

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена на базе Чебоксарского филиала ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Научный руководитель: **Поздеева Надежда Александровна,**
доктор медицинских наук

Научный консультант: **Околов Игорь Николаевич,**
кандидат медицинских наук, заведующий
клинико-бактериологической лабораторией
Санкт-Петербургского филиала ФГАУ
«НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им.
акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

**Официальные
оппоненты:** **Казайкин Виктор Николаевич,**
доктор медицинских наук, заведующий
отделением витреоретинальной хирургии
АО «Екатеринбургский центр МНТК
«Микрохирургия глаза»

Иошин Игорь Эдуардович,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделением офтальмологии
ФГБУ «Клиническая больница» Управления
делами Президента Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение «Научно-
исследовательский институт глазных
болезней»

Защита состоится «18» ноября 2019 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д.208.014.01 при ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59А.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке и на сайте www.mntk.ru ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

И.А. Мушкова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Эндофтальмит – гнойное воспаление внутренних оболочек глазного яблока, развивающееся в результате попадания внутрь глаза бактерий, грибов 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).

Несмотря на меры профилактики, полностью предотвратить развитие послеоперационного эндофтальмита невозможно. Частота данного осложнения 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 хирургических подхода. Первый – это интравитреальное введение антибиотиков, второй – это витрэктомия с интравитреальным введением АБ (антибактериальных) 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.

АБ препаратами выбора являются ванкомицин 1 мг (подавляет рост преимущественно грамположительных бактерий (Гр. «+»)) в комбинации с цефтазидимом 2–2,25 мг (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). Предлагаемые дозировки АБ препаратов являются стандартными и не учитывают индивидуальные особенности глазного яблока (размеры, ранее выполненные операции). Известно, что при интравитреальном введении антибиотиков в афакичные или авитреальные глаза скорость его выведения почти в 2 раза быстрее (Martin D.F., 1990) и доза вводимого антибактериального препарата дополнительно уменьшается в зависимости от объема витреальной полости, а 1 мг ванкомицина может оказаться недостаточным количеством для лечения эндофтальмитов в миопических глазах (Казайкин В.Н., 2016, 2017). Для решения данной проблемы предложена 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. Поэтому вопрос о дозировке антибиотиков остается открытым и требует поиска оптимального решения.

Предложены различные модифицированные способы создания бактерицидного и бактериостатического эффекта в полости стекловидного тела (СТ) за счёт использования в ходе витрэктомии в качестве ирригационного раствора озонированного физиологического раствора, тампонирование витреальной полости озонированным перфторорганическим соединением (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: силиконовое масло (СМ), ПФОС (Chong L.P., 1986; Быков В.П., 1998, 2011; Худяков А.Ю., 2002; Aras С., 2002; Егорова Э.В. с соавт., 2002; Белый Ю.А. с соавт., 2004; Yan Н., 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 B.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; Ho 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 решен вопрос выбора тактики хирургического лечения, в зависимости от тяжести эндофтальмита, дискутируется необходимость и показания к применению тампонирующих витреальную полость веществ. Также нет единого подхода к забору биоматериала и его бактериологическому исследованию, позволяющему максимально быстро идентифицировать возбудителя и внести коррективы в хирургическое лечение.

Цель: 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 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* определить эффективность и безопасность разработанного метода лечения эндофтальмита, вызванного Гр. «+» и Гр. «-» микроорганизмами на примере *S. epidermidis* и *E. 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 цефтазида 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 хирургическое лечение послеоперационного эндофтальмита 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 автора, 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 Любви Витальевны Колбовской.

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Для достижения поставленной цели работа была разделена на последовательные этапы, соответствующие задачам исследования. В начале работы проведено экспериментальное исследование влияния ПФОС с растворами АБ препаратов на рост и размножение наиболее вероятного возбудителя послеоперационного эндофтальмита (*S. epidermidis*) *in vitro*. На втором этапе унифицирован алгоритм проведения бактериологического исследования интраокулярного материала и разработаны этапы хирургического лечения послеоперационного эндофтальмита с временной тампонадой витреальной полости ПФОС с растворами АБ препаратов. На третьем этапе проведен сравнительный анализ различных методов оперативного вмешательства, используемых в лечении эндофтальмитов, в эксперименте *in vivo* на интактных глазах кроликов. На заключительном этапе работы проведена оценка эффективности и безопасности разработанного метода в лечении эндофтальмита, вызванного Гр. «+» микрофлорой на примере *S. epidermidis* (АТСС 12228) и Гр. «-» микрофлорой на примере *E. coli* (АТСС 25922), в эксперименте *in vivo* на моделях эндофтальмита.

Всего в ходе работы выполнено 600 бактериологических исследований, хирургически пролечено 118 животных. Выполнено 90 факоэмульсификаций, 81 витрэктомия и 201 интравитреальное введение комбинации АБ препаратов.

Статистический анализ

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 $Q\ 75\%$ – квартили. 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 $p < 0,05$.

Экспериментальное исследование *in vitro*

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 (Таблица 1).

Таблица 1 – 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 + 2,25 мг цефтазидима	30	30
	III	3,5 мл ПФОС	30	30
	IV	3,5 мл ПФОС + 1 мг ванкомицина + 2,25 мг цефтазидима	30	30

В данном эксперименте и во всех последующих в качестве ПФОС использовали перфтордекалин. Комбинация АБ препаратов состояла из 1 мг ванкомицина и 2,25 мг цефтазидима.

После 24-часового культивирования получены идентичные результаты в одинаковых группах экспериментов № 1 и 2. 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. Проведен качественный и количественный анализ роста колоний.

Наиболее интенсивный рост колоний был получен в I группе ($p < 0,0001$), что указывало на дополнительное стимулирование роста патогенной микрофлоры в водно-солевом растворе BSS.

В чашках II группы, где культивирование проведено с растворами антибиотиков, обнаружено полное отсутствие роста колоний в обоих экспериментах. Отсутствие роста колоний подтверждало, что АБ препараты полностью его подавляют.

В III группе рост колоний был сопоставим с контрольной группой ($p = 0,859$), где никаких дополнительных веществ на культуру клеток не вносили. Определено, что ПФОС не обладает антибактериальной активностью.

В IV группе, на фоне наличия колоний по периферии чашки Петри, колонии отсутствовали только локально, в центре среды, в участке, на который капали АБ препараты. Общее количество колоний было меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,0001$). Затем содержимое чашек IV группы перемешали и продолжили культивирование еще в течение 12 часов. При повторном контроле констатировали полное отсутствие колоний. Таким образом, эксперимент *in vitro* показал, что антибактериальное действие ванкомицина и цефтазида в среде ПФОС не снижается и достигается при перемешивании.

С учетом доказанной совместной антибактериальной активности ПФОС с растворами АБ препаратов в эксперименте *in vitro* следующей задачей работы было разработать этапы метода хирургического лечения послеоперационного эндофтальмита с применением ПФОС и растворов АБ препаратов.

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

Перед хирургическим лечением эндофтальмита обязательно выполняли забор материала для бактериологического анализа.

Из передней камеры забор производили шприцем с иглой 30G, из полости СТ – витректором. Для этого аспирационная линия витреотома присоединялась к шприцу, на витреальной машине выключали аспирацию и включали резы. Хирург, нажимая педаль, активировал резы витректора. Ассистент, оттягивая поршень шприца, создавал аспирацию СТ в шприц. Ирригационный поток в этот момент был выключен.

Половину полученного 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 транспортировкой чашек через 16 часов в бактериологическую лабораторию.

В результате использования разработанного алгоритма забора материала и бактериологического исследования через 18 часов после операции удалось идентифицировать возбудителя заболевания в 60–67%, через 64 часа – в 100% случаев.

Разработанный метод хирургического лечения представлял два основных этапа операции с интервалом 14 суток. Первый этап лечения включал в себя витрэктомию в максимально возможном объеме, в конце операции вводили ПФОС до полного заполнения витреальной полости. После ушивания склеротомических отверстий интравитреально вводили 1 мг ванкомицина и 2,25 мг цефтазидима. На 3-и сутки после операции дополнительно интравитреально вводили АБ препарат в зависимости от выявленной микрофлоры. Второй этап лечения был выполнен через 14 суток и проводился в условиях улучшения визуализации за счет восстановления прозрачности оптических сред. Полностью удаляли ПФОС и эпиретинально расположенный экссудат. Операцию завершали тампонадой витреальной полости силиконовым маслом 5700Сст.

Экспериментальное исследование *in vivo*

Следующими этапами работы было определение эффективности и безопасности разработанного метода лечения в экспериментах *in vivo*. На третьем этапе работы исследование выполнено на интактных глазах кроликов, на четвертом – на экспериментальных моделях эндофтальмита. Всего прооперировано 118 кроликов (118 правых глаз) породы Шиншилла массой 3500–4500 г. До операции и в ходе экспериментов *in vivo* всем кроликам проводили ультразвуковое исследование, FCM для количественного анализа послеоперационного воспаления с определением количества клеток и потока белка в передней камере, ОСТ заднего отрезка с измерением толщины сетчатки у диска зрительного нерва в зоне лучистости и на средней периферии, ЭРГ в стандартном режиме. 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. При отсутствии показателей ЭРГ констатировали функциональную гибель сетчатки. 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*.

На третьем этапе работы в эксперименте по оценке безопасности для сетчатки различных способов хирургического лечения эндофтальмита было прооперировано 28 кроликов. Всем животным оперировали правый глаз. Все кролики были разделены на четыре группы по 7 в каждой, в зависимости от вида выполненной операции (Таблица 2).

Таблица 2 – Дизайн экспериментальной работы по оценке безопасности для сетчатки различных способов хирургического лечения эндофтальмитов

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)

На 14-е сутки все кролики были выведены из эксперимента, проведено морфологическое исследование сетчатки энуклеированных глаз в зоне лучистости и на средней периферии.

Результаты сравнительного анализа различных методов оперативного вмешательства, используемых в лечении эндофтальмитов на интактных глазах кроликов

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, 7, 14-е сутки не было обнаружено ($p > 0,05$). 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. 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 ($p>0,05$).

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 ($p<0,05$).

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 слоев помимо небольшого отека в ганглионарном и слое нервных волокон.

В ходе эксперимента определено, что функциональные и структурные изменения сетчатки, возникающие при витрэктомии с тампонадой ПФОС до 14 суток с интравитреальным введением комбинации АБ препаратов, были сопоставимы с изменениями при витрэктомии совместно с интравитреальным введением комбинации АБ препаратов и при витрэктомии с тампонадой витреальной полости СМ ($p<0,05$).

Заключительным этапом работы была серия экспериментов *in vivo* по оценке эффективности и безопасности применения смеси ПФОС с растворами АБ препаратов для тампонады витреальной полости при лечении

экспериментального послеоперационного эндофтальмита. Всего прооперировано 90 кроликов, из них 45 животным операции выполнены на экспериментальной модели эндофтальмита, вызванного Гр. «+» бактериями, и 45 – 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 (Таблица 3).

Таблица 3 – Дизайн экспериментов *in vivo* по оценке эффективности методов лечения послеоперационного 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	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)

Экспериментальное исследование состояло из основных этапов:

- 1) факоэмульсификация прозрачного хрусталика 90 кроликам с интравитреальным введением в конце операции 45 животным 0,1 мл раствора клеточной взвеси *S. epidermidis* для получения экспериментальной модели Гр. «+» эндофтальмита и 45 животным – 0,1 мл раствора клеточной взвеси *E. coli* для создания экспериментальной модели Гр. «-» эндофтальмита;
- 2) хирургическое лечение эндофтальмита различными методами через 12–14 часов после заражения (см. Таблицу 3);
- 3) на 3-и сутки – интравитреальное введение 1 мг ванкомицина при Гр. «+» и 2,25 мг цефтазидима при Гр. «-» эндофтальмите всем кроликам.

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

Субъективно степень выраженности воспаления после операции при стафилококковом эндофтальмите оценивали по классификации Федорова С.Н. и Егоровой Э.В. (1992); при эндофтальмите, вызванном кишечной палочкой, – в баллах, по разработанной градации (Таблица 4).

Таблица 4 – Количественная оценка признаков интраокулярного воспаления при эндофтальмите, вызванном кишечной палочкой

Признак	Степень выраженности признака, балл			
	0	1	2	3
Отделяемое	Нет	Небольшое количество	Умеренное количество	Большое количество
Отек роговицы	Нет	Слабый	Умеренный	Выраженный
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
Радужка	Норма	Слабый отек, инфильтрация	Выраженный отек	Дистрофические изменения, неоваскуляризация
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

Результаты лечения стафилококкового эндофтальмита

На 1-е сутки после операции воспаление глаз 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. Крайне тяжелое состояние глаз было у 3 кроликов II группы и у 4 кроликов III группы. У данных животных имелась 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.

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, 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 до этого срока. 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. 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 соответствовали 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 соответствовали 151,5 (146; 153)

мкм на средней периферии, 165 (162; 171) мкм – в зоне зрительной лучистости. Статистически значимого отличия в толщине сетчатки между группами не обнаруживалось, в том числе при сравнении с контролем ($p > 0,5$).

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 4 случая из 15 (26,7%), у кроликов III группы – 12 случаев из 15 (80%); к 14-м суткам у кроликов II группы – 9 случаев из 15 (60%), у животных III группы – 15 случаев из 15 (100%) ($p < 0,05$). В I группе ответ сетчатки на стимул при проведении ЭРГ получен на всех сроках наблюдения у всех 15 кроликов (100%). В ходе эксперимента с 14-х суток наблюдалось повышение, а не снижение всех показателей ЭРГ у всех кроликов, у которых удалось справиться с воспалением (I группа $n=15$, II группа $n=6$).

Данные морфологического исследования сетчатки энуклеированных глаз были сопоставимы с полученными инструментальными данными. У кроликов I и II групп, у которых удалось справиться с воспалением, выявлены менее значительные структурные изменения в сетчатке в отличие от животных III группы. У этих кроликов 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. Морфологический анализ сетчатки на 6-й месяц после операции кроликов I и II групп, у которых удалось справиться с воспалением, показал минимальные структурные повреждения и отсутствие отека сетчатки. При анализе на 30-е сутки сетчатки глаз кроликов II и III групп, у которых не удалось справиться с воспалением, выявлены признаки выраженной экссудации и деструктивных изменений во всех слоях сетчатки.

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 ($r=0,52$; $p_{rs} < 0,05$).

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 ($p=0,024$).

Результаты лечения эндофтальмита, вызванного кишечной палочкой

К 1-м суткам после операции у всех кроликов наблюдалась выраженная воспалительная реакция с экссудацией в передней камере со значительным отеком роговицы. Общее количество баллов в соответствии с разработанными критериями, указанными в Таблице 4, в I группе составило 9 (8; 11); во II – 12 (11; 15); в III – 15 (13; 18). Лечение эндофтальмита в I группе оказалось более эффективным, чем во II ($p=0,0167$) и в III ($p=0,002$) группах. 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 кроликов (46,67%) II группы и у 8 кроликов (53,3%) III группы. 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. 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 пробах и подтвержден возбудитель заболевания – *E. coli*. Функциональная гибель сетчатки по данным ЭРГ констатирована у 3 кроликов (20%) I группы, 7 кроликов (46,67%) II группы, 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. Общее количество баллов в I группе соответствовало 3 (2; 3), во II группе – 5 (3; 11), в III группе – 15 (4; 23).

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. Степени тяжести эндофтальмита:

- Легкая – поток белка в передней камере 25–79 ф/мс; клеточная взвесь в передней камере; возможен небольшой отек роговицы; незначительная экссудация в витреальной полости, слабый рефлекс с глазного дна; необходимо выполнение витрэктомии с интравитреальным введением комбинации АБ препаратов (1 мг ванкомицина с 2,25 мг цефтазидима);
- Средняя – поток белка в передней камере 80–149 ф/мс; клеточная взвесь в передней камере, гипопион 0,5–2мм; слабый или умеренный отек роговицы; выраженная экссудация в витреальной полости, рефлекс с глазного дна серо-розовый или серый; необходимо экстренное выполнение витрэктомии с тампонадой витреальной полости СМ при условии полного удаления задней гиалоидной мембраны и эпиретинально расположенного экссудата, для снижения риска рецидива послеоперационного воспаления возможно временное использование ПФОС (до 14 суток) с растворами АБ препаратов для тампонады витреальной полости;
- Тяжелая – поток белка в передней камере 150 ф/мс и выше; клеточная взвесь в передней камере, гипопион более 2 мм; умеренный отек роговицы; очень выраженная экссудация в витреальной полости, рефлекс с глазного дна серый или белый; необходимо экстренное лечение по разработанной технологии.

2. Перед выполнением витрэктомии обязательно производится забор биологического материала из передней камеры и полости СТ на бактериологическое исследование по унифицированному алгоритму. После получения результатов бактериологического анализа биопсии СТ, выполняется дополнительное интравитреальное введение этиологически обоснованного АБ препарата: при выявленной Гр. «+» микрофлоре – ванкомицина 1 мг, при Гр. «-» – цефтазидима 2,25 мг.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Фролычев, И.А. Витректомия с временной эндотампонадой ПФОС с заменой на силиконовое масло в лечении послеоперационных эндофтальмитов / И.А. Фролычев, Н.А. Поздеева // **Вестник Оренбургского государственного университета**. – 2013. – Т. 153, № 4. – С. 287–290.
2. Фролычев, И.А. Влияние эмульсии перфтордекалина с ванкомицином на рост *staphylococcus epidermidis* при лечении послеоперационного эндофтальмита / И.А. Фролычев, Н.А. Поздеева, Л.В. Колбовская // **Современные технологии в офтальмологии**. – 2016. – № 5. – С. 108–111.
3. Фролычев, И.А. Влияние перфторорганических соединений на рост *Staphylococcus epidermidis* / И.А. Фролычев, Н.А. Поздеева, Л.В. Колбовская // **Бюллетень ВСНЦ СО РАМН**. – 2016. – Т. 1, № 6. – С. 171–176.
4. Поздеева, Н.А. Экспериментальная оценка клинико-функциональных изменений при тампонаде витреальной полости эмульсией перфтордекалина и растворов антибиотиков / Н.А. Поздеева, И.А. Фролычев, Т.И. Косороткина и др. // **Современные технологии в офтальмологии. Современные технологии лечения витреоретинальной патологии**. – 2017. – № 1. – С. 231–234.
5. Фролычев, И.А. Тампонада витреальной полости эмульсией перфтордекалина и растворов антибиотиков в лечении послеоперационных эндофтальмитов (экспериментальное исследование) / И.А. Фролычев, Н.А. Поздеева // **Медицинский альманах**. – 2017. – № 1. – С. 87–90.
6. Фролычев, И.А. Применение перфтордекалина с растворами антибиотиков в офтальмологии (экспериментальное исследование) / И.А. Фролычев, Н.А. Поздеева // **Точка зрения. Восток–Запад**. – 2017. – № 2. – С. 61–66.
7. Фролычев, И.А. Послеоперационный эндофтальмит. Обзор литературы / И.А. Фролычев, Н.А. Поздеева // **Практическая медицина**. – 2017. – Т. 1, № 9. – С. 192–195.
8. Фролычев, И.А. Морфологические и клинико-функциональные изменения в сетчатке глаза при различных способах лечения эндофтальмитов (экспериментальное исследование) / И.А. Фролычев, Н.А. Поздеева, А.В. Сергеев // **Практическая медицина**. – 2017. – Т. 2, № 9. – С. 235–238.
9. Фролычев, И.А. Хирургическое лечение стафилококкового эндофтальмита (экспериментальное исследование) / И.А. Фролычев, Н.А. Поздеева // **Современные технологии в офтальмологии**. – 2018. – Т. 21, № 1. – С. 378–381.
10. Николаев, И.А. Способы лечения стафилококкового послеоперационного эндофтальмита (экспериментальное исследование) / И.А. Николаев, И.А. Фролычев, Н.А. Поздеева // **Новые технологии в офтальмологии: материалы Всерос. науч. практ. конф.** – Казань, 2018. – С. 93–96.
11. Фролычев, И.А. Хирургическое лечение послеоперационных эндофтальмитов / И.А. Фролычев, Н.П. Паштаев, Н.А. Поздеева // **Новые технологии в офтальмологии: материалы Всерос. науч. практ. конф.** – Казань, 2018. – С. 138–141.

12. Фролычев, И.А. Способы лечения стафилококкового послеоперационного эндофтальмита (экспериментальное исследование) / И.А. Фролычев, Н.А. Поздеева, И.А. Николаев и др. // **Офтальмохирургия**. – 2018. – № 1. – С. 66–71.
13. Фролычев, И.А. Лечение послеоперационного эндофтальмита / И.А. Фролычев, Н.А. Поздеева // **Отражение**. – 2018. – № 1. – С. 193–196.
14. Фролычев, И.А. Особенности лечения эндофтальмита у ребенка (клинический случай) / И.А. Фролычев, Н.А. Поздеева, Д.В. Сычёва и др. // **Практическая медицина**. – 2018. – Т. 114, № 3. – С. 192–196.
15. Фролычев, И.А. Хирургическое лечение послеоперационного эндофтальмита (экспериментальное исследование) / И.А. Фролычев, Н.А. Поздеева, Л.В. Колбовская // **Точка зрения. Восток-Запад**. – 2018. – № 4. – С. 48–50.
16. Фролычев, И.А. Витрэктомия с тампонадой витреальной полости эмульсией ПФОС с растворами антибактериальных препаратов в лечении послеоперационных эндофтальмитов (экспериментальное исследование) / И.А. Фролычев, Н.П. Паштаев, Н.А. Поздеева // **Современные технологии в офтальмологии**. – 2018. – № 4(24). – С. 254–257.
17. Фролычев, И.А. Эндофтальмиты после катарактальной хирургии в Чебоксарском филиале МНТК «НМИЦ «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова / И.А. Фролычев, Н.П. Паштаев, Н.А. Поздеева и др. // **Современные технологии в офтальмологии. Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии**. – 2018. – № 5(25). – С. 159–161.
18. Фролычев, И.А. Клиническая оценка эффективности ранней витрэктомии с тампонадой витреальной полости эмульсией ПФОС с растворами антибиотиков в лечении послеоперационных эндофтальмитов / И.А. Фролычев, Н.П. Паштаев, Н.А. Поздеева // **Пироговский офтальмологический форум: материалы науч. конф.** – М., 2018. – С. 62–64.
19. Фролычев, И.А. Лечение послеоперационного эндофтальмита / И.А. Фролычев, Н.П. Паштаев, Н.А. Поздеева // **Современные технологии в офтальмологии**. – 2019. – № 1(26). – С. 209–212.
20. Фролычев, И.А. Оптимизация микробиологического исследования интраокулярного материала при лечении эндофтальмитов / И.А. Фролычев, Н.А. Поздеева, И.Н. Околов // **Практическая медицина**. – 2019. – Т. 17, № 4. – С. 185–188.
21. Фролычев, И.А. Хронический эндофтальмит после факоэмульсификации катаракты. Клинический случай / И.А. Фролычев, Н.П. Паштаев, Н.А. Поздеева и др. // **Офтальмология**. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 115–123.

Изобретения

1. Пат. 2633340 РФ, МПК А61F 9/00 Способ хирургического лечения эндофтальмита / Паштаев Н.П., Поздеева Н.А., Фролычев И.А.; заявитель и

патентообладатель ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова (RU). – № 2016133152; заявл. 11.08.2016. опубл. 11.10.2017, Бюл. № 29. – 8 с.

2. Пат. 2655801 РФ, G01N33/48. Способ проведения бактериологического исследования при хирургическом лечении послеоперационного эндофтальмита с учетом этиологии заболевания / Поздеева Н.А., Фролычев И.А.; заявитель и патентообладатель ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова (RU). – № 2017119177; заявл. 01.06.2017.

3. Решение о выдаче патента на изобретение от 02.08.2019. Способ дифференцированного подхода к лечению острого послеоперационного эндофтальмита / Паштаев Н.П., Поздеева Н.А., Фролычев И.А.; заявитель и патентообладатель ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова (RU). – № 2018138548; заявл. 01.11.2018.

Учебные пособия

Паштаев, Н.П. Хирургическое лечение и методика забора интраокулярного содержимого при послеоперационном эндофтальмите: учеб. пособие под грифом УМО РАЕ / Н.П. Паштаев, Н.А. Поздеева, И.А. Фролычев и др.; Чебоксарский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова. – Чебоксары, 2017. – 32 с.

Биографические данные

Фролычев Иван Александрович окончил лечебный факультет ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» в 2009 г. В период с 2009 по 2011 г. проходил ординатуру по специальности «Офтальмология» на базе Чебоксарского филиала ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», по завершении которой в 2011 г. принят на должность младшего научного сотрудника. С 2017 г. по настоящее время работает научным сотрудником научно-образовательного отдела Чебоксарского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова. Занимается научно-образовательной работой в научном отделе, а также лечением больных с катарактальной и витреоретинальной патологией. Стаж работы по специальности – 8 лет.

Список сокращений

АБ препарат – антибактериальный препарат	АТСС – (American Type Culture Collection) Американская коллекция типовых культур клеток
Гр. «+» – грамположительные	BSS – (Balanced Salt Solution) сбалансированный солевой раствор
Гр. «-» – грамотрицательные	E. coli – (Escherichia coli) кишечная палочка
КА – кровяной агар	ОСТ – (Optical Coherence Tomography) оптическая когерентная томография
МПА – мясопептонный агар	S. epidermidis – (Staphylococcus epidermidis) эпидермальный стафилококк
ПФОС – перфторорганическое соединение	FCM – (Flare Cells Metry) лазерная тиндалеметрия
СМ – силиконовое масло	
СТ – стекловидное тело	
ЭРГ – электроретинография	