УДК: 617.7-002
Код специальности ВАК: 14.01.07

ТАМПОНАДА ВИТРЕАЛЬНОЙ ПОЛОСТИ ЭМУЛЬСИЕЙ ПЕРФТОРДЕКАЛИНА И РАСТВОРОВ АНТИБИОТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ЭНДОФТАЛЬМИТОВ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

И.А. Фролычев[1], Н.А. Поздеева[1,2],
[1] Чебоксарский филиал ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России,
[2] ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, г. Чебоксары

Фролычев Иван Александрович – *e-mail: ivan-f@yandex.ru*

Проведена экспериментальная оценка безопасности способа хирургического лечения эндофтальмитов, заключающегося в тампонаде витреальной полости эмульсией перфтордекалина с растворами антибактериальных препаратов (1 мг ванкомицина в 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида в комбинации с цефтазидимом 2 мг в 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида) в сравнении с другими способами лечения (интравитреальное введение антибактериальных препаратов, витрэктомия с тампонадой витреальной полости силиконовым маслом). По данным ЭРГ не обнаружены клинико-функциональные данные токсического влияния на сетчатку при тампонаде витреальной полости эмульсией перфтордекалина с растворами антибиотиков на 14 суток. Отсутствие изменений толщины сетчатки по данным ОСТ заднего отрезка подтверждает, что послеоперационное снижение функции сетчатки по данным ЭРГ носит функциональный, временный характер.

Ключевые слова: эндофтальмит, перфтордекалин, ванкомицин, цефтазидим.

Experimental safety assessment of surgical treatment of endophthalmitis, which includes the tamponade of vitreous cavity by perfluorodecalin emulsion with solutions of antibacterial drugs (1 mg of vancomycin in 0,1 ml of 0,9% sodium chloride solution in combination with ceftazidime 2 mg in 0,1 ml of 0,9% sodium chloride solution) in comparison with other treatment methods (intravitreous antibiotics, vitrectomy by tamponade of vitreous cavity with silicone oil) was provided. According to the ERG clinical and functional data of toxic effects on the retina with tamponade of vitreous cavity by perfluorodecalin emulsion with antibiotic solutions for 14 days was not detected. The lack of changes in the retinal thickness according to OCT of posterior segment confirms that a postoperative functional decrease of the retina according to ERG is a functional, temporary in nature.

Key words: endophthalmitis, perfluorodecalin, vancomycin, ceftazidime.

Введение

Послеоперационный эндофтальмит – это тяжелое осложнение офтальмохирургии, для предотвращения которого разработаны и применяются различные методы пред- и послеоперационной профилактики. Однако, несмотря на появление обширного спектра современных антибактериальных препаратов, полностью избавиться от этого осложнения невозможно [1, 2, 3, 4, 5, 6]. По данным исследования ESCRS частота послеоперационного эндофтальмита после экстракции катаракты без применения интракамерального введения цефуроксима составляет 0,35%, с применением – 0,05% [6]. В США данные показатели составляют: без применения интракамерального введения цефуроксима – 0,31%, с применением – 0,014% [7].

В настоящее время стандартом лечения послеоперационного эндофтальмита является интравитреальное введение антибиотиков или выполнение витрэктомии [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Препаратами выбора для интравитреального введения являются ванкомицин 0,1 мл (1 мг) в комбинации с цефтазидимом 0,1 мл (2 мг) или ванкомицин 0,1 мл (1 мг) в комбинации с амикацином 0,1 мл (0,4 мг). Несмотря на обширный список антибактериальных препаратов, нет универсальной схемы, которая перекрывала бы весь спектр возможных возбудителей заболевания. Не разработаны схемы индивидуального подхода к лечению послеоперационного эндофтальмита в зависимости от вида выполненной операции и от объема глазного яблока. В 1990 г. D.F. Martin и L.A. Ficker с соавторами доказали в эксперименте на кроликах, что при интравитреальном введении цефазолина в афакичные или авитреальные глаза скорость его выведения почти в 2 раза быстрее [8]. Также имеются современные данные о необходимости учета размеров глазного яблока при интравитреальном введении ванкомицина [9], а концентрация ванкомицина 1 мг в 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида может быть недостаточной при лечении эндофтальмитов в миопических глазах.

Как правило, в разгар развития заболевания появляется отек роговицы, экссудат в передней камере, фибрин и преципитаты на ИОЛ, экссудат в стекловидном теле, все это приводит к нарушению прозрачности оптических сред [1, 2, 3, 4, 5, 6]. При хирургическом лечении эндофтальмитов путем ранней витрэктомии данное обстоятельство затрудняет возможность выполнения операции в полном объеме (удаление в полном объеме эпиретинально расположенного экссудата и задней гиалоидной мембраны) [4], в то время как не полностью убранная задняя гиалоидная мембрана с остатками экссудата может провоцировать развитие пролиферативной витреоретинопатии, в том числе при тампонаде силиконовым маслом.

Идею двухэтапности лечения эндофтальмитов с использованием перфторорганических соединений для купирования воспалительного процесса поддерживали многие офтальмохирурги еще в 2000 г. Были разработаны методы лечения с использованием эмульсий перфторорганических соединений (ПФОС) с гипохлоритом натрия [10], озонированных ПФОС [11]. Однако этиопатогенетически обоснованно было бы использовать эмульсию ПФОС с растворами антибактериальных препаратов.

Нами предложен способ хирургического лечения послеоперационного эндофтальмита, суть которого заключается в раннем выполнении стандартной трехпортовой витрэктомии (в некоторых случаях при плохой визуализации из-за непрозрачности оптических сред даже «вслепую») с временной эндотампонадой (на 7–14 дней) перфторорганическим соединением с добавлением в конце операции 1 мг ванкомицина в 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида в комбинации с цефтазидимом 2 мг в 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида (заявка на патент № 2016133152 от 11.08.2016 г.).

Применение ванкомицина с цефтазидимом для интравитреального введения в данной концентрации при лечении послеоперационных эндофтальмитов подтверждено рекомендациями европейского общества катарактальных и рефракционных хирургов [6].

Ранее мы оценили влияние ПФОС на действие антибактериальных препаратов в эксперименте in vivo [12] и получили данные об отсутствии снижения или повышения антибактериальной активности эмульсии перфтордекалина с раствором антибиотика. Дальнейшее использование данного способа возможно при отсутствии токсического влияния на сетчатку эмульсии перфтордекалина с антибактериальными растворами данной концентрации.

Поэтому **целью настоящего исследования** стала оценка безопасности для сетчатки тампонады витреальной полости эмульсией перфтордекалина с растворами антибактериальных препаратов в эксперименте.

Материал и методы

В ходе эксперимента мы прооперировали 16 кроликов (16 глаз) весом 4–4,5 кг. До операции всем животным провели обследования: В-сканирование (NIDEK US – 4000, Япония) с определением ПЗО, ОСТ заднего отрезка с измерением толщины сетчатки в зоне лучистости и на средней периферии (RTVue-100 CA, Optovue, США), лазерную тиндалеметрию (FCM) для анализа содержания белка в передней камере и количественного анализа послеоперационного воспаления (FC-2000, Kowa, Япония), ЭРГ на электрофизиологическом тестирующем приборе (EP-1000, Tomey, Япония). Для проведения исследования ЭРГ кроликов туго пеленали, проводили топикальную анестезию 0,5% раствором Алкаина, зрачок расширяли инстилляциями капель Мидримакс за 20–30 мин до исследования. 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.

Результаты предоперационных исследований приняты за норму. Данные, полученные после хирургических вмешательств, в ходе эксперимента сравнивались с дооперационной нормой и дополнительным контролем, которым являлся левый интактный глаз у всех кроликов.

Всем животным прооперировали правый глаз, левый оставался контрольным. Анестезия заключалась во в/м инъекциях 0,2 мл 0,1% раствора Атропина, 1 мг/1 мл 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.

Витрэктомию выполняли по стандартной трехпортовой методике (25G) на комбайне Accurus (Alcon, США). Сроки наблюдения в послеоперационном периоде – 3-и, 7-е,

ТАБЛИЦА 1.
Данные ЭРГ, принятые за норму у кроликов (M±m)

Палочковая ЭРГ				Максимальная ЭРГ				Колбочковая ЭРГ			
Волна А		Волна В		Волна А		Волна В		Волна А		Волна В	
Амплитуда (мкВ)	Латентность (мс)	Амплитуда (мкВ)	Латентность (мс)	Амплитуда (мкВ)	Латентность (мс)	Амплитуда (мкВ)	Латентность (мс)	Амплитуда (мкВ)	Латентность (мс)	Амплитуда (мкВ)	Латентность (мс)
42,75±4	15,5±3	74,35±2,65	65,25±2,75	40,1±3,8	21,5±3,5	131,9±3	41,3±2,8	24,1±2,4	19,25±2,25	67±4,7	32,75±3,75

ТАБЛИЦА 2.
Данные ЭРГ, 3-и сутки после операции (M±m)

Группа	Палочковая ЭРГ				Максимальная ЭРГ				Колбочковая ЭРГ			
	Волна А		Волна В		Волна А		Волна В		Волна А		Волна В	
	Амплитуда (мкВ)	Латентность (мс)	Амплитуда (мкВ)	Латентность (мс)	Амплитуда (мкВ)	Латентность (мс)	Амплитуда (мкВ)	Латентность (мс)	Амплитуда (мкВ)	Латентность (мс)	Амплитуда (мкВ)	Латентность (мс)
I	34,7±3,2	16,5±1,4	42,6±2,5	51,5±1,4	43±1,7	21±3,1	101±2,6	36±2,1	24,5±1,6	20,5±0,7	57,5±3,2	35±2,3
II	35,9±2,4	10±0,6	41,6±2,1	50±2	42,5±2,1	14,5±2,8	103±2,4	34±1,8	23,2±2,1	17,5±2,5	42,5±2,5	32±1,8
III	32,1±2,6	13±1,5	46,4±1,6	38±4,1	38,6±1,9	17±1,5	109,3±3,1	35,2±2,3	20,3±1,2	10±0,9	38,5±2,9	17,1±2,2
IV	37,6±3,1	10±0,8	43,7±1,9	33±3,2	39,3±2,2	17,2±2,1	102,7±1,9	32,8±1,7	22,6±1,1	10,3±1,1	34,6±3,4	16,4±1,2

Примечание: *уровень значимости различий между группами <0,05.*

14-е сутки после операции. Все животные были разделены на четыре группы.

В I группу вошли 4 кролика (4 глаза), которым провели интравитреальное введение 1 мг ванкомицина в 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида в комбинации с цефтазидимом 2 мг в 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида (препараты вводились в отдельных шприцах). Во II группу – 4 кролика (4 глаза), которым выполнили витрэктомию с замещением стекловидного тела раствором BSS+. В III группу – 4 кролика (4 глаза), которым выполнили витрэктомию с замещением стекловидного тела 1,0–1,5 мл перфтордекалина с добавлением в конце операции 1 мг ванкомицина в 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида в комбинации с цефтазидимом 2 мг в 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида (препараты вводились в отдельных шприцах). В IV группу – 4 кролика (4 глаза), которым выполнили витрэктомию с замещением стекловидного тела 1,5 мл силиконового масла 5700 Сст (тампонада проведена в среде: раствор BSS+ – воздух – силиконовое масло).

Результаты и их обсуждение

При обследовании до операции по данным В-сканирования ПЗО составляла 16,8±0,3 мм, по данным FCM содержание белка в передней камере составило 6,9±0,4 ф/мс. Толщина сетчатки у ДЗН в зоне лучистости 164±8 мкм, на средней периферии – 145±4 мкм. Данные ЭРГ указаны в таблице 1.

Воспалительные послеоперационные осложнения не выявлены ни в одной группе. Количество белка в передней камере через 7 суток после операции во всех группах не превышало 15 ф/мс (норма до 5–10 ф/мс) и возвращалось к нормальным значениям к 14-м суткам (8,5±1,7 ф/мс), что указывает на небольшое асептическое воспаление вследствие операционной травмы. По данным ультразвукового исследования послеоперационные осложнения, такие как отслойка сетчатки, отслойка сосудистой оболочки, гемофтальм и др., не были обнаружены ни в одной группе.

Анализ изменений толщины сетчатки в зоне лучистости и на средней периферии не выявил значимого утолщения слоев сетчатки в послеоперационном периоде на 3-и, 7-е, 14-е сутки после операции ни в одной группе. Изменения составили не более 16±7 мкм и не имели определенной закономерности в зависимости от группы и от сроков операции. Учитывая погрешность измерений до 10 мкм, можно утверждать, что изменения толщины сетчатки практически не наблюдалось.

Полученные послеоперационные данные ЭРГ на 3-и сутки отражены в таблице 2, на 7-е сутки – в таблице 3, на 14-е сутки – в таблице 4. Для наглядности отличия данных от нормы и контроля ячейки с более выраженными изменениями выделены более интенсивным цветом.

ТАБЛИЦА 3.
Данные ЭРГ, 7-е сутки после операции (M±m)

Группа	Палочковая ЭРГ				Максимальная ЭРГ				Колбочковая ЭРГ			
	Волна А		Волна В		Волна А		Волна В		Волна А		Волна В	
	Амплитуда (мкВ)	Латентность (мс)	Амплитуда (мкВ)	Латентность (мс)	Амплитуда (мкВ)	Латентность (мс)	Амплитуда (мкВ)	Латентность (мс)	Амплитуда (мкВ)	Латентность (мс)	Амплитуда (мкВ)	Латентность (мс)
I	44,2±2,2	15,5±1,5	68,3±2,4	62,5±1,9	39,2±2,6	21±2,5	130±3	42±2,2	24,2±1,7	19,5±1,3	66,5±2,1	33,2±1,6
II	39,9±3,1	14,3±1,1	57,6±1,9	57,4±2,2	41,1±2,7	21,5±2,1	125±2,7	39,3±2,5	23,5±1,9	18,5±2	64,5±3,1	31,5±1,8
III	36,1±2,4	13,9±2,3	56,4±2,1	48,3±1,8	39,1±3,1	19,8±1,6	119,3±3,4	39,2±1,9	23,3±2,3	16,9±1,4	44,8±3,4	27,3±2,1
IV	37,9±2,8	13,7±1,4	53,9±1,7	49,5±2,4	39,9±2,2	18,9±1,8	120,7±3,1	40,8±2,3	22,6±1,7	17,3±1,5	45,6±2,2	26,8±2,1

Примечание: *уровень значимости различий между группами <0,05.*

ТАБЛИЦА 4.
Данные ЭРГ, 14-е сутки после операции (M±m)

Группа	Палочковая ЭРГ				Максимальная ЭРГ				Колбочковая ЭРГ			
	Волна А		Волна В		Волна А		Волна В		Волна А		Волна В	
	Амплитуда (мкВ)	Латентность (мс)	Амплитуда (мкВ)	Латентность (мс)	Амплитуда (мкВ)	Латентность (мс)	Амплитуда (мкВ)	Латентность (мс)	Амплитуда (мкВ)	Латентность (мс)	Амплитуда (мкВ)	Латентность (мс)
I	42,5±1,8	15,1±1,8	72,1±2,1	61,3±2,2	42,1±1,9	21,2±2,1	133,1±2,9	41,3±1,8	22,7±1,9	17,5±3,2	65,5±2,1	31,5±1,7
II	40,1±2,1	14,7±1,4	58,3±3	56,4±1,9	39,5±2,4	21,1±2,4	124±2,7	38,4±2,3	22,7±2,3	17,9±3,1	66,3±2,4	30,6±2,9
III	39,1±3	14,4±2	59,4±2,9	58,1±1,8	38,9±2,3	19,2±2	120,2±3,1	38,8±2,1	23±2,1	19,4±2,3	56,4±2,8	29,3±1,9
IV	38,8±2,6	14,7±1,6	57,2±2,1	59,5±2,3	40,1±1,9	19,3±1,8	121,4±3,4	39,1±2,5	22,8±1,9	18,5±1,9	55,9±2,8	29,7±2,8

Примечание: *уровень значимости различий между группами <0,05.*

При анализе послеоперационных данных в динамике прослеживается восстановление функций сетчатки во всех группах. В I группе показатели восстанавливаются до нормы к 7-м суткам. К 14-м суткам происходит восстановление сетчатки во II, III, IV группах, остаются незначительные снижения функции в основном за счет уменьшения амплитуды и латентности волны «В». Данные изменения носят практически одинаковый характер для групп II, III, IV.

Полученные данные в ходе эксперимента подтверждают, что тампонада витреальной полости перфтордекалином до 14 дней, а также дозировка ванкомицина 1 мг в 0,1 мл с цефтазидимом 2 мг в 0,1 мл не приводит к выраженным изменениям функционального состояния сетчатки. Однако проанализированные результаты получены на изначально интактных глазах кроликов и не учитывается возможное влияние воспалительной реакции глаза при эндофтальмите на общее течение болезни и клинико-функциональных изменений при нем. Поэтому требуется дальнейшее изучение данного метода лечения на экспериментальных моделях эндофтальмитов различной этиологии.

Выводы

Тампонада перфтордекалином с растворами антибактериальных препаратов приводит к изменениям в сетчатке, сопоставимым с таковыми как после витрэктоми с замещением витреума силиконовым маслом. При витрэктомии с тампонадой раствором BSS+ восстановление функции сетчатки происходит быстрее к 7-му дню, однако к 14-м суткам функции становятся одинаковыми, независимо от тампонирующего вещества.

При тампонаде витреальной полости эмульсией ПФОС с растворами антибиотиков (1 мг ванкомицина в 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида в комбинации с цефтазидимом 2 мг в 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида) в течение 14 суток клинико-функциональные данные токсического влияния на сетчатку не обнаружены.

Полное восстановление функций сетчатки происходит не ранее двух недель после витреоретинального вмешательства.

Отсутствие изменений толщины сетчатки по данным ОСТ заднего отрезка во всех группах подтверждает, что послеоперационное снижение функции сетчатки по данным ЭРГ носит функциональный, временный характер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азнабаев М.Т, Гайсина Г.Я, Азаматова Г.А Послеоперационный эндофтальмит. Практическая медицина. 2015. Т. 87. № 1-2. С. 95-99.

Aznabaev M.T., Gaysina G.Ya., Azamatova G.A. Posleoperatsionnyi endoftal'mit. Prakticheskaya meditsina. 2015. T. 87. № 1-2. S. 95-99.

2. Астахов С.Ю., Вохмяков А.В. Эндофтальмит: профилактика, диагностика, лечение. Офтальмологические ведомости. 2008. № 1. С. 36-45.

Astakhov S.Yu., Vokhmyakov A.V. Endoftal'mit: profilaktika, diagnostika, lechenie. Oftal'mologicheskie vedomosti. 2008. № 1. S. 36-45.

3. Егоров В.В., Лебедев Я.Б., Худяков А.Ю., Смолякова Г.П. Силиконовая тампонада витреальной полости в хирургическом лечении эндофтальмита. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2012. Т. 12. № 3. С. 26-29.

Egorov V.V., Lebedev YA.B., Hudyakov A.Yu., Smolyakova G.P. Silikonovaya tamponada vitreal'noj polosti v hirurgicheskom lechenii ehndoftal'mita. Kataraktal'naya i refrakcionnaya hirurgiya. 2012. T. 12. № 3. S. 26-29.

4. Фролычев И.А., Поздеева Н.А. Витрэктомия с временной эндотампонадой ПФОС с заменой на силиконовое масло в лечении послеоперационных эндофтальмитов. Вестник Оренбургского государственного университета. 2013. Т. 153. № 4. С. 287-290.

Frolychev I.A., Pozdeeva N.A. Vitrehktomiya s vremennoj ehndotamponadoj PFOS s zamenoj na silikonovoe maslo v lechenii posleoperacionnyh ehndoftal'mitov. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta. 2013. T. 153. № 4. S. 287-290.

5. Хакимов А.М. Эндофтальмит в хирургии катаракты (обзор литературы). Офтальмохирургия. 2008. № 2. С. 48-54.

Hakimov A.M. Ehndoftal'mit v hirurgii katarakty (obzor literatury). Oftal'mohirurgiya. 2008. № 2. S. 48-54.

6. Barry P., Cordovés L., Gardner S. ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endophthalmitis Following Cataract Surgery: Data, Dilemmas and conclusion. 2013.

7. Shorstein N.H., Winthrop K.L., Herrinton L.J. Decreased postoperative endophthalmitis rate after institution of intracameral antibiotics in a Northern California eye department. J Cataract Refract Surg. 2013. № 39. P. 8-14.

8. Martin D.F., Ficker L.A., Aguilar H.A., Gardner S.K. et al. Vitreous cefazolin levels after intravenous injection: Effects of inflammation, repeated antibiotic doses and surgery. Arch Ophthalmol. 1990. № 108. P. 411-414.

9. Казайкин В.Н., Пономарев В.О., Вохминцев А.С., Вайнштейн И.А. Интравитреальное применение антибактериальных препаратов при различном объеме витреальной полости. Современные технологии в офтальмологии. 2016. № 1. С. 98-99.

Kazajkin V.N., Ponomarev V.O., Vohmincev A.S., Vajnshtejn I.A. Intravitreal'noe primenenie antibakterial'nyh preparatov pri razlichnom ob"eme vitreal'noj polosti. Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii. 2016. № 1. S. 98-99.

10. Егорова Э.В., Белый Ю.А., Терещенко А.В., Шкворченко Д.О., Новиков С.В. и др. Способ хирургического лечения эндофтальмитов. Патент РФ на изобретение № 2223079 / 10.02.2004 г. Бюл. № 4.

Egorova Eh.V., Belyj Yu.A., Tereshchenko A.V., Shkvorchenko D.O., Novikov S.V. i dr. Sposob hirurgicheskogo lecheniya ehndoftal'mitov. Patent RF na izobretenie № 2223079 / 10.02.2004 g. Byul. № 4.

11. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Шкворченко Д.О., Макаров К.Н., Юдина Н.Н., Носкова Н.Х. Применение озонированных перфторорганических соединений в лечении эндофтальмита. Офтальмохирургия. 2004. № 1. С. 31-34.

Belyj Yu.A., Tereshchenko A.V., Shkvorchenko D.O., Makarov K.N., Yudina N.N., Noskova N.H. Primenenie ozonirovannyh perftororganicheskih soedinenij v lechenii ehndoftal'mita. Oftal'mohirurgiya. 2004. № 1. S. 31-34.

12. Фролычев И.А., Поздеева Н.А., Колбовская Л.В. Влияние перфторорганических соединений на рост staphylococcus epidermidis. Бюллетень восточно-сибирского научного центра сибирского отделения российской академии медицинских наук. 2016. № 6. С. 171-176.

Frolychev I.A., Pozdeeva N.A., Kolbovskaya L.V. Vliyanie perftororganicheskih soedinenij na rost staphylococcus epidermidis. Byulleten' vostochno-sibirskogo nauchnogo centra sibirskogo otdeleniya rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2016. № 6. S. 171-176.