованию содержимого

передней камеры. Половину полученного ранее материала помещали на тампоны из вискозы и транспортировали в угольной среде Amies в бактериологическую лабораторию, остальную часть забранного материала сразу после операции помещали на поверхность чашек Петри с КА с дальнейшей их транспортировкой через 16 часов в бактериологическую лабораторию.

Далее приступали к выполнению витрэктомии. Витрэктомии начинали в передних отделах, так как выраженная экссудация в СТ не позволяла визуализировать и дифференцировать структуры сетчатки. Полностью удалить экссудат из витреальной полости в полном объеме без риска ятрогенного повреждения сетчатки не представлялось возможным. При подтягивании преретинально расположенного экссудата он не снимался единым блоком, а тянулся, вызывая тракции сетчатки. Данное обстоятельство создавало угрозу ятрогенного разрыва или отслойки сетчатки при усилении воздействия. Поэтому при риске повреждения сетчатки в местах плотной фиксации экссудат удаляли не в полном объеме. После выполнения витрэктомии в максимально возможном объеме в витреальную полость было введено 1,0–1,5 мл перфтордекалина до полного ее заполнения. Удалялись порты с ушиванием склеротомических отверстий с созданием небольшой гипотонии. Далее производилось интравитреальное введение 1 мг ванкомицина в 0,1 мл физиологического раствора иглой 30G. Аналогично проводили интравитреальное введение 2,25 мг цефтазидима в 0,1 мл физиологического раствора.

На 3-и сутки после операции дополнительно интравитреально вводился АБ препарат в зависимости от результатов бактериологического исследования.

Второй этап хирургического лечения был выполнен через 14 суток и проводился в условиях восстановления прозрачности оптических сред. Было выполнено полное удаление ПФОС и эпиретинально расположенного экссудата из полости СТ. Операция завершалась тампонадой витреальной полости СМ.

Унифицированный алгоритм бактериологического исследования был оценен на модели бактериального эндофтальмита, однако в клинической практике возможно возникновение грибкового, асептического эндофтальмита (ЭВР 4-й степени тяжести) [11; 13; 17; 98] и других, при которых верификация этиологической причины затруднена. Поэтому было ожидаемо получение более низкого процента положительных результатов при применении методики в клинической практике на уровне общемировых данных – 60–70% [11; 98].

Следует отметить, что другими авторами и ранее предпринимались попытки разработать метод хирургического лечения эндофтальмитов с использованием ПФОС (озонированное ПФОС, эмульсия электролизного раствора гипохлорита натрия и ПФОС) для тампонады витреальной полости [18; 19]. Однако озонированные растворы обладают достаточно коротким по времени бактерицидным действием и не стабильны [21]. При использовании эмульсии электролизного раствора гипохлорита натрия и ПФОС отсутствует основополагающий компонент лечения эндофтальмита – антибактериальная терапия [13; 50–53; 93; 104–106; 113]. Ограниченное количество исследований по применению ПФОС в лечении эндофтальмитов связано с теориями его токсического влияния на структуры глаза [62; 103; 139; 164]. Большинство данных исследований проведено в 90-е гг. Современные представления о ПФОС предполагают безопасную тампонаду витреальной полости до 14 суток. [6; 7; 8; 29; 41–43; 54; 59; 60; 62; 159; 171; 179; 190]. Особенностью разработанного метода лечения явилась возможность экстренно создать условия для подавления воспаления внутри глаза за счет тампонады витреальной полости ПФОС и интравитреального введения комбинации АБ. ПФОС занимал весь объем витреальной полости, препятствуя размножению бактерии, способствуя опосредованному бактериостатическому действию. За счет применения комбинации АБ достигался бактерицидный эффект в очаге воспаления. В процессе дальнейшего лечения выбирался этиопатогенетически

обоснованный АБ препарат на основании бактериологического исследования. Риск рецидива послеоперационного воспаления при применении данного метода лечения был минимален, так как во время второго этапа полностью удалялся экссудат из витреальной полости в условиях восстановления прозрачности оптических сред.

Третьим этапом работы была оценка структурно-функциональных изменений сетчатки глаз кроликов при различных способах хирургического лечения эндофтальмита: при витрэктомии с замещением СТ ПФОС и интравитреальным введением в конце операции 1 мг ванкомицина и 2,25 мг цефтазидима; витрэктомии с интравитреальным введением комбинации АБ препаратов; интравитреальном введении ванкомицина 1 мг и цефтазидима 2,25 мг; витрэктомии с тампонадой витреальной полости СМ в эксперименте *in vivo*.

При возникновении эндофтальмита токсическое воздействие бактерий на сетчатку и зрительный нерв неизбежно [11; 36; 98]. Отличить данное токсическое влияние от повреждений, возникающих вследствие операционной травмы и от воздействия лекарственных препаратов в ходе лечения, достаточно сложно. Поэтому третий этап работы был проведен на интактных глазах кроликов.

Экспериментальное исследование выполнено на 28 кроликах породы Шиншилла. Оперировали только правый глаз. В качестве контроля использовались дооперационные данные инструментальных исследований кроликов.

В соответствии с видом хирургического вмешательства все кролики были разделены на четыре группы: I основную группу составили 7 кроликов (7 глаз), которым выполняли витрэктомию с замещением СТ 1,0–1,5 мл перфтордекалина (Dk-line, Bausch + Lomb) с добавлением в конце операции 1 мг ванкомицина в 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида и 2,25 мг цефтазидима в 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида; II группу – 7 кроликов (7 глаз), которым выполняли витрэктомию с интравитреальным введением комбинации АБ препаратов; III группу – 7 кроликов (7 глаз), которым выполняли интравитреальное введение 1 мг ванкомицина в 0,1 мл 0,9% раствора натрия

хлорида и 2,25 мг цефтазидима в 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида; IV группу – 7 кроликов (7 глаз), которым выполняли витрэктомию с замещением СТ 1 мл СМ (Oxane 5700, Bausch + Lomb).

Послеоперационное воспаление контролировали по данным лазерной тиндалеметрии, возможное токсическое влияние оценивали по изменениям толщины сетчатки в зоне лучистости и на средней периферии, а также ЭРГ. По окончании эксперимента проводили морфологическое исследование сетчатки изолированных глаз выведенных из эксперимента животных.

Полученные результаты FCM кроликов всех групп свидетельствовали, что после выполненного хирургического вмешательства возникало небольшое асептическое воспаление. К 3-м суткам после хирургического вмешательства прослеживалась динамика повышения потока белка в передней камере и количества клеток во всех группах. Статистически значимого отличия в повышении показателей FCM между группами на 3-и сутки не было обнаружено. К 7-м суткам после операции прослеживалась динамика снижения воспалительной реакции: поток белка уменьшился в I группе на 1,4 ф/мс ($p=0,043$), количество клеток – на 0,2 ($p=0,018$); во II группе данные показатели снизились на 1,5 ($p=0,043$) и 0,1 ($p=0,028$); в III – на 1,2 ($p=0,018$) и 0,18 ($p=0,043$); в IV – на 1 ($p=0,018$) и 0,1 ($p=0,028$) соответственно. Статистически значимого отличия в показателях FCM между группами на 7-е сутки не обнаружено. К 14-м суткам воспалительная реакция продолжала снижаться: поток белка уменьшился в I группе на 1,7 ф/мс ($p=0,018$), количество клеток – на 0,2 ($p=0,018$); во II группе данные показатели снизились на 0,3 ($p=0,018$) и 0,2 ($p=0,028$); в III группе – на 0,5 ($p=0,018$) и 0,1 ($p=0,018$); в IV – на 1,5 ($p=0,018$) и 0,2 ($p=0,018$) соответственно. Статистически значимого отличия в показателях FCM между группами на 14-е сутки также не обнаружено.

Непосредственно сравнить полученные данные с результатами других исследователей не представляется возможным, поскольку в литературе мало сведений об экспериментальных исследованиях с использованием FCM.

Однако имеют место обширные клинические данные применения лазерной тиндалеметрии для контроля эффективности лечения интраокулярного воспаления при различных заболеваниях [12; 74; 137; 138]. Полученные результаты в ходе эксперимента свидетельствовали об отсутствии разницы в интенсивности интраокулярного воспаления после интравитреального введения АБ препаратов и выполненной витрэктомии. В том числе отличия не выявлено при использовании тампонирующих витреальную полость веществ: СМ, ПФОС с интравитреальным введением АБ препаратов.

Данные ЭРГ, полученные после операции в группах, где выполнялась витрэктомия (I, II, IV), демонстрировали функциональное снижение показателей независимо от применяемого тампонирующего вещества, в основном за счет снижения амплитуды и латентности волны В ($p < 0,001$). В послеоперационном периоде прослеживалась положительная динамика восстановления показателей за счет повышения амплитуды и латентности волны В, однако при применении тампонирующих веществ это происходило медленнее.

Данные, полученные при проведении ОСТ, также подтверждали преходящие изменения, так как значимого утолщения сетчатки ни в одной группе не было выявлено. На всех сроках наблюдения статистически значимого отличия в толщине сетчатки между группами не обнаруживалось, в том числе при сравнении с контролем ($p > 0,5$).

Полученные данные инструментальных исследований были сопоставимы со структурными изменениями в сетчатке, выявленными при морфологическом исследовании энуклеированных глаз.

При морфологическом исследовании сетчатки были выявлены изменения в ганглионарном слое и слое нервных волокон в виде небольшого отека в группах I, II, IV. Однако все изменения в группах были сопоставимы между собой. В I, IV группах в некоторых образцах обнаруживали аналогичные небольшие гидропические изменения элементов наружного и внутреннего сетчатого слоёв помимо небольшого отека в ганглионарном и слое нервных

волокон. Данное обстоятельство подтверждало, что введение в витреальную полость тампонирующих веществ приводит к нарушению ионных обменных процессов сетчатки [62]. Однако разницы в реакции на вид тампонирующего вещества (СМ или ПФОС с растворами антибиотиков) не обнаружено.

Теория механического повреждения сетчатки в нижнем квадранте при тампонаде витреальной полости ПФОС [1; 54; 62; 179] в данном эксперименте не подтвердилась. По данным ОСТ не было обнаружено значимых изменений в толщине различных по локализации участков сетчатки. Данные морфологического исследования сетчатки также не подтвердили эту теорию, так как одинаковые изменения были обнаружены независимо от локализации изучаемого участка глазного дна. Полученные результаты соответствуют современным исследованиям других авторов [43; 54].

При морфологическом исследовании сетчатки не обнаружили пролиферативных преретинальных изменений в виде протеиновой пленки [43; 54; 62; 108; 181]. Поэтому теория о повреждающем действии примесей ПФОС на сетчатку в данном эксперименте также не подтвердилась.

В результате проведенного исследования не выявлено повреждающего действия на сетчатку глаз кроликов тампонады витреальной полости ПФОС в течение 14 суток с интравитреальным введением АБ препаратов в терапевтической дозировке (1 мг ванкомицина в 0,1 мл физиологического раствора и 2,25 мг цефтазидима в 0,1 мл физиологического раствора). Полученные данные безопасной тампонады ПФОС в течение 14 суток соответствуют современным исследованиям [6; 7; 8; 29; 41–43; 54; 59; 60; 62; 159; 171; 179; 190].

Четвертый этап работы заключался в определении эффективности и безопасности разработанного метода в лечении эндофтальмита, вызванного Гр. «+» микрофлорой на примере *S. epidermidis* и Гр. «-» микрофлорой на примере *E. coli*.

Экспериментальное исследование на примере Гр. «+» эндофтальмита состояло из следующих этапов:

- 1) факоэмульсификация прозрачного хрусталика с интравитреальным введением в конце операции 0,1 мл раствора клеточной взвеси *S. epidermidis* (100000 клеток) для создания экспериментальной модели эндофтальмита;
- 2) хирургическое лечение эндофтальмита различными методами через 12–14 часов после заражения;
- 3) интравитреальное введение ванкомицина 1 мг в 0,1 мл физиологического раствора всем кроликам на 3-и сутки после проведенного хирургического лечения эндофтальмита.

Кроликам I основной группы на 14-е сутки после операции была проведена замена ПФОС на СМ.

Для создания экспериментальной модели эндофтальмита предварительно культивировали культуру *S. epidermidis* (АТСС 12228) в условиях бактериологической лаборатории. Через 12–14 часов после заражения у всех кроликов были признаки послеоперационного эндофтальмита.

В ходе данного эксперимента прооперировано 45 кроликов, оперировали только правый глаз. В качестве контроля использовались дооперационные данные инструментальных исследований кроликов.

Все животные с эндофтальмитом в зависимости от способа дальнейшего хирургического лечения были разделены на три группы:

I основную группу составили 15 кроликов (15 глаз), которым выполняли витрэктомию с тампонадой витреальной полости перфтордекалином (Dk-line, Bausch + Lomb) и интравитреальное введение комбинации АБ препаратов на 14 суток;

II группу – 15 кроликов (15 глаз), которым выполняли витрэктомию с введением в витреальную полость физиологического раствора и интравитреальной инъекцией в конце операции комбинации АБ препаратов;

III группу – 15 кроликов (15 глаз), которым выполняли только интравитреальное введение комбинации АБ препаратов, которая включала в себя 1 мг ванкомицина и 2,25 мг цефтазидима.

Предварительно у всех кроликов после установки портов выполняли забор материала из передней камеры и витреальной полости для бактериологического исследования. Так, 45 проб заборного материала из передней камеры помещали на тампоны из вискозы и транспортировали в угольной среде в бактериологическую лабораторию, остальную часть (45 проб) забранного материала культивировали сразу после операции на КА.

Бактериологическое исследование биопсии СТ проводили аналогично исследованию содержимого передней камеры. 30 проб заборного ранее материала помещали на тампоны из вискозы и транспортировали в угольной среде в бактериологическую лабораторию, остальную часть (30 проб) исследуемого материала культивировали сразу после операции на КА, с дальнейшей транспортировкой чашек через 16 часов в бактериологическую лабораторию. Используя разработанный подход к забору, транспортировке, хранению и бактериологическому исследованию материала из витреальной полости, через 18 часов после операции получали положительный результат в 66,67% пробах, через 64 часа – в 100% с идентификацией *S. epidermidis*.

По данным потока белка в передней камере (FCM) удалось объективно оценить динамику воспалительной реакции глаз. Субъективно степень выраженности воспаления после операции в данном эксперименте оценивали по классификации Федорова С.Н. и Егоровой Э.В. (1992).

На 1-е сутки после операции воспаление у кроликов I группы было на 36 ф/мс ниже, чем в III группе ($p=0,0004$), у животных II группы – на 30 ф/мс ниже, чем в III группе ($p=0,0003$). Количественное определение воспалительной реакции по данным потока белка в передней камере было сопоставимо с клиническими данными. Крайне тяжелое состояние глаз было у 3 кроликов II группы и у 4 кроликов III группы. У данных животных имела место выраженная воспалительная реакция, соответствующая 4-й степени тяжести. По данным ультразвукового исследования у всех кроликов с 4-й степенью выраженности воспалительной реакции был выявлен экссудат в полости СТ.

Далее у всех этих кроликов лечение оказалось неэффективным и закончилось гибелью глаза в сроки 14–30 дней вследствие отслойки сетчатки и прогрессирующей субатрофии глазного яблока. На 3-и сутки прослеживалась небольшая положительная динамика в снижении воспаления у кроликов I и II групп, состояние глаз всех кроликов III группы прогрессивно ухудшалось.

Учитывая сохраняющуюся воспалительную реакцию глаза у всех кроликов, на 3-и сутки после операции всем было выполнено дополнительное интравитреальное введение 1 мг ванкомицина в 0,1 мл физиологического раствора. Вводимый антибактериальный препарат был этиологически обоснован, так как в 100% случаев при бактериологическом исследовании биоптата СТ выявлен *S. epidermidis*.

К 14-м суткам наиболее эффективным оказалось лечение у кроликов I основной группы. У всех кроликов наблюдалась положительная динамика со снижением воспалительной реакции. Воспалительная реакция глаз кроликов I группы была ниже на 30 ф/мс, чем во II группе ($p=0,032$).

Состояние всех 15 глаз кроликов III группы было крайне тяжелым, и лазерную тиндалеметрию провести было невозможно. У 12 кроликов глазное яблоко начало уменьшаться в размере вследствие отслойки сетчатки и цилиарного тела на фоне экссудации в полости СТ, что было подтверждено ультразвуковым исследованием. У 3 кроликов появились признаки гнойного расплавления роговицы и склеры и перехода эндофтальмита в панофтальмит. Впоследствии это привело к перфорации глазного яблока на 19, 22 и 23-е сутки и к полной гибели глаз.

К 30-м суткам наиболее эффективным оказалось лечение у кроликов I основной группы. Послеоперационная реакция глаза в I группе была на 16,5 ф/мс ниже, чем во II группе ($p=0,011$). У 10 кроликов III группы прогрессивно уменьшалось глазное яблоко с развитием фтизиса, у 5 кроликов наблюдалось тотальное помутнение роговицы с выраженной неоваскуляризацией. Учитывая гибель органа зрения у 9 кроликов II группы и у 15 – III группы, животные выведены из эксперимента. Также для проведения

морфологического исследования сетчатки выведен из эксперимента 1 кролик I группы и 1 кролик II группы со 2-й степенью послеоперационного воспаления.

Провести анализ толщины сетчатки по данным ОСТ удалось только к 14-м суткам, в связи с неудовлетворительной прозрачностью оптических сред. У кроликов I группы толщина сетчатки на средней периферии соответствовала 173 (165; 180) мкм, в зоне зрительной лучистости – 190 (185; 200) мкм. У кроликов II группы данные показатели были равны 180,5 (172; 186) мкм на средней периферии, в зоне зрительной лучистости – 198 (172; 186) мкм. К 30-м суткам сохранялся отек сетчатки в обеих группах животных. В I группе толщина сетчатки на средней периферии соответствовала 161 (147; 192) мкм, в зоне зрительной лучистости – 176 (159; 207) мкм. Во II группе данные показатели были равны 175,5 (156; 190) мкм на средней периферии, в зоне зрительной лучистости – 187 (176; 201) мкм. Отек сетчатки у кроликов I группы на периферии соответствовал 19 мкм ($p=0,0018$), в зоне лучистости – 8,5 мкм ($p=0,007$); у животных II группы на периферии – 33,5 мкм ($p=0,028$), в зоне лучистости – 19,5 мкм ($p=0,028$). К 6-му месяцу после операции толщина сетчатки уменьшилась в обеих группах. В I группе толщина сетчатки на средней периферии соответствовала 145 (140; 150) мкм, в зоне зрительной лучистости – 164 (160; 169) мкм, у кроликов II группы данные показатели были равны 151,5 (146; 153) мкм – на средней периферии, 165 (162; 171) мкм - в зоне зрительной лучистости.

Утрата функций сетчатки во всех случаях была констатирована по полному отсутствию ответа сетчатки на стимул при проведении ЭРГ. По данным ЭРГ к 3-м суткам утрата зрительных функций у кроликов II группы составила 9 случаев из 15 (60%), у кроликов III группы – 12 случаев из 15 (80%); к 14-м суткам у кроликов III группы – 15 случаев из 15 (100%) ($p<0,05$).

В ходе эксперимента с 14-х суток наблюдалось повышение, а не снижение всех показателей ЭРГ у всех кроликов, у которых удалось справиться с воспалением (в I группе $n=15$, во II – $n=6$). У 60% кроликов II группы данные

ЭРГ не регистрировались вследствие полной утраты зрительных функций, тогда как в I группе данные они отмечались во всех случаях (100%).

Данные морфологического исследования сетчатки энуклеированных глаз были сопоставимы с полученными инструментальными данными. У кроликов III группы выявлены наиболее значительные структурные изменения в сетчатке в отличие от I и II групп. В этих группах на 30-е сутки после операции выявлен отек сетчатки, который подтвержден данными ОСТ прижизненно. Также выявлена лейкоцитарная инфильтрация сетчатки и единичные повреждения ее клеточных элементов. К 6-му месяцу после операции структура сетчатки восстанавливалась.

В ходе корреляционного анализа выявлена умеренная зависимость между стиханием воспалительной реакции глаза по данным потока белка в передней камере и уменьшением отека сетчатки по данным ОСТ в зоне периферии сетчатки и в зоне зрительной лучистости у кроликов I группы.

Интравитреальное введение АБ препаратов без витрэктомии как способ лечения эндофтальмита оказался неэффективным, функции сетчатки утрачены у всех 15 (100%) кроликов.

В результате проведенного лечения удалось сохранить функции сетчатки у 6 кроликов (40%) при применении витрэктомии с интравитреальным введением АБ препаратов, у 15 кроликов (100%) – при применении витрэктомии с тампонадой витреальной полости ПФОС в течение 14 суток и интравитреальным введением АБ препаратов. Наиболее эффективным оказалось лечение в I основной группе ($p=0,024$).

Учитывая возможную этиологическую причину послеоперационного эндофтальмита – Гр «-» бактерии [11; 13; 105; 126; 128; 130; 136; 146; 148; 151; 152; 156; 162; 167; 169; 180; 185; 191], дальнейшее исследование проведено в отношении эффективности разработанного метода на экспериментальной модели эндофтальмита, вызванного кишечной палочкой.

Всего в ходе данного эксперимента прооперировано 45 правых глаз кроликов. В качестве контроля использовались дооперационные данные инструментальных исследований кроликов.

Экспериментальное исследование было проведено аналогично предыдущему эксперименту и состояло из основных этапов:

- 1) факоэмульсификация прозрачного хрусталика с интравитреальным введением в конце операции 0,1 мл раствора клеточной взвеси *E. coli* для получения экспериментальной модели эндофтальмита;
- 2) хирургическое лечение эндофтальмита различными методами через 12–14 часов после заражения;
- 3) интравитреальное введение 2,25 мг цефтазидима в 0,1 мл физиологического раствора всем кроликам на 3-и сутки после проведенного хирургического лечения эндофтальмита.

Кроликам I основной группы на 14-е сутки после операции проведена замена ПФОС на СМ.

Для создания экспериментальной модели эндофтальмита предварительно культивирована культура *E. coli* ATCC 25922. Заражение проводили путем интравитреального введения бактериальной взвеси, содержащей 1000 клеток в 0,1 мл, после экстракции прозрачного хрусталика. Через 12–14 часов у всех кроликов отмечались признаки послеоперационного эндофтальмита.

Все кролики в зависимости от способа дальнейшего хирургического лечения были разделены на три группы:

I основная группа – 15 кроликов (15 глаз), которым выполнена витрэктомия с тампонадой витреальной полости перфтордекалином (Dk-line, Bausch + Lomb) на 14 суток с интравитреальным введением в конце операции комбинации АБ препаратов;

II группа – 15 кроликов (15 глаз), которым выполнена витрэктомия с замещением СТ физиологическим раствором и введением интравитреально в конце операции комбинации АБ препаратов;

III группа – 15 кроликов (15 глаз), которым выполняли только интравитреальное введение комбинации АБ препаратов. Комбинация АБ препаратов включала в себя 1 мг ванкомицина и 2,25 мг цефтазидима.

Аналогично предыдущему эксперименту предварительно у всех кроликов после установки портов выполнен забор материала из передней камеры и витреальной полости для бактериологического исследования.

Используя разработанный подход к забору, транспортировке, хранению и бактериологическому исследованию материала из витреальной полости, через 18 часов после операции получен положительный результат с идентификацией *E.coli* в 60% пробах, через 64 часа – в 100%.

Оценка динамики лечения в послеоперационном периоде проведена по степени выраженности послеоперационного воспаления по каждому показателю от 0 до 3 (см. Таблицу 25).

В первые трое суток после операции во всех группах наблюдалась выраженная воспалительная реакция глаза с экссудацией в передней камере со значительным отеком роговицы.

К 1-м суткам лечение эндофтальмита в I группе оказалось более эффективным, чем во II ($p=0,0167$) и в III группах ($p=0,002$). Функциональная гибель сетчатки по данным ЭРГ констатирована у 2 кроликов (13,33%) I группы, у 5 кроликов (33,33%) II группы и у 8 кроликов (53,3%) III группы.

К 3-м суткам после операции значимого улучшения в состоянии кроликов во всех группах не обнаружено. По данным ЭРГ у всех кроликов, воспалительная реакция глаз которых на 1-е сутки соответствовала 13 баллам и выше, определялось ухудшение состояния и функциональная гибель сетчатки: у 3 кроликов (20%) I группы, 7 животных (46,67%) II группы и у 8 кроликов (53,3%) III группы. У всех 7 животных II и у 8 кроликов III групп с функциональной гибелью определялась тотальная отслойка сетчатки с выраженной экссудацией в полости СТ.

К 3-м суткам разница в эффективности лечения эндофтальмита у кроликов I группы оказалась статистически более значима в сравнении со II ($p=0,007$) и III группами ($p=0,001$). С учетом достаточно тяжелого состояния глаз кроликов и подразумеваемого перехода на этиологическое лечение к 3-м суткам после операции всем кроликам выполнено интравитреальное введение 2,25 мг цефтазида. К данному времени получены положительные результаты во всех 60 пробах (100%) и подтвержден возбудитель заболевания – *E. coli*. Функциональная гибель сетчатки по данным ЭРГ констатирована у 3 кроликов (20%) I группы, 7 животных (46,67%) II группы и у 13 кроликов (86,67%) III группы. На 14-е сутки после операции всем кроликам I группы выполнена замена ПФОС на СМ.

К 30-м суткам после операции прослеживалась динамика снижения воспалительной реакции глаза у всех кроликов. По данным ЭРГ функцию сетчатки удалось сохранить 10 кроликам (66,67%) I группы, 6 кроликам (40%) II группы, у всех 15 (100%) кроликов III группы констатирована функциональная гибель сетчатки. Лечение кроликов I группы было более эффективным в сравнении со II ($p=0,018$) и III ($p=0,0007$) группами.

Все кролики выведены из эксперимента, оперированные глаза энуклеированы для проведения морфологического исследования сетчатки.

Проведенное морфологическое исследование сетчатки изолированных глаз животных, выведенных из эксперимента, подтвердило тяжесть воспаления. Был выявлен отек сетчатки, лейкоцитарная инфильтрация во всех препаратах. У кроликов с функциональной гибелью глаза (по данным ЭРГ) в препаратах помимо перечисленных признаков выявлены деструктивные изменения клеток во всех слоях сетчатки.

Проведенная доклиническая экспериментальная работа подтвердила эффективность и безопасность разработанного метода в лечении эндофтальмита, вызванного Гр. «+» микрофлорой на примере *Staphylococcus epidermidis* и Гр. «-» микрофлорой на примере *Escherichia coli*.

ВЫВОДЫ

1. В эксперименте *in vitro* доказано, что антибактериальное действие 1 мг ванкомицина в 0,1 мл физиологического раствора и 2,25 мг цефтазидима в 0,1 мл физиологического раствора в среде ПФОС не снижается ($p < 0,0001$) и достигается при перемешивании.
2. Унифицирован алгоритм забора биологического материала – содержимого передней камеры глаза и полости СТ, – позволяющий минимизировать время для идентификации и определения чувствительности к антибактериальным препаратам основных возбудителей эндофтальмита.
3. Разработан метод раннего поэтапного хирургического лечения послеоперационного эндофтальмита, заключающийся на первом этапе в экстренной витрэктомии с тампонадой витреальной полости ПФОС с одномоментным интравитреальным введением 1 мг ванкомицина в 0,1 мл физиологического раствора и 2,25 мг цефтазидима в 0,1 мл физиологического раствора, с возможностью их дополнительного интравитреального введения на 2–3-и сутки на основании результатов бактериологического исследования содержимого витреальной полости, на втором этапе – в полном удалении эпиретинально расположенного экссудата и ПФОС из полости СТ на 14-е сутки, в условиях восстановления прозрачности оптических сред.
4. В эксперименте *in vivo* на интактных глазах кроликов доказано, что преходящие функциональные изменения в сетчатке при витрэктомии с тампонадой витреальной полости ПФОС и интравитреальным введением 1 мг ванкомицина и 2,25 мг цефтазидима сопоставимы с изменениями, возникающими при тампонаде витреальной полости СМ 5700 Сст ($p = 0,002$).
5. Установлено, что витрэктомия с временной до 14 суток тампонадой ПФОС и добавлением интравитреально в конце операции 1 мг ванкомицина и 2,25 мг

цефтазидима является наиболее эффективным методом лечения стафилококкового эндофтальмита ($p=0,024$) и эндофтальмита, вызванного кишечной палочкой ($p=0,0018$).

6. Выявленная корреляционная зависимость в эксперименте *in vivo* продемонстрировала закономерность уменьшения отека сетчатки по данным оптической когерентной томографии при стихании воспалительной реакции по данным лазерной тиндалеметрии ($r=0,52$; $pr<0,05$).
7. Разработана клиническая классификация послеоперационных эндофтальмитов в зависимости от степени выраженности воспалительной реакции, определяемой по биомикроскопии и уровню потока белка в передней камере FCM, на основании которой выбирается тактика хирургического лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выбор тактики лечения послеоперационного эндофтальмита необходимо основывать на определении степени тяжести заболевания в соответствии с разработанной классификацией (см. Таблицу 26).

При легкой степени тяжести острого послеоперационного эндофтальмита согласно разработанной классификации необходимо выполнение витрэктомии с введением интравитреально комбинации АБ препаратов (1 мг ванкомицина с 2,25 мг цефтазидима). Интравитреальное введение АБ препаратов как изолированный способ лечения при данной стадии допускается в случае отсутствия возможности проведения витреоретинальной хирургии. Однако следует учитывать, что при нарастании воспалительного процесса и отрицательной динамике требуется экстренная витрэктомия. Учитывая минимальный риск рецидива эндофтальмита, тампонирующие вещества (ПФОС или СМ) в данном случае можно не использовать.

При средней степени тяжести острого послеоперационного эндофтальмита необходимо экстренное выполнение витрэктомии с тампонадой витреальной полости СМ. Интравитреальное введение АБ препаратов как изолированный способ лечения в данном случае с большой долей вероятности будет неэффективен. Для снижения риска рецидива послеоперационного воспаления возможно временное использование ПФОС (до 14 суток) для тампонады витреальной полости без последующего введения СМ.

При тяжелом послеоперационном эндофтальмите выполнение витрэктомии в полном объеме затруднительно из-за нарушения прозрачности оптических сред. Необходимо экстренное выполнение витрэктомии в максимально возможном, но неполном объеме, чтобы избежать ятрогенного повреждения сетчатки. В конце операции необходима тампонада витреальной

полости ПФОС с введением интравитреально комбинации АБ препаратов (1 мг ванкомицина с 2,25 мг цефтазидима). Во время выполнения второго этапа хирургии (удаление ПФОС) остатки СТ удаляются более безопасно, так как по мере стихания воспалительного процесса восстанавливается прозрачность оптических сред. Последующая тампонада витреальной полости СМ является неотъемлемым этапом лечения.

На 2–3-и сутки после первого этапа операции (витрэктомия с тампонадой ПФОС и интравитреальным введением АБ препаратов) и получения результатов бактериологического анализа биопсии СТ по разработанной методике выполняется дополнительное интравитреальное введение этиологически обоснованного АБ препарата: при выявленной Гр. «+» микрофлоре – 1 мг ванкомицина, при Гр. «-» – 2,25 мг цефтазидима.

После интравитреального введения АБ препаратов в витреальную полость, содержащую ПФОС, рекомендуется менять положение тела каждые 15–20 минут в течение первых 6 часов после операции. Такая послеоперационная активность необходима для перемешивания растворов АБ препаратов и ПФОС в витреальной полости и снижения риска локальной токсической концентрации АБ препарата.

2. Перед выполнением витрэктомии обязательно производится забор биологического материала из передней камеры и полости СТ на бактериологическое исследование. Из передней камеры забор производится шприцем с иглой 30G, из полости СТ – витректором. Для этого аспирационная линия витреотома присоединяется к шприцу, на витреальной машине выключается аспирация и включаются резы. Хирург, нажимая педаль, активирует резы витректора. Ассистент, оттягивая поршень шприца, создает аспирацию СТ в шприц. Ирригационный поток в этот момент выключен.

При отсутствии бактериологической лаборатории в офтальмологической клинике биологический материал (содержимое передней камеры и/или полости СТ) наносится на стерильный тампон из вискозы, который помещается в

транспортную среду Amies с углем, для транспортировки в специальном контейнере в бактериологическую лабораторию в целях дальнейшего исследования. При наличии бактериологической лаборатории в офтальмологической клинике биологический материал, полученный во время операции, помещается на стерильный тампон из вискозы, а затем наносится на поверхность КА для выделения чистой культуры и дальнейшей идентификации микроорганизмов. Этот же тампон рекомендовано погрузить в пробирку с жидкой тиогликолевой средой для культивирования и выделения облигатных и факультативных анаэробных и микроаэрофильных бактерий. Прямой посев проводится во время операции непосредственно у операционного стола.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ препарат – антибактериальный препарат

Гр. «+» – грамположительные

Гр. «-» – грамотрицательные

ИОЛ – интраокулярная линза

КА – кровяной агар

МПА – мясопептонный агар

ПФОС – перфторорганическое соединение

СМ – силиконовое масло

СТ – стекловидное тело

ЭВР – экссудативно-воспалительная реакция

ЭРГ – электроретинография

АТСС – (American Type Culture Collection) Американская коллекция типовых культур клеток

BSS – (Balanced Salt Solution) сбалансированный солевой раствор

ESCRS – (European Society of Cataract & Refractive Surgeons) Европейское общество катарактальных и рефракционных хирургов

E. coli – (*Escherichia coli*) кишечная палочка

EVS – (Endophthalmitis Vitrectomy Study) витрэктомия при эндофтальмите, исследование)

ОСТ – (Optical Coherence Tomography) оптическая когерентная томография

TASS – (Toxic Anterior Segment Syndrome) токсический синдром переднего сегмента

S. epidermidis – (*Staphylococcus epidermidis*) эпидермальный стафилококк

FCM – (Flare Cells Metry) лазерная тиндалеметрия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абу-Аркуб, И. Х. Удаление вывихнутого хрусталика из полости стекловидного тела с помощью жидких перфторорганических соединений (ПФОС) (экспериментально-клиническое исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.08 / Исмаил Хассан Исмаил Абу Аркуб. – М., 1994. – 22 с.
2. Азнабаев, М. Т. Лечение послеоперационной экссудативно-воспалительной реакции в хирургии осложненных катаракт / М. Т. Азнабаев, М. А. Гизатуллина, О. И. Оренбуркина // Клиническая офтальмология. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 113–115.
3. Азнабаев, М. Т. Оценка эффективности методов предоперационной антибиотикопрофилактики в полостной офтальмохирургии / М. Т. Азнабаев, Г. Я. Гайсина, Г. А. Азаматова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 85–88.
4. Азнабаев, М. Т. Послеоперационный эндофтальмит / М. Т. Азнабаев, Г. Я. Гайсина, Г. А. Азаматова // Практическая медицина. – 2015. – Т. 87, № 1–2. – С. 95–99.
5. Алпатов, С. А. Эндофтальмиты как осложнение анти-VEGF терапии / С. А. Алпатов, А. Г. Щуко, В. В. Малышев // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2014. – Т. 14, № 4. – С. 228–231.
6. Арсланов, Г. М. Гистологические изменения сетчатки глаз кроликов при интравитреальной тампонаде перфторорганическими соединениями / Г. М. Арсланов, Т. И. Дибаяев, Т. Р. Мухамадеев и др. // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2016. – Т. 16, № 1. – С. 57–61.
7. Арсланов, Г. М. Оценка безопасности перфторорганических соединений в эксперименте / Г. М. Арсланов, Т. Р. Мухамадеев, Б. М. Азнабаев // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 148–152.

8. Арсланов, Г. М. Электронно-микроскопические изменения сетчатки глаза кролика при интравитреальной тампонаде перфторорганическими соединениями / Г. М. Арсланов, Б. М. Азнабаев, Т. Р. Мухамадеев и др. // Офтальмология. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 81–87.
9. Архипов, В. В. Клеточный тест на токсичность эмульсий ПФОС и их компонентов: корреляция между химическим и биологическим тестированием / В. В. Архипов, В. С. Симоненко, Н. С. Мирзабекянц и др. // Фторуглеродные газопереносящие среды – 1994 : сб. науч. ст. / НИИ Пушинский научный центр РАН. – М., 1994. – С. 51–61.
10. Астахов, С. Ю. Анализ результатов лечения пациентов с эндофтальмитом по данным городского офтальмологического центра при ГМПБ № 2 за 2014–2015 годы / С. Ю. Астахов, А. Д. Щукин // Офтальмологические ведомости. – 2017. – Т. 10, № 1. – С. 5–9.
11. Астахов, С. Ю. Эндофтальмит: профилактика, диагностика, лечение / С. Ю. Астахов, А. В. Вохмяков // Офтальмологические ведомости. – 2008. – Т. 1, № 1. – С. 35–45.
12. Астахов, Ю. С. Значение лазерной фотометрии в клинической практике / Ю. С. Астахов, Т. И. Кузнецова // Офтальмологические ведомости. – 2016. – Т. 9, № 2. – С. 36–44.
13. Астахов, Ю. С. Инфекционный и стерильный эндофтальмит после интравитреальных инъекций: дифференциальная диагностика, профилактика, лечение / Ю. С. Астахов, С. Г. Белехова, Е. А. Литвинова // Офтальмологические ведомости. – 2017. – Т. 10, № 1. – С. 62–69.
14. Багненко, С. Ф. Фармакоэкономическая оценка применения лекарственного средства Перфторан в клинической практике / С. Ф. Багненко, И. В. Шлык, Б. В. Батоцыренов [и др.] // Вестник службы крови России. – 2005. – № 2. – С. 46–51.
15. Бакулин, М. К. Разработка композиционных дезинфектантов нового поколения с использованием эмульгированных перфторорганических

соединений / М. К. Бакулин, С. В. Дармова, В. М. Бакулин [и др.] // Ветеринарная медицина. – 2010. – № 5–6. – С. 7–10.

16. Балашевич, Л. И. Анализ факторов риска острого эндофтальмита в хирургии катаракты / Л. И. Балашевич, Э. Сапежна, А. М. Хакимов [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2009. – Т. 1, № 2. – С. 14–20.

17. Белоусова, Н. Ю. Экссудативно-воспалительная реакция глаза в хирургии катаракты: современный взгляд на проблему / Н. Ю. Белоусова // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 3. – С. 134–141.

18. Белый, Ю. А. Применение озонированных перфторорганических соединений в лечении эндофтальмита / Ю. А. Белый, А. В. Терещенко, Д. О. Шкворченко [и др.] // Офтальмохирургия. – 2004. – № 1. – С. 31–34.

19. Белый, Ю. А. Экспериментальное обоснование безопасных концентраций электролизного раствора гипохлорита натрия для интраокулярного введения / Ю. А. Белый, А. В. Терещенко, Н. Н. Юдина // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2004. – № 5. – С. 188–191.

20. Богданова, Л. А. Краткий обзор применения Перфторана в клинике / Л. А. Богданова, Е. И. Маевский, Г. Р. Иваницкий [и др.] // Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии – 2003 : сб. науч. ст. / НИИ Пущинский научный центр РАН. – М., 2003. – С. 18–32.

21. Борзенко, С. А. Озонотерапия в офтальмологии: пособие для врачей / С. А. Борзенко, З. И. Мороз, А. В. Змызгова. – М., 2000. – 36 с.

22. Борзенко, С. А. Результаты применения некоторых перфторорганических соединений с целью фармакологической защиты трансплантата роговицы при синдроме Сьегрена / С. А. Борзенко, З. И. Мороз, Ю. А. Комах [и др.] // Перфторорганические соединения в биологии и медицине : тез. докл. науч.-практ. конф. – Пущино, 1994. – С. 73–75.

23. Боровских, Е. В. Результаты микробиологического исследования материала, взятого у пациентов с эндофтальмитом за период 2010–2014 гг. /

- Е. В. Боровских, В. В. Егоров, И. М. Боробова // Современные технологии в офтальмологии. – 2015. – № 2. – С. 185–187.
24. Бочкарева, И. В. Клинические случаи хирургического лечения эндофтальмита / И. В. Бочкарева // Бюл. мед. интернет-конф. – 2016. – Т. 6, № 6. – С. 1255.
25. Быков, В. П. Максимальные нетоксичные дозы антибиотиков и противогрибковых препаратов, необходимые для приготовления инфузионной жидкости для проведения витрэктомии при эндофтальмите / В. П. Быков, А. А. Малаев, А. М. Южаков [и др.] // Клиника, диагностика и лечение проникающих и осколочных ранений глаза, осложненных инфекцией : тез. докл. науч.-практ. конф. – Дагомыс, 1994. – С. 18–19.
26. Вечерко, А. В. Применение перфторана в лечебной практике / А. В. Вечерко, Ю. И. Глущенко, А. А. Зараев [и др.] // Трансфузиология. – 2003. – Т. 1, № 4. – С. 54–56.
27. Гайсина, Г. Я. Изучение чувствительности наиболее частых возбудителей послеоперационных воспалительных инфекционных осложнений в офтальмохирургии к современным антибиотикам / Г. Я. Гайсина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 83–86.
28. Галеева, Г. З. О проблеме множественной лекарственной устойчивости в офтальмопедиатрии / Г. З. Галеева, А. Н. Самойлов, А. Ю. Расческов // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2015. – № 1 (19). – С. 55–59.
29. Глинчук, Я. И. Клинический анализ отдаленных результатов удаления люксированных хрусталиков из витреальной полости с помощью перфторорганических соединений / Я. И. Глинчук, В. Г. Сидоренко, И. Х. Абу-Аркуб [и др.] // Офтальмохирургия. – 1994. – № 4. – С. 26–30.
30. Глинчук, Я. И. Комплексный хирургический метод лечения отслоек сетчатки, осложненных гигантскими ретинальными разрывами и отрывами от зубчатой линии с использованием ЭЛК и временной эндовитреальной тампонады жидким перфторполиэфиром (ПФПЭ-ДК-164) / Я. И. Глинчук, Д. О. Шкворченко,

- О. В. Каштан, К. Н. Макаров // Перфторорганические соединения в биологии и медицине : тез. докл. науч.-практ. конф. – Пушино, 1997. – С. 230–231.
31. Глинчук, Я. И. Отдаленные клинические результаты хирургического лечения послеоперационного эндофтальмита методом субтотальной витрэктомии и интравитреального введения антибиотиков / Я. И. Глинчук, Ю. А. Гусев // Актуальные проблемы офтальмологии : сб. науч. тр. / ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан». – Уфа, 1996. – С. 250–255.
32. Голубев, А. М. Перфторан – плазмозаменитель с функцией транспорта кислорода / А. М. Голубев // Бюл. эксперимент. биологии. – 1998. – № 5. – С. 484–492.
33. Гундорова, Р. А. Лечение эндофтальмита с использованием аутосыоротки крови / Р. А. Гундорова, В. П. Быков, В. А. Величко // Офтальмохирургия и терапия. – 2004. – Т. 4, № 3. – С. 27–29.
34. Гундорова, Р. А. Травмы глаза / Р. А. Гундорова, А. А. Малаев, А. М. Южаков. – М.: Медицина, 1986. – 368 с.
35. Гурченко, П. А. Антибактериальные препараты в профилактике осложнений факоэмульсификации катаракты : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.08 / Гурченко Полина Александровна. – СПб., 2009. – 20 с.
36. Данилов, О. В. Электрофизиологические показатели у пациентов после применения силиконовой тампонады в лечении эндофтальмита / О. В. Данилов, Я. Б. Лебедев // Современные технологии в офтальмологии. – 2015. – № 2. – С. 76–78.
37. Дравица, Л. В. Антибактериальная активность фторхинолонов II–III поколений, применяемых в офтальмологии / Л. В. Дравица, Д. В. Тапальский, Н. Ю. Бойцова [и др.] // Офтальмология. Восточная Европа. – 2014. – № 1 (20). – С. 39–47.

38. Думлер, И. С. Анализ случаев инфекционного эндофтальмита в Клинике Глазных болезней СГМУ им. В.И. Разумовского / И. С. Думлер // Бюл. мед. интернет-конф. – 2018. – Т. 8, № 5. – С. 210.
39. Егоров, В. В. Силиконовая тампонада витреальной полости в хирургическом лечении эндофтальмита / В. В. Егоров, Я. Б. Лебедев, А. Ю. Худяков [и др.] // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2012. – Т. 12, № 3. – С. 26–29.
40. Жигульская, Ю. В. Локальная антимикробная терапия при инфекционно-воспалительных заболеваниях и травмах / Ю. В. Жигульская, М. П. Березина, Г. А. Батищева [и др.] // Молодежный инновационный вестник. – 2016. – Т. 5, № 1. – С. 488–490.
41. Жмурик, Д. В. Применение тяжелых жидкостей в витреоретинальной хирургии / Д. В. Жмурик // Офтальмологический журнал. – 2012. – Т. 455, № 2. – С. 68–74.
42. Жмурик, Д. В. Экспериментальное исследование влияния кратковременной тампонады перфторорганическими соединениями на биоэлектрическую функциональную активность сетчатки глаза кролика / Д. В. Жмурик, Н. И. Храменко, С. Б. Слободяник [и др.] // Офтальмологический журнал. – 2014. – Т. 456, № 1. – С. 86–92.
43. Захаров, В. Д. Исследование воздействия на сетчатку бинарной тампонады витреальной полости перфторорганическим соединением и силиконовым маслом в эксперименте *in vivo* / В. Д. Захаров, Н. В. Перова, Е. Г. Казиминова // Офтальмохирургия. – 2019. – № 1. – С. 33–38.
44. Зборовская, А. В. Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов с эндофтальмитом / А. В. Зборовская // Офтальмологический журнал. – 2012. – Т. 455, № 2. – С. 38–41.
45. Зборовская, А. В. Прогнозирование исхода эндофтальмита на основе комплексной оценки клинических признаков / А. В. Зборовская // Офтальмологический журнал. – 2012. – Т. 446, № 3. – С. 48–53.

46. Зборовская, А. В. Сравнительная характеристика морфологических изменений при экспериментальном стафилококковом эндофтальмите с использованием антимикробной фотодинамической терапии с метиленовым синим и интравитреального введения ванкомицина / А. В. Зборовская, Н. Б. Курыльцев, Н. А. Горянова // Российский офтальмологический журнал. – 2014. – Т. 7, № 1. – С. 62–67.
47. Зборовская, А. В. Экспериментальная модель бактериального эндофтальмита / А. В. Зборовская, Т. Б. Кустрин, И. О. Насинник // Офтальмологический журнал. – 2011. – Т. 441, № 4. – С. 81–83.
48. Ибрагимзаде, Г. Т. Анализ причин органоликвидирующих операций глазного яблока / Г. Т. Ибрагимзаде, М. Н. Пирметов, Т. А. Ганбарова [и др.] // Oftalmologiya. – 2017. – Т. 3, № 25. – С. 71–75.
49. Иошин, И. Э. Эффективная фармакотерапия послеоперационного периода стандартной факоэмульсификации / И. Э. Иошин // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – № 38. – С. 10–15.
50. Казайкин, В. Н. Анализ лечения острых бактериальных послеоперационных эндофтальмитов / В. Н. Казайкин, В. О. Пономарев // Современные технологии в офтальмологии. – 2015. – № 1. – С. 72–75.
51. Казайкин, В. Н. Интравитреальное применение АБ препаратов при различном объеме витреальной полости / В. Н. Казайкин, В. О. Пономарев, А. С. Вохминцев [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. – 2016. – № 1. – С. 98–99.
52. Казайкин, В. Н. Определение концентрации ванкомицина в витреальной полости для оптимизации лечения острых бактериальных послеоперационных эндофтальмитов / В. Н. Казайкин, В. О. Пономарев, А. С. Вохминцев [и др.] // Практическая медицина. – 2016. – Т. 2, № 94–1. – С. 85–89.
53. Казайкин, В. Н. Современные аспекты лечения острых бактериальных послеоперационных эндофтальмитов / В. Н. Казайкин, В. О. Пономарев, Х. П. Тахчиди // Офтальмология. – 2017. – Т. 14, № 1. – С. 12–17.

54. Казими́рова, Е. Г. Экспериментальное обоснование применения бинарной тампонады витреальной полости для хирургического лечения отслоек сетчатки : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Казими́рова Елена Георгиевна. – М., 2019.– 28 с.
55. Кайнак, С. Способы лечения послеоперационного эндофтальмита / С. Кайнак, Р. Айдын // Точка зрения. Восток – Запад. – 2018. – № 4. – С. 10–12.
56. Каштан, О. В. Применение перфторполиэфира ДК-164 (ПФПЭ) при интравитреальных вмешательствах в комплексном хирургическом лечении рецидивов отслойки сетчатки, осложненных пролиферативной витреоретинопатией (ПВР) / О. В. Каштан, Д. О. Шкворченко, К. Н. Макаров // Актуальные проблемы современной офтальмологии : тез. докл. науч.-практ. конф. – Смоленск, 1995. – С. 186.
57. Ковалевская, М. А. Подходы к прогнозированию и профилактике осложнений хирургии различных видов катаракты / М. А. Ковалевская, Л. А. Филина // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2017. – Т. 10, № 3. – С. 246–252.
58. Королева, И. А. Место повидон-йода в офтальмологической практике / И. А. Королева, А. А. Кожухов // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2018. – № 1. – С. 45–48.
59. Куликов, А. Н. Перспективы оптимизации системы реконструктивной офтальмохирургии применением отечественных перфторорганических жидкостей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.08, 14.00.25 / Куликов Алексей Николаевич. – СПб., 2005.– 47 с.
60. Куликов, А. Н. Применение краткосрочной тампонады стекловидной камеры глаза перфторорганической жидкостью при лечении эндофтальмита / А. Н. Куликов, Е. В. Кокарева, В. Ю. Скворцов // Современные технологии в офтальмологии. – 2018. – № 1. – С. 223–226.
61. Курьльцев, Н. Б. Антимикробная фотодинамическая терапия с метиленовым синим в комплексном лечении экспериментального

- стафилококкового эндофтальмита / Н. Б. Курыльцев, А. В. Зборовская // Офтальмология. Восточная Европа. – 2013. – № 3 (18). – С. 106–111.
62. Лыскин, П. В. Перфторорганические соединения для тампонады витреальной полости / П. В. Лыскин, В. Д. Захаров, Е. Г. Казиминова // Офтальмохирургия. – 2014. – № 3. – С. 86–92.
63. Маевский, Е. И. Биологические эффекты фторуглеродов и проксанолов / Е. И. Маевский // Перфторированные углероды в биологии и медицине – 1980 : сб. науч. ст. / НИИ Пушинский научный центр РАН. – М., 1980. – С. 76–81.
64. Макаров, К. Н. Новые перспективные материалы для витреоретинальной хирургии / К. Н. Макаров, Л. Т. Ланцева, Д. О. Шкворченко, Ю. А. Белый // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине : тез. докл. науч.-практ. конф. – СПб., 1999. – С. 54–55.
65. Макаров, К. Н. Синтез и физико-химические свойства перфторалкил- и 1,4-диалкилзамещенных циклогексанов / К. Н. Макаров, Н. С. Мирзабекянц, В. Ф. Снегирев [и др.] // Перфторированные углероды в биологии и медицине – 1980 : сб. науч. ст. / НИИ Пушинский научный центр РАН. – М., 1980. – С. 21–30.
66. Малюгин, Б. Э. Оценка эффективности противовоспалительной терапии после факоэмульсификации у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией / Б. Э. Малюгин, Н. П. Паштаев, Н. А. Поздеева [и др.] // Офтальмохирургия. – 2010. – № 1. – С. 39–43.
67. Малюгин, Б. Э. Фармакологическое сопровождение современной хирургии катаракты / Б. Э. Малюгин, А. А. Шпак, Т. А. Морозова. – М.: Офтальмология, 2011. – 27 с.
68. Малюгин, Б. Э. Хирургия катаракты: клинико-морфологические подходы / Б. Э. Малюгин, А. А. Шпак, Т. А. Морозова. – М. : Офтальмология, 2015. – 82 с.

69. Мартинсон, Е. А. Влияние перфтордекалина на рост *escherichia coli* м-17 при глубинном культивировании / Е. А. Мартинсон, В. В. Бирюков, В. М. Бакулин [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 5–1. – С. 71–74.
70. Михайлова, Л. Г. Инертные фторорганические соединения как возможные переносчики кислорода / Л. Г. Михайлова // *Проблемы гематологии*. – 1996. – №7. – С. 48–51.
71. Пат. 2275897 Российская Федерация, МПК А61К8/04, А61К8/70. Эмульсия перфторуглеродов для косметических и/или дерматологических препаратов / Ключник Т. П., Корнеева Р. В., Крючкова М. М., Корнеева Е. А.; заявитель и патентообладатель Открытое акционерное общество «Фаберлик» (RU). – № 2004128475/15; заявл. 28.09.2004; опубл. 10.05.2006.
72. Пат. 2610408 Российская Федерация, МПК А61F9/009. Способ лечения острых бактериальных эндофтальмитов / Казайкин В. Н., Пономарев В. О., Вохминцев А. С., Вайнштейн И. А.; заявитель и патентообладатель Акционерное общество «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза» (RU). – № 2016100469; заявл. 11.01.2016; опубл. 09.02.2017. Бюл. № 4. – 14 с.
73. Плахотный, М. А. Интравитреальная антимикробная фотодинамическая терапия экспериментального эндофтальмита : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Плахотный Михаил Сергеевич. – М., 2011. – 25 с.
74. Поздеева, Н. А. Оценка воспалительной реакции на имплантацию искусственной иридохрусталиковой диафрагмы по содержанию цитокинов в слезной жидкости и по данным лазерной тиндалеметрии / Н. А. Поздеева, А. Н. Трунов, О. М. Горбенко [и др.] // *Практическая медицина*. – 2013. – № 7. – С. 144–150.
75. Поляк, М.С. Антибиотики в офтальмологии / М.С. Поляк, И.Н. Околов, Ю.И. Пирогов. – СПб., 2015. – 352 с.
76. Попова, Е. В. Анализ случаев эндофтальмита в Тамбовском филиале ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» /

- Е. В. Попова, О. Л. Фабрикантов // Вестник Тамбовского университета. – 2017. – Т. 22, № 4. – С. 704–707. – (Сер.: Естественные и технические науки).
77. Рапопорт, А. А. Случай сочетанного факоанафилактического и бактериального эндофтальмита на фоне тампонады силиконовым маслом / А. А. Рапопорт, В. Н. Казайкин // Современные технологии в офтальмологии. – 2017. – № 1. – С. 244–245.
78. Сарыгина, О. И. Местная антибактериальная терапия при витреоретинальных хирургических вмешательствах / О. И. Сарыгина, П. А. Бычков // Российский офтальмологический журнал. – 2011. – Т. 4, № 2. – С. 46–50.
79. Складчикова, Н. Ю. К вопросу об использовании антисептических препаратов в профилактике послеоперационных инфекционных осложнений у больных с катарактой / Н. Ю. Складчикова, С. Д. Стебнев // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2013. – № 4 (153). – С. 232–235.
80. Складчикова, Н. Ю. Острый бактериальный эндофтальмит как осложнение хирургии катаракты. Результаты лечения / Н. Ю. Складчикова, В. С. Стебнев, Н. И. Складчикова // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2011. – № 14 (133). – С. 337–339.
81. Сметанкин, И. Г. Профилактика и лечение гнойного эндофтальмита / И. Г. Сметанкин, И. Ю. Мазунин, Л. В. Коссовский. – Н. Новгород : НижГМА, 2010. – С. 5–18.
82. Токарев, Ю. П. Разработка современных проблем гематологии и трансфузиологии в США / Ю. П. Токарев, Н. И. Кочетыгов, В. А. Германов // Проблемы гематологии. – 1981. – № 11. – С. 56–60.
83. Федоров, С. Н. Лечение послеоперационных эндофтальмитов при артифакции методом витрэктомии и интравитреального введения гентамицина / С. Н. Федоров, Я. И. Глинчук, Л. К. Чичерова // Офтальмологический журнал. – 1984. – № 5. – С. 264–267.

84. Федяшев, Г. А. Антибактериальное предоперационное сопровождение хирургического лечения катаракты / Г. А. Федяшев, Е. В. Елисеева // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2016. – Т. 18, № 3. – С. 166–173.
85. Хакимов, А. М. Эндофтальмит в хирургии катаракты (обзор литературы) / А. М. Хакимов // Офтальмохирургия. – 2008. – № 2. – С. 48–54.
86. Худяков, А. Ю. Хирургическое лечение эндофтальмита, развившегося после факоэмульсификации / А. Ю. Худяков, В. В. Егоров, А. В. Жигулин // Доказательная медицина – основа современного здравоохранения : материалы конф. – Хабаровск : Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, 2009. – С. 319–321.
87. Чекина, А. Ю. Экссудативно-воспалительная реакция и ее лечение при хирургии катаракты / А. Ю. Чекина, Л. Н. Марченко, Е. К. Костюкович [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. – 2014. – № 4. – С. 81–83.
88. Ченцова, О. Б. Экссудативные иридоциклиты и эндофтальмиты, развившиеся после экстракции катаракты и имплантации ИОЛ / О. Б. Ченцова, Д. А. Ковалькова // Вестник офтальмологии. – 2008. – № 4. – С. 58.
89. Шеппард, У. Органическая химия фтора / У. Шеппард, К. Шартс; пер. с англ. Ю. А. Чебуркова – М. : Мир, 1972. – 480 с.
90. Шульгина, Н. А. Аминогликозиды и их рациональное использование при воспалительных заболеваниях глазного яблока / Н. А. Шульгина, Л. П. Догадова, В. Я. Мельников [и др.] // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2012. – Т. 13, № 1. – С. 36–38.
91. Южаков, А. М. Профилактика и лечение внутриглазной бактериальной инфекции : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.08 / Южаков Александр Михайлович. – М., 1984. – 31 с.
92. Ahmadieh, H. Triamcinolone acetonide in silicone-filled eyes as adjunctive treatment for proliferative vitreoretinopathy: a randomized clinical trial / H. Ahmadieh,

M. Fegghi, H. Tabatabaei [et al.] // *Ophthalmology*. – 2008. – Vol. 115, № 11. – P. 1938–1943.

93. Al Rashaed, S. Endophthalmitis Trends and Outcomes Following Glaucoma Surgery at a Tertiary Eye Care Hospital in Saudi Arabia / S. Al Rashaed, F. Arevalo, S. Al Sulaiman [et al.] // *J. Glaucoma*. – 2016. – Vol. 25, № 2. – P. 70–75.

94. Asbell, P. A. Ocular TRUST: nationwide antimicrobial susceptibility patterns in ocular isolates / P. A. Asbell, K. A. Colby, S. Deng [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 145, № 6. – P. 951–958.

95. Barreau, G. Intracameral cefuroxime injection at the end of cataract surgery to reduce the incidence of endophthalmitis: French study / G. Barreau, M. Mounier, B. Marin // *Cataract Refract Surg.* – 2012. – Vol. 38, № 8. – P. 1370–1375.

96. Barry, P. Adoption of intracameral antibiotic prophylaxis of endophthalmitis following cataract surgery: update on the ESCRS Endophthalmitis Study / P. Barry // *J. Cataract Refract Surg.* – 2014. – Vol. 40, № 1. – P. 138–142.

97. Barry, P. Clinical observations associated with proven and unproven cases in the ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery / P. Barry, S. Gardner, D. Seal [et al.] // *J. Cataract Refract Surg.* – 2009. – Vol. 35, № 9. – P. 1523–1531.

98. Barry, P. ESCRS guidelines for prevention and treatment of endophthalmitis following cataract surgery: data, dilemmas and conclusion / P. Barry, L. Cordoves, S. Gardner [et al.]. – Dublin : European Society of Cataract and Refractive Surgeons, 2013. – 44 p.

99. Barry, P. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors / P. Barry [et al.] // *J. Cataract Refract. Surg.* – 2007. – Vol. 33, № 6. – P. 978–988.

100. Behndig, A. Endophthalmitis prophylaxis in cataract surgery: overview of current practice patterns in 9 European countries / A. Behndig, B. Cochener, J. L. Güell [et al.] // *J. Cataract Refract Surg.* – 2013. – Vol. 39, № 9. – P. 1421–1431.

101. Behndig, A. One million cataract surgeries: Swedish National Cataract Register 1992–2009 / A. Behndig, P. Montan, U. Stenevi [et al.] // *J. Cataract Refract Surg.* – 2011. – Vol. 37, № 8. – P. 1539–1545.
102. Ben Artsi, E. Endophthalmitis today: a multispecialty ophthalmology department perspective / E. Ben Artsi, G. Katz, M. Kinori [et al.] // *Eur J Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 26, № 1. – P. 71–77.
103. Berglin, L. Retinal detachment and degeneration in response to subretinal perfluorodecalin in rabbit eyes / L. Berglin, J. Ren, P. V. Algvere // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 1993. – Vol. 231, № 4. – P. 233–237.
104. Bhattacharjee, S. Endophthalmitis prophylaxis: My perspective / S. Bhattacharjee // *Indian J. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 65, № 12. – P. 1475–1476.
105. Bhende, M. Incidence, microbiology, and outcomes of endophthalmitis after 111,876 pars plana vitrectomies at a single, tertiary eye care hospital / M. Bhende, R. Raman, M. Jain [et al.] Vitreoretinal Study Group (SNVR-Study Group) // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 1. – P. e0191173.
106. Blom, K. Endophthalmitis in Oslo, Norway / K. Blom, O. K. Jorstad, R. Bragadottir // *Acta Ophthalmol.* – 2019. doi: 10.1111/aos.14028. [Epub ahead of print].
107. Bodnar, Z. Toxic anterior segment syndrome: Update on the most common causes / Z. Bodnar, S. Clouser, N. Mamalis // *J. Cataract Refract. Surg.* – 2012. – Vol. 38, № 11. – P. 1902–1910.
108. Bourke, R. D. Perfluorocarbon heavy liquids / R. D. Bourke, R. J. Cooling // *Austral. New Zealand J. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 23. – P. 165–171.
109. Brockhaus, L. Revisiting systemic treatment of bacterial endophthalmitis: a review of intravitreal penetration of systemic antibiotics / L. Brockhaus, D. Goldblum, L. Eggenschwiler [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2019. doi: 10.1016/j.cmi.2019.01.017. [Epub ahead of print].

110. Cao, H. Risk factors for acute endophthalmitis following cataract surgery: a systematic review and meta-analysis / H. Cao, L. Zhang, L. Li // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 8. – P. e71731.
111. Chan, C. C. Infectious endophthalmitis after Boston type 1 keratoprosthesis implantation / C. C. Chan, E. J. Holland // *Cornea*. – 2012. – Vol. 31, № 4. – P. 346–349.
112. Chang, S. Experimental vitreous replacement with perfluorotributylamine / S. Chang, N. J. Zimmermann, T. Iwamoto [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 1987. – Vol. 103, № 1. – P. 29–37.
113. Chen, Y. H. Acute postcataract endophthalmitis at a referral center in northern Taiwan: Causative organisms, clinical features, and visual acuity outcomes after treatment: A retrospective cohort study / Y. H. Chen, J. T. Chen, M. C. Tai // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, № 49. e8941. doi: 10.1097/MD.00000000000008941.
114. Chrapek, O. The in vitro antimicrobial activity of silicone oils used in ophthalmic surgery / O. Chrapek, R. Vecerovab, D. Koukalovab [et al.] // *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* – 2012. – Vol. 156, № 1. – P. 7–13.
115. Clarc, L. C. Survival of mammals breathiny organic liquids equilibrated / L. C. Clarc, F. Gollan // *Science*. – 1966. – Vol. 152. – P. 1755–1759.
116. Clarke, B. Management of bacterial postoperative endophthalmitis and the role of vitrectomy / B. Clarke, T. H. Williamson, G. Gini [et al.] // *Surv. Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 63, № 5. – P. 677–693.
117. Collignon–Brach, J. Surgery for glaucoma and endophthalmitis / J. Collignon–Brach // *Bull Soc Belge Ophtalmol.* – 1996. – Vol. 260. – P. 73–77.
118. Cunningham, C. Endophthalmitis / C. Cunningham, J. Widder, V. Raiji // *Dis Mon.* – 2017. – Vol. 63, № 2. – P. 45–48.
119. Czajka, M. P. Endophthalmitis after small-gauge vitrectomy: a retrospective case series from Sweden / M. P. Czajka, E. Byhr, G. Olivestedt [et al.] // *Acta Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 94, № 8. – P. 829–835.

120. Da, M. Distribution of Triamcinolone Acetonide after Intravitreal Injection into Silicone Oil Filled Eye / M. Da, K. K. Li, K. C. Chan [et al.] // *Eye Biomed. Res. Int.* – 2016. – 5485467. doi: 10.1155/2016/5485467. Epub 2016 Jul 14.
121. Das, T. Endophthalmitis Prevention / T. Das, S. Sharma // *Asia Pac. J. Ophthalmol (Phila)*. – 2018. – Vol. 7, № 2. – P. 69–71.
122. Das, T. Endophthalmitis prophylaxis in cataract surgery / T. Das // *Indian J. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 65, № 12. – P. 1277–1278.
123. Das, T. Redefining evidence in the management of acute post-cataract surgery endophthalmitis in India – The 2014 Adenwalla Oration, All India Ophthalmological Society / T. Das // *Indian J. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 65, № 12. – P. 1403–1406.
124. Dave, V. P. Endophthalmitis After Pars Plana Vitrectomy: Clinical Features, Risk Factors, and Management Outcomes / V. P. Dave, A. Pathengay, S. Basu [et al.] // *Asia Pac J. Ophthalmol (Phila)*. – 2016. – Vol. 5, № 3. – P. 192–195.
125. Doft, B. H. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group: Diabetes and postoperative endophthalmitis in the Endophthalmitis Vitrectomy Study / B. H. Doft // *Arch. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 119, № 5. – P. 650–656.
126. Durand, M. L. Bacterial and Fungal Endophthalmitis / M. L. Durand // *Clin Microbiol Rev.* – 2017. – Vol. 30, № 3. – P. 597–613.
127. Eng, K. T. Retinal toxicity of intravitreal ganciclovir in rabbit eyes following vitrectomy and insertion of silicone oil / K. T. Eng, W. C. Lam, J. A. Parker [et al.] // *Can. J. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 9, № 5. – P. 499–505.
128. Friling, E. Six-year incidence of endophthalmitis after cataract surgery: Swedish national study / E. Friling, M. Lundström, U. Stenevi [et al.] // *J. Cataract Refract. Surg.* – 2013. – Vol. 39, № 1. – P. 15–21.
129. García-Sáenz, M. C. Effectiveness of intracameral cefuroxime in preventing endophthalmitis after cataract surgery Ten-year comparative stud / M. C. García-Sáenz, A. Arias-Puente, G. Rodríguez-Caravaca // *J. Cataract Refract Surg.* – 2010. – Vol. 36, № 2. – P. 203–207.

130. Garg, P. Endophthalmitis after cataract surgery: epidemiology, risk factors, and evidence on protection / P. Garg, A. Roy, S. Sharma // *Curr Opin Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 28, № 1. – P. 67–72.
131. Geyer, R. P. Survival of rats having red cells totally replaced with emulsified fluorocarbons / R. P. Geyer, R. G. Monroe, K. Tajlor // *Federation proceedings.* – 1968. – Vol. 28. – P. 384–385.
132. Gibbons, A. Long-term outcomes of the aphakic snap-on Boston type I keratoprosthesis at the Bascom Palmer Eye Institute / A. Gibbons, E. H. Leung, L. J. Haddock [et al.] // *Clin Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 12. – P. 331–337.
133. Goel, N. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* endophthalmitis in a silicone oil-filled eye treated with piperacillin / tazobactam: report of a case and review of literature / N. Goel, V. Bhambhwani, B. Ghosh // *Int. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 35, № 4. – P. 599–602.
134. Gower, E. W. Perioperative antibiotics for prevention of acute endophthalmitis after cataract surgery / E. W. Gower, K. Lindsley, A. A. Nanji [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – № 7. doi: 10.1002/14651858.CD006364.pub2.
135. Grzybowski, A. Endophthalmitis Prophylaxis in Cataract Surgery: Overview of Current Practice Patterns Around the World / A. Grzybowski, S. G. Schwartz, K. Matsuura [et al.] // *Curr Pharm Des.* – 2017. – Vol. 23, № 4. – P. 565–573.
136. Grzybowski, A. The treatment of postoperative endophthalmitis: should we still follow the endophthalmitis vitrectomy study more than two decades after its publication? / A. Grzybowski, M. Turczynowska, F. Kuhn // *Acta Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 96, № 5. – P. 651–654.
137. Guex–Crosier, Y. Evaluation of laser flare-cell photometry in the appraisal and management of intraocular inflammation in uveitis / Y. Guex–Crosier, N. Pittet, C. P. Herbort // *Ophthalmology.* – 1994. – Vol. 101, № 4. – P. 728–735.
138. Guex–Crosier, Y. Sensitivity of laser flare photometry to monitor inflammation in uveitis of the posterior segment / Y. Guex–Crosier, N. Pittet, C. P. Herbort // *Ophthalmology.* – 1995. – Vol. 102, № 4. – P. 613–621.

139. Hammer, M. E. Tolerance of perfluorocarbons fluorosilicone, and silicone liquids in the vitreous, in Freeman HM, Tolentino FI (eds): Proliferative Vitreoretinopathy (PVR) / M. E. Hammer, D. F. Rinder, E. L. Hicks [et al.]. – N. Y. : Springer–Verlag, 1988. – P. 156–161.
140. Hao, X. Identification of intraocular inflammatory mediators in patients with endophthalmitis / X. Hao, C. Yi, Y. Wang [et al.] // *Mol. Vis.* – 2016. – Vol. 22. – P. 563–574.
141. Haripriya, A. Antibiotic prophylaxis in cataract surgery – An evidence –based approach / A. Haripriya // *Indian J. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 65, № 12. – P. 1390–1395.
142. Haripriya, A. Intracameral antibiotics during cataract surgery: evidence and barriers / A. Haripriya, D. F. Chang // *Curr Opin Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 29, № 1. – P. 33–39.
143. Hernandez–Bogantes, E. Toxic Anterior Segment Syndrome: A Review / E. Hernandez–Bogantes, A. Navas, A. Naranjo [et al.] // *Surv. Ophthalmol.* – 2019. pii: S0039-6257(18)30191-7.
144. Ho, I. V. Early Pars Plana Vitrectomy for Treatment of Acute Infective Endophthalmitis / I. V. Ho, G. Fernandez-Sanz, S. Levasseur [et al.] // *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* – 2019. – Vol. 8, № 1. – P. 3–7.
145. Hohn, F. Portable single port 23-gauge vitrectomy in postoperative endophthalmitis / F. Hohn, F. T. Kretz, S. Sheth [et al.] // *Clin. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 9, № 8. – P. 1457–1461.
146. Inoue, T. Incidence of endophthalmitis and the perioperative practices of cataract surgery in Japan: Japanese Prospective Multicenter Study for Postoperative Endophthalmitis after Cataract Surgery / T. Inoue, T. Uno, N. Usui [et al.] // *Jpn J. Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 62, № 1. – P. 24–30.
147. Jager, R. D. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review / R. D. Jager, L. P. Aiello, S. C. Patel [et al.] // *Retina.* – 2004. – Vol. 24, № 5. – P. 676–698.

148. Jeong, S. H. Acute endophthalmitis after cataract surgery: 164 consecutive cases treated at a referral center in South Korea / S. H. Jeong, H. J. Cho, H. S. Kim [et al.] // *Eye (Lond)*. – 2017. – Vol. 31, № 10. – P. 1456–1462.
149. Kanjee, R. Chronic postoperative endophthalmitis after cataract surgery secondary to vancomycin-resistant *Ochrobactrum anthropi*: case report and literature review / R. Kanjee, A. F. Koreishi, A. P. Tanna [et al.] // *J. Ophthalmic Inflamm. Infect.* – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 25.
150. Kessel, L. Antibiotic prevention of postcataract endophthalmitis: a systematic review and meta-analysis / L. Kessel, P. Flesner, J. Andresen // *Acta Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 93, № 4. – P. 303–317.
151. Kessner, R. Changes in the etiology of endophthalmitis from 2003 to 2010 in a large tertiary medical center / R. Kessner, S. Golan, A. Barak // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 24, № 6. – P. 918–924.
152. Kunimoto, D. Y. Microbiologic spectrum and susceptibility of isolates: part I. Postoperative endophthalmitis. Endophthalmitis Research Group / D. Y. Kunimoto, T. Das, S. Sharma [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 128, № 2. – P. 240–242.
153. Lai, H. C. Relationship between anesthesia and postoperative endophthalmitis: A retrospective study / H. C. Lai, W. C. Tseng, S. I. Pao [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, № 12. – P. 6455.
154. Lee, R. Long-term Visual Outcomes and Complications of Boston Keratoprosthesis Type II Implantation / R. Lee, Z. Khoueir, E. Tsikata [et al.] // *Ophthalmology*. – 2017. – Vol. 124, № 1. – P. 27–35.
155. Liang, C. Tolerance of extended-term vitreous replacement with perfluoro-n-octane and perfluoroperhydrophenanthrene mixture (phenoctane) / C. Liang, G. A. Peyman // *Retina*. – 1999. – Vol. 19, № 3. – P. 230–237.
156. Lundström, M. Endophthalmitis after cataract surgery: a nationwide prospective study evaluating incidence in relation to incision type and location / M. Lundström, G. Wejde, U. Stenevi [et al.] // *Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 114, № 5. – P. 866–870.

157. Maalouf, F. Chronic postoperative endophthalmitis: a review of clinical characteristics, microbiology, treatment strategies, and outcomes / F. Maalouf, M. Abdulaal, R. N. Hamam // *Int. J. Inflam.* – 2012. – ID 313248. doi: 10.1155/2012/313248.
158. Martin, D. F. Vitreous cefazolin levels after intravenous injection: Effects of inflammation, repeated antibiotic doses and surgery / D. F. Martin, L. A. Ficker, H. A. Aguilar [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 1990. – Vol. 108, № 3. – P. 411–414.
159. Matteucci, A. Biocompatibility Assessment of Liquid Artificial Vitreous Replacements: Relevance of In Vitro Studies / A. Matteucci, G. Formisano, S. Paradisi [et al.] // *Surv. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 52, № 3. – P. 289–299.
160. Mino de Kaspar, H. A prospective randomized study to determine the efficacy of preoperative topical levofloxacin in reducing conjunctival bacterial flora / H. Mino de Kaspar [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 145, № 1. – P. 136–142.
161. Mino de Kaspar, H. Prospective randomized comparison of 2 different methods of 5 % povidone-iodine applications for anterior segment intraocular surgery / H. Mino de Kaspar, R. T. Chang, K. Singh [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 123, № 2. – P. 161–165.
162. Modjtahedi, B. S. Characteristics and Outcomes of Endogenous Endophthalmitis: Eight-Year Experience at a Tertiary Care Center / B. S. Modjtahedi, A. P. Finn, S. M. Barb [et al.] // *Ophthalmol Retina.* – 2019. – Vol. 3, № 1. – P. 61–72.
163. Oshika, T. Endophthalmitis after cataract surgery: Effect of behind-the-lens washout / T. Oshika, Y. Ohashi // *J. Cataract Refract Surg.* – 2017. – Vol. 43, № 11. – P. 1399–1405.
164. Peyman, G. A. Long-term vitreous replacement in primates with intravitreal Vitreon or Vitreon plus silicone / G. A. Peyman, M. D. Conway, K. F. Soike [et al.] // *Ophthalmic Surg.* – 1991. – Vol. 22, № 11. – P. 657–664.
165. Pinarci, E. Y. The results of pars plana vitrectomy and silicone oil tamponade for endophthalmitis after intravitreal injections / E. Y. Pinarci, N. Yesilirmak, S. A. Bayar [et al.] // *Int. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 33, № 4. – P. 361–365.

166. Purslow, C. Budget impact assessment of Aprokam® compared with unlicensed cefuroxime for prophylaxis of post-cataract surgery endophthalmitis / C. Purslow, K. Davey, M. Johnson [et al.] // *BMC Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 15. – P. 72.
167. Rahmani, S. Postoperative Endophthalmitis: A Review of Risk Factors, Prophylaxis, Incidence, Microbiology, Treatment, and Outcomes / S. Rahmani, D. Elliott // *Semin. Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 33, № 1. – P. 95–101.
168. Rejda, R. Vancomycin in infusion during vitrectomy in surgical treatment of acute postoperative and posttraumatic endophthalmitis / R. Rejda, T. Choragiewicz, A. Kalinowska [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2016. – Vol. 16. – P. 496.
169. Relhan, N. Endophthalmitis: Then and Now / N. Relhan [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. S0002–9394, № 17. – P. 30515. doi: 10.1016/j.ajo.2017.11.021. Epub 2017 Dec 5.
170. Rodríguez–Caravaca, G. Incidence of endophthalmitis and impact of prophylaxis with cefuroxime on cataract surgery / G. Rodríguez–Caravaca, M. C. García–Sáenz, M. C. Villar–Del–Campo // *J. Cataract Refract Surg.* – 2013. – Vol. 39, № 9. – P. 1399–1403.
171. Rush, R. Postoperative perfluoro-n-octane tamponade for primary retinal detachment repair / R. Rush, S. Sheth, S. Surka [et al.] // *Retina.* – 2012. – Vol. 32, № 6. – P. 1114–1120.
172. Schwartz, S. G. Ocular Infection: Endophthalmitis / S. G. Schwartz, H. W. Flynn Jr., T. Das // *Dev. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 55, № 10. – P. 176–188.
173. Seal, D. V. ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: Case for a European multicenter study / D. V. Seal, P. Barry, G. Gettinby [et al.] // *J. Cataract. Refract. Surg.* – 2006. – Vol. 32, № 3. – P. 396–406.
174. Sheng, Y. Endophthalmitis after cataract surgery in China 1995–2009 / Y. Sheng, W. Sun, Y. Gu [et al.] // *J. Cataract Refract. Surg.* – 2011. – Vol. 37, № 9. – P. 15–22.

175. Sheu, S. J. Endophthalmitis / S. J. Sheu // *Korean J. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 31, № 4. – P. 283–289.
176. Shimada, H. Prevention and Treatment of Postoperative Endophthalmitis Using Povidone-Iodine / H. Shimada, H. Nakashizuka, A. Grzybowski // *Curr Pharm Des.* – 2017. – Vol. 23, № 4. – P. 574–585.
177. Shorstein, N. H. Decreased postoperative endophthalmitis rate after institution of intracameral antibiotics in a Northern California eye department / N. H. Shorstein, K. L. Winthrop, L. J. Herrinton // *J. Cataract Refract. Surg.* – 2013. – Vol. 39, № 1. – P. 8–14.
178. Sigler, E. J. 25-Gauge pars plana vitrectomy with medium-term postoperative perfluoro-n-octane tamponade for inferior retinal detachment / E. J. Sigler, J. C. Randolph, J. I. Calzada [et al.] // *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging.* – 2012. – Vol. 30. – P. 1–8.
179. Souza, E. V. Sulfur hexafluoride gas, perfluorocarbon liquid, air and balanced salt solution retinal toxicity in rabbit eyes / E. V. Souza, T. Aihara, N. V. Souza [et al.] // *Arq. Bras. Oftalmol.* – 2005. – Vol. 68, № 4. – P. 511–515.
180. Speaker, M. G. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute post-operative endophthalmitis // M. G. Speaker, F. A. Milch, M. K. Shah [et al.] // *Ophthalmology.* – 1991. – Vol. 98, № 5. – P. 639–649.
181. Terauchi, H. Experimental study on the effects of a replacement of the vitreous body with perfluorotributylamine on the rabbit eye / H. Terauchi, S. Okinami, Z. Kozaki [et al.] // *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* – 1989. – Vol. 93, № 3. – P. 294–301.
182. Thomas, B. J. Aggressive Surgical Therapy With Early Vitrectomy, Panretinal Photocoagulation, and Silicone Oil Tamponade for Streptococcus mitis Endophthalmitis / B. J. Thomas, Y. Yonekawa, A. J. Ruby [et al.] // *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina.* – 2015. – Vol. 46, № 8. – P. 893–895.
183. Torabi, H. Treatment outcomes of post cataract surgery endophthalmitis in a tertiary referral center in Iran / H. Torabi, S. A. Tabatabai, A. Khodabande // *J. Curr. Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 30, № 2. – P. 152–155.

184. Van der Merwe, J. Endophthalmitis prophylaxis with intracameral cefuroxime in South Africa / J. Van der Merwe, H. Mustak, C. Cook // *J. Cataract Refract Surg.* – 2012. – Vol. 38, № 11. – P. 2054.
185. Vaziri, K. Endophthalmitis: state of the art / K. Vaziri, S. G. Schwartz, K. Kishor [et al.] // *Clin. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 9, № 1 – P. 95–108.
186. Verma, L. Prevention and management of postoperative endophthalmitis: A case-based approach / L. Verma, A. Chakravarti // *Indian J. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 65, № 12. – P. 1396–1402.
187. Wallin, T. Cohort study of 27 cases of endophthalmitis at a single institution / T. Wallin, J. Parker, Y. Jin [et al.] // *J. Cataract Refract. Surg.* – 2005. – Vol. 31, № 4. – P. 735–741.
188. Wei, L. Vitrectomy combined with intracular drug injection on treatment of endophthalmitis / L. Wei, J. Zhang, L. Zhou // *Pak J. Pharm Sci.* – 2017. – Vol. 30, № 4. – P. 1479–1481.
189. Winter, M. Failure of perfluorocarbon liquid-induced retinopathy by Muller cells: a new hypothesis of perfluorocarbon liquid-induced retinopathy / M. Winter, W. Eberhardt, C. Scholz [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2000. – Vol. 41, № 1. – P. 256–261.
190. Wong, D. What pressure is exerted on the retina by heavy tamponade agents? / D. Wong, R. Williams, T. Stappler [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 243, № 5. – P. 474–477.
191. Yang, X. B. Clinical Analysis of 1593 Patients with Infectious Endophthalmitis: A 12-Year Study at a Tertiary Referral Center in Western China / X. B. Yang, Y. Y. Liu, Z. X. Huang [et al.] // *Chin Med J. (Engl.)*. – 2018. – Vol. 131, № 14. – P. 1658–1665.
192. Yannuzzi, N. A. Endophthalmitis After Clear Corneal Cataract Surgery: Outcomes Over Two Decades / N. A. Yannuzzi, N. Si, N. Relhan [et al.] // *Am J. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 174. – P. 155–159.

193. Yospaiboon, Y. Factors affecting visual outcomes after treatment of infectious endophthalmitis in northeastern Thailand / Y. Yospaiboon, A. Intarapanich, W. Laovirojjanakul [et al.] // *Clin. Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 12. – P. 765–772.
194. Zahid, S. Risk of endophthalmitis and other long-term complications of trabeculectomy in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS) / S. Zahid, D. C. Musch, L. M. Niziol [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 155, № 4. – P. 674–680.
195. Zghal, I. Postoperative Endophthalmitis: therapeutic results and Early vitrectomy / I. Zghal, A. Souguir, O. Fekih [et al.] // *Tunis Med.* – 2017. – Vol. 95, № 3. – P. 172–178.
196. Zhang, J. Clinical analysis of 23-gauge vitrectomy for the treatment of acute endophthalmitis after cataract surgery / J. Zhang, F. Han, X. Zhai // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 25, № 6. – P. 503–506.