

ИНФЕКЦИОННЫЙ И СТЕРИЛЬНЫЙ ЭНДОФТАЛЬМИТ ПОСЛЕ ИНТРАВИТРЕАЛЬНЫХ ИНЪЕКЦИЙ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

© Ю.С. Астахов, С.Г. Белехова, Е.А. Литвинова

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Офтальмологические ведомости. – 2017. – Т. 10. – № 1. – С. 62–69

Дата поступления: 04.02.2017

Статья принята к печати: 04.03.2017

✧ Энд офтальмит — редкое, но крайне тяжёлое осложнение различных внутриглазных вмешательств. В статье проанализированы данные мировой литературы о частоте возникновения, дифференциальной диагностике, методах профилактики и лечения энд офтальмитов после интравитреальных инъекций.

✧ **Ключевые слова:** энд офтальмит; стерильный энд офтальмит; интравитреальные инъекции.

INFECTIOUS AND STERILE ENDOPHTHALMITIS AFTER INTRAVITREAL INJECTIONS: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS, PREVENTION, TREATMENT

© Yu.S. Astakhov, S.G. Belekova, E.A. Litvinova

FSBEI HE Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Ophthalmology Journal, 2017;10(1):62-69

Received: 04.02.2017

Accepted: 04.03.2017

✧ Endophthalmitis is a rare but extremely severe complication of different intraocular procedures. In the article, we analyze world literature data on prevalence, differential diagnosis, prevention methods, and treatment of endophthalmitis after intravitreal injections.

✧ **Keywords:** endophthalmitis; sterile endophthalmitis; intravitreal injections.

ВВЕДЕНИЕ

Энд офтальмит (греч. endo — внутри + греч. ophthalmos — глаз) — воспаление внутренних оболочек глазного яблока, возникающее, как правило, в результате попадания внутрь глаза инфекционных агентов (бактерий, грибков, паразитов).

В большинстве случаев инфекционный энд офтальмит является экзогенным и делится на послеоперационный (70–80 %) и посттравматический (5–20 %). Развитие эндогенного инфекционного энд офтальмита (< 5 %) связано с гематогенным заносом инфекции в ткани глаза из очагов хронической инфекции. Данное воспаление может возникать у пациентов с сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, синдромом приобретённого иммунного дефицита, принимающих иммуносупрессивные или глюкокортикосте-

роидные препараты [42]. Следует отметить, что в настоящее время стали выделять в отдельную группу так называемый **неинфекционный энд офтальмит (стерильный энд офтальмит, или псевдоэнд офтальмит)**.

В последние годы интравитреальные инъекции (ИВИ) получили широкое распространение в офтальмологической практике. Количество ежегодных инъекций с 1991 г. возросло более чем в 160 раз, а с 2008 г. в мире выполняется свыше 1 миллиона инъекций в год [49]. В связи с этим чрезвычайно важны своевременная диагностика и лечение данного осложнения.

Энд офтальмиты, возникающие после интравитреальных инъекций, могут быть как инфекционными, так и неинфекционными. Проведение дифференциальной диагностики этих состояний

и ранняя постановка правильного диагноза имеет большое значение, так как схемы лечения данных осложнений принципиально различаются.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Спектр возбудителей инфекционных эндофтальмитов разнообразен. Он зависит от экологических, географических и климатических факторов, а также от типа выполняемых операций [2]. Чаще возбудителями являются коагулаза-негативные стафилококки, *S. aureus*, бета-гемолитические стрептококки, грамотрицательные бактерии (включая *H. influenza*, *Ps. aeruginosa*) [33, 42, 60]. Реже инфекционные эндофтальмиты могут быть вызваны грибковой инфекцией (*Candida sp.*, *Aspergillus sp.*, *Fusarium sp.*) и простейшими [33].

При бактериальных эндофтальмитах различают три фазы: инкубации, развития и разрушения [47]. Фаза инкубации не имеет чётких клинических признаков и продолжается в среднем 16–18 часов [47]. Для наиболее частых возбудителей эндофтальмита коагулаза-негативных стафилококков и *S. Aureus* наибольшая инфильтрация наблюдается только на третий день после инфицирования [48]. Более раннее развитие процесса свидетельствует о его тяжести [2].

В случае первичного попадания возбудителя в задний сегмент глаза воспаление вначале развивается в передней камере и в течение 7 дней сопровождается специфическим иммунным ответом макрофагов и лимфоцитов в полости стекловидного тела. Через три дня после развития внутриглазной инфекции могут быть обнаружены специфические антитела к возбудителям, которые содействуют их устранению путём связывания и фагоцитоза. Это может явиться причиной отрицательных результатов микробиологических исследований на фоне тяжёлого воспалительного процесса в глазу [2, 48]. Медиаторы воспаления, вырабатываемые цитокинами, не только привлекают дополнительные лейкоциты, но и могут напрямую приводить к повреждению сетчатки и способствовать развитию витреоретинальной пролиферации (фаза разрушения) [2, 47].

В литературе описываются случаи развития стерильного эндофтальмита после любого из применяемых для интравитреальных инъекций препаратов (бевацизумаба, ранибизумаба, афлиберцепта, триамцинолона, окриплазмина) [21, 23, 27, 41, 58, 61].

Причины и механизм развития неинфекционного эндофтальмита до конца неизвестны. Соглас-

но одной из гипотез воспаление при стерильном эндофтальмите может быть результатом иммунной реакции оболочек глаза на эндотоксины во введённом препарате [51]. Согласно этой теории эндотоксины появляются в препарате вследствие нарушения правил хранения препарата. В рекомендациях производителей ингибиторов ангиогенеза указано, что препарат необходимо хранить в холодильнике при температуре 2–8 °С, в защищённом от света месте, в оригинальной упаковке. Препарат должен быть использован в течение 8 часов после открытия [64]. Любые нарушения правил хранения и применения препарата могут привести к появлению эндотоксинов и увеличению его иммуногенности [28, 39].

ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ЭНДОФТАЛЬМИТОВ ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

До начала XX в. частота развития эндофтальмитов после экстракции катаракты была очень высокой и составляла примерно 10 %. После перехода от интракапсулярной к экстракапсулярной экстракции катаракты (1970–1990) количество послеоперационных эндофтальмитов сократилось в Европе до 0,12 % [38] и в США до 0,072 % [35]. По данным ряда ретроспективных исследований, внедрение в практику факэмульсификации и переход к полностью роговичному разрезу (1990–2000) привели к увеличению количества послеоперационных эндофтальмитов до 0,3–0,5 % [37, 60]. На сегодняшний день информация о частоте развития эндофтальмита после хирургического лечения катаракты сильно варьирует — от 0,05 до 0,3 % [14, 26].

Эндофтальмит после трабекулэктомии встречается от 0,1 до 1,5 %, в раннем послеоперационном периоде составляет в среднем 0,1 %, в позднем — 0,2–0,7 % [4, 36]. После витрэктомии 20G частота развития эндофтальмита составляет 0,018–0,07 % [9, 40], а после микроинвазивной бесшовной витрэктомии 23G, 25G она гораздо выше — 0,23–0,84 % [40, 53]. Согласно данным разных авторов частота развития эндофтальмита после сквозной кератопластики может колебаться от 0,08 до 0,2 % [15, 56].

По данным ряда ретроспективных исследований, риск развития постинъекционного инфекционного эндофтальмита колеблется от 0,022 до 0,16 % [7, 17, 65]. Однако в опубликованных результатах клинического исследования CATТ (The Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trial) частота развития

инфекционного эндофтальмита составила 0,7 % после интравитреальных инъекций ранибизумаба и 1,2 % после бевацизумаба [10]. В ряде обзорных публикаций частота развития инфекционного эндофтальмита после инъекций бевацизумаба колеблется от 0,014 до 0,082 % [20, 34, 43, 55]. Большинство исследований не выявили достоверной разницы в частоте развития эндофтальмита между различными ингибиторами ангиогенеза [17, 27, 32, 41].

После интравитреальной инъекции возможно также развитие и неинфекционного воспаления в глазу [8, 13, 44]. Стерильный эндофтальмит чаще может возникать у пациентов с перенесенным ранее увеитом на этом глазу [61]. По данным L. Wu et al. и D.Y. Chong et al., частота развития неинфекционного эндофтальмита после интравитреальной инъекции составляет 0,09–1,1 % [8, 65], по результатам исследования САТТ — 0,2 % [10]. Кроме того, данная воспалительная реакция на введение препарата возникает чаще у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом (в стадии субкомпенсации или декомпенсации), хронической почечной недостаточностью, синдромом приобретённого иммунного дефицита или принимающих иммуносупрессивные препараты [42].

Проведены исследования по сравнению заболеваемости эндофтальмитом после интравитреальных инъекций, выполненных в операционной и кабинете врача. По данным ретроспективного анализа 40011 ИВИ, выполненных в условиях операционной, эндофтальмит развился в 0,0075 % случаев [6]. При проведении процедуры в кабинете частота случаев эндофтальмита составляет от 0,029 до 0,09 % от всех ИВИ [7, 10, 50].

Следует отметить, что наличие в анамнезе интравитреальных инъекций не увеличивает риск развития эндофтальмита, а также тяжесть его течения [8, 67].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИОННОГО И СТЕРИЛЬНОГО ЭНДОФТАЛЬМИТОВ

Постинъекционный инфекционный эндофтальмит, как правило, протекает в острой форме. Первые признаки заболевания обнаруживаются на 3–5-й день после интравитреальной инъекции. Симптомами начинающегося эндофтальмита являются сильная боль в глазу, резкое снижение остроты зрения, светобоязнь. По данным The Endophthalmitis Vitrectomy Study (EVS) сильная боль в глазу встречается в 94 % случаев [14]. При биомикроскопии обращает на себя внимание отёк век, хемоз, выраженная конъюнктивальная инъекция, отёк роговицы, опалесценция влаги передней камеры, фибрин, гипопион, наличие помутнений в стекловидном теле, ослабление розового рефлекса с глазного дна. D.R. Fintak et al. наблюдали наличие гипопиона в 78 % случаев инфекционного эндофтальмита [17]. Прогноз в отношении зрительных функций неблагоприятный.

Стерильный эндофтальмит развивается на 1–7-е сутки после интравитреальной инъекции [8, 54, 64]. Клиническая картина острого неинфекционного эндофтальмита во многом похожа на инфекционный эндофтальмит, однако все объективные симптомы менее выражены (табл. 1) [3, 52]. Во Флориде в период с 2011 по 2014 г. было зарегистрировано 56 случаев стерильного внутриглазного воспаления после интравитреального введения препарата афлиберцепт. Среди

Таблица 1

Дифференциальная диагностика инфекционного и неинфекционного эндофтальмитов [3, 52]

Table 1

Differential diagnosis of infectious and noninfectious endophthalmitis [3, 52]

Клинические признаки	Инфекционный эндофтальмит	Неинфекционный эндофтальмит
Боль в глазу	сильная	слабая или практически отсутствует
Острота зрения	резко снижена	снижена
Конъюнктивальная инъекция	выраженная, нередко хемоз	умеренная
Фибрин	всегда	редко
Гипопион	часто	обычно нет
Состояние стекловидного тела	большое количество воспалительных клеток, помутнений (абсцесс)	большое количество воспалительных клеток, помутнений (абсцесс)
Инtrarетинальные геморрагии	часто	редко
Инфильтраты в сетчатке	часто	отсутствуют

них на долю панuveита пришлось 74 % случаев, на долю увеита — 16 % случаев и на долю витреита — 5 % [24]. В 2003 г. M.L. Nelson описал случаи неинфекционного эндофтальмита после интравитреального введения триамцинолона. Интересно, что при отсутствии специфического лечения воспаление прошло за 2 месяца, при этом зрительные функции также восстановились [46]. Ряд публикаций показал, что после разрешения воспалительного процесса острота зрения в большинстве случаев восстанавливается до исходного уровня [3, 8, 24, 64].

Дифференциальная диагностика инфекционного и стерильного эндофтальмитов основывается на различиях в клинической картине, а также на результатах микробиологического исследования посева влаги передней камеры и стекловидного тела. Однако следует учитывать тот факт, что отсутствие роста в посевах не означает отсутствие инфекционного агента. Примерно в 20–30 % случаев не удаётся выявить возбудителя [29]. В таких случаях при постановке диагноза необходимо ориентироваться только на клиническую картину.

ЛЕЧЕНИЕ

Вопросы лечения пациентов с эндофтальмитом всегда оставались спорными. В 1976 г. на животных в случаях эндофтальмита, вызванного *S. aureus*, был продемонстрирован лучший эффект комбинированного лечения (сочетание задней витрэктомии с интравитреальным введением антибиотиков в стекловидное тело) по сравнению с выполнением только задней витрэктомии [11]. В 1987 г. A.R. Talley et al. оценили роль витрэктомии в лечении послеоперационных бактериальных эндофтальмитов и продемонстрировали, что при комбинированной терапии эффект достигается в течение 14 дней после оперативного вмешательства [62]. В другом исследовании, проведённом на афакичных глазах кроликов, сначала всем в стекловидное тело вводили ванкомицин. Затем одной группе испытуемых выполняли витрэктомию, а другой — продолжали введение антибиотика. Значимой разницы в результатах лечения эндофтальмита не было отмечено [18].

Стандартом лечения острого инфекционного эндофтальмита при снижении зрения до светоощущения, по данным EVS, является задняя витрэктомия через плоскую часть цилиарного тела. В случае когда острота зрения составляет движение руки у лица и выше — нет существенной разницы между задней витрэктомией

и введением антибиотика в стекловидное тело. Системная антибактериальная терапия в лечении эндофтальмита не эффективна, по данным того же исследования [16].

Согласно рекомендациям ESCRS по профилактике и лечению эндофтальмитов после фактоэмульсификации задняя витрэктомия является «золотым стандартом» независимо от остроты зрения пациента. При отсутствии возможности выполнения задней витрэктомии рекомендовано ввести в стекловидное тело антибиотики (в разных шприцах!): 1 мг ванкомицина (в 0,1 мл физиологического раствора) в сочетании, например, с 2 мг цефтазидима (в 0,1 мл физиологического раствора) или с 400 мкг амикацина (в 0,1 мл физиологического раствора) [5].

Из прогностических факторов, наиболее сильно влияющих на перспективы сохранения зрительных функций, неблагоприятным является снижение остроты зрения до светоощущения. Кроме того, к факторам риска относятся: пожилой возраст больного, наличие роговичных инфильтратов, рубез радужки, дефекты задней капсулы хрусталика, сопутствующий сахарный диабет, офтальмогипертензия и гипотония и отсутствие розового рефлекса с глазного дна [2]. Чем выше острота зрения при госпитализации, тем лучше эффект от проводимого лечения, независимо от его вида [16].

В случае постановки диагноза псевдоэндофтальмита достаточным считается лечение только глюкокортикостероидными препаратами [24]. В исследовании P. Nahn et al. показано, что инвазивных вмешательств (интравитреальное введение антибиотиков, витрэктомия) для лечения неинфекционного эндофтальмита не требуется [24].

ПРОФИЛАКТИКА

Основным источником инфицирования при эндофтальмите является бактериальная флора конъюнктивы [45]. Однако на сегодняшний день отсутствует единый стандарт выполнения интравитреальных инъекций. В связи с этим вызывает множество споров необходимость профилактического назначения антибактериальных препаратов. Данных, подтверждающих снижение риска развития эндофтальмита благодаря предварительному назначению антибиотиков, нет [1, 7, 31]. Ретроспективное исследование «случай — контроль» (117 171 ИВИ с антибиотиками или без) показало, что использование антибиотиков не снижает риск эндофтальмита, напротив, наблюдалась тенденция к повышению риска [59]. Результаты исследова-

дования, выполненного на кафедре офтальмологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, показали отсутствие преимуществ назначения местных антибактериальных препаратов перед ИВИ [1]. Кроме того, не доказана необходимость инстилляций антибиотиков и после интравитреального введения. Согласно данным W. Haas et al. частое применение антибактериальных средств приводит к увеличению риска развития бактериальной устойчивости [22]. Местное применение фторхинолонов приводит к росту мультирезистентной конъюнктивной флоры (90 % *S. epidermidis*) уже после четырёх ИВИ [12]. Учитывая этот факт, ряд исследователей выступает за отказ от применения антибиотиков как до, так и после интравитреальных инъекций препаратов в пользу антисептиков [22, 66].

На сегодняшний день единственным доказанным способом профилактики развития эндофтальмита является применение перед инъекцией раствора повидон-йода (Бетадин, Betadine, 10 % Povidone-iodine, EGIS PHARMACEUTICALS) [2, 7, 57]. Рекомендована инстиляция 5 % раствора повидон-йода в конъюнктивную полость непосредственно перед инъекцией. Время экспозиции раствора Бетадина — 2–3 минуты. После инъекции также необходима обработка операционного поля антисептиком. Повидон-йод является препаратом выбора для профилактики инфекционных осложнений ИВИ, так как обладает широким спектром активности в различных концентрациях, начинает действовать уже через 15–120 секунд после инстилляций. Проспективное рандомизированное исследование 131 глаза показало, что через 30 секунд после нанесения 5 % раствора повидон-йода происходит значительное снижение бактериального обсеменения [19]. Подготовка глазной поверхности для ИВИ с использованием только 5 % повидон-йода не сопровождается ростом микробной резистентности, также отсутствуют данные по анафилактики [30, 66]. Кроме того, он безопасен при случайном попадании внутрь глаза во время инъекции [63]. При наличии аллергии на йод возможно использование водного раствора хлоргексидина. Следует помнить, что спиртовой раствор хлоргексидина токсичен для эпителия роговицы [25].

Отдельного внимания заслуживает необходимость соблюдения правил хранения препаратов, предназначенных для интравитреального введения (в холодильнике при температуре 2–8 °С, в защищённом от света месте, в оригинальной упаковке). Препарат должен быть использован

в течение 8 часов после открытия [63]. Также следует избегать деления препарата (один флакон для одного пациента).

Тщательное изучение случаев инфекционного эндофтальмита позволяет предполагать, что причиной их возникновения является нарушение процедуры подготовки к проведению инъекции, а не сам лекарственный препарат или техника выполнения инъекции.

Необходимы обязательные осмотры пациента перед инъекцией для исключения воспалительных явлений со стороны придаточного аппарата и переднего отрезка глазного яблока и после интравитреального введения для исключения первых признаков внутриглазного воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекционный и неинфекционный эндофтальмиты являются грозными осложнениями после интравитреальных вмешательств. Оба состояния имеют схожую клиническую картину, но принципиально разную тактику лечения.

При появлении признаков внутриглазного воспаления нужно: тщательно собрать анамнез, выполнить ультразвуковое В-сканирование, взять посев на микрофлору влаги передней камеры и стекловидного тела. При подтверждении диагноза инфекционного эндофтальмита необходимо выполнение задней витрэктомии и/или введение антибиотиков (ванкомицин + амикацин; ванкомицин + цефтазидим) в стекловидное тело.

Если при суммировании данных клинической картины и результатов микробиологического исследования, инфекционный эндофтальмит не подтверждается, то таких пациентов следует лечить консервативно, применяя местную и системную кортикостероидную терапию. При стерильном эндофтальмите отмечается быстрый ответ на проводимую противовоспалительную терапию. Отсутствие положительной динамики от полученного лечения необходимо расценивать как инфекционное воспаление и перейти к соответствующей тактике лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеева Е.В., Гродненская А.Е., Попова К.А. Роль профилактического назначения местных антибактериальных препаратов перед интравитреальной инъекцией // Офтальмологические ведомости. – 2015. – Т. 8. – № 2. – С. 80–83. [Ageeva EV, Grodnenskaya AE, Popova KA. The role of preventive topical antibiotic treatment prior to intravitreal injection. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2015;8(2)80-83. (In Russ.)]

2. Астахов С.Ю., Вохмяков А.В. Эндофтальмит: профилактика, диагностика, лечение // Офтальмологические ведомости. — 2008. — Т. 1. — № 1. — С. 35–45. [Astakhov SYu, Vokhmyakov AB. Endoftal'mit: profilaktika, diagnostika, lechenie. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2008;1(1):35-45. (In Russ.)]
3. Agrawal S, Joshi M, Christoforidis JB. Vitreous inflammation associated with intravitreal Anti-VEGF pharmacotherapy. *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation*. 2013; ArticleID943409, 6 pages doi: 10.1155/2013/943409.
4. Ang GS, Varga Z, Shaarawy. Postoperative infection in penetrating versus non-penetrating glaucoma surgery. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:1571-76. doi: 10.1136/bjo.2009.163923.
5. Barry P, Cordovés L, Gardner S. ESCRS guidelines for prevention and treatment of endophthalmitis following cataract surgery: data, dilemmas and conclusions. Ireland, The European Society of Cataract and Refractive Surgeons; 2013.
6. Casparis H, Wolfensberger TJ, Becker M, et al. Incidence of presumed endophthalmitis after intravitreal injection performed in the operating room: a retrospective multicenter study. *Retina*. 2014;34(1):12-7. doi: 10.1097/IAE.0b013e31829f74b0.
7. Cheung CS, Wong AW, Lam WC. Incidence of endophthalmitis and use of antibiotic prophylaxis after intravitreal injections. *Ophthalmology*. 2012;119:1609-14. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.02.014.
8. Chong DY, Anand R, Williams PD, et al. Characterization of sterile intraocular inflammatory responses after intravitreal bevacizumab injection. *Retina*. 2010;30(9):1432-40. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181dc04da.
9. Cohen SM, Flynn Jr HW, Murray TG, Smiddy WE. Endophthalmitis after pars plana vitrectomy. The Postvitrectomy Endophthalmitis Study Group. *Ophthalmology*. 1995;102:705-12. doi: 10.1016/S0161-6420(95)30965-7.
10. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT), Research. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1388-98. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.03.053.
11. Cottingham AJ, Forster RK. Vitrectomy in endophthalmitis: result of study using vitrectomy, intraocular antibiotics, or a combination of both. *Arch Ophthalmol*. 1976;94:2078-81. doi: 10.1001/archophth.1976.03910040738007.
12. Dave SB, Toma HS, Kim SJ. Changes in ocular flora in eyes exposed to ophthalmic antibiotics. *Ophthalmology*. 2013;120(5):937-4
13. Day S, Acquah K, Mruthyunjaya P, et al. Ocular complications after anti-vascular endothelial growth factor therapy in Medicare patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2011;152:266-72. doi: 10.1016/j.ajo.2011.01.053.
14. Endophthalmitis Study Group, European Society of Cataract & Refractive Surgeons. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33(6):978-88. doi: 10.1016/j.jcrs.2007.02.032.
15. Eifrig C, Scott I, et al. Acute-onset postoperative endophthalmitis: Review of incidence and visual outcomes (1995-2001). *Ophthalmic Surg Lasers*. 2002;33:373-378.
16. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:1479-96. doi: 10.1001/archophth.1995.01100120009001
17. Fintak DR, Shah GK, Blinder KJ, et al. Incidence of endophthalmitis related to intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab. *Retina*. 2008;28:1395-9. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181884fd2.
18. Forster RK. Experimental postoperative endophthalmitis. *Trans Ophthalmol*. 1992;90:505-559.
19. Friedman DA, et al. Povidone-iodine contact time and lid speculum use during intravitreal injection. *Retina*. 2013;33(5):975-81. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182877585.
20. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:1344-49. doi: 10.1136/bjo.2006.099598.
21. Georgopoulos M, Polak K, Prager F, et al. Characteristics of severe intraocular inflammation following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Br J Ophthalmol*. 2009;93(4):457-62. doi: 10.1136/bjo.2008.138479.
22. Haas W, Pillar CM, Torres M, et al. Monitoring antibiotic resistance in ocular microorganisms: results from the Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular microorganisms (ARMOR) 2009 surveillance study. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(4):567-74. doi: 10.1016/j.ajo.2011.03.010.
23. Hahn P. Aflibercept — related sterile inflammation. *Ophthalmology*. 2013;120(5):1100-101. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.11.018.
24. Hahn P, Chung MM, Flynn HW Jr. Postmarketing Analysis of Aflibercept-Related Sterile Intraocular Inflammation. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(4):421-426. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.5650.
25. Hamill MB, Osato MS, Wilhelmus KR. Experimental evaluation of chlorhexidine gluconate for ocular antisepsis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1984;26(6):793-6. doi: 10.1128/AAC.26.6.793.
26. Hatch WV, Cernat G, Wong D, et al. Risk factors for acute endophthalmitis after cataract surgery: a population-based study. *Ophthalmology*. 2009;116:425-30. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.09.039.
27. Heier J, Brown D, Chong V, et al. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119:2537-48. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.006.
28. Hochuli E. Interferon immunogenicity: technical evaluation of interferon-alpha 2a. *Journal of Interferon and Cytokine Research*. 1997;17(1):15-21.
29. Hoevenaars NED, Gans D, Missotten T, et al. Suspected bacterial endophthalmitis following intravitreal anti-VEGF injection: Case series and literature review. *Ophthalmologica*. 2012;228:143-47. doi: 10.1159/000339584.

30. Hsu J, Gerstenblith AT, Garg SJ, Vander JF. Conjunctival flora antibiotic resistance patterns after serial intravitreal injections without postinjection topical antibiotics. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(3):514-8. doi: 10.1016/j.ajo.2013.10.003.
31. Isenberg SJ, Apt L, Yoshimori R, Khwarg S. Chemical preparation of the eye in ophthalmic surgery. IV. Comparison of povidone-iodine on the conjunctiva with a prophylactic antibiotic. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(9):1340-2. doi: 10.1001/archophth.1985.01050090092039.
32. Jager R, Aiello L, Patel S, Cunningham E. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina*. 2004;24:676-98. doi: 10.1097/00006982-200410000-00002.
33. Jager RD, Timothy N, Coney G, et al. Endophthalmitis as a complication of intravitreal injection: a systemic review. Presented at ARVO, Ft. Lauderdale. 2004, abs. 2001.
34. Jonas JB, Spandau UH, Rensch F, et al. Infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal bevacizumab. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2007;23:240-2. doi: 10.1089/jop.2006.0146.
35. Kattan HM, Flynn HW. Nosocomial endophthalmitis survey. Current incidence of infection after intraocular surgery. *Ophthalmology*. 1991;98:227-38.
36. Katz LJ, Cantor LB, Spaech GL. Complications of surgery in glaucoma: Early and late bacterial endophthalmitis following glaucoma filtering surgery. *Ophthalmology*. 1985;92:959-63.
37. Khan RI, Kennedy S, Barry P. Incidence of presumed postoperative endophthalmitis in Dublin for a 5-year period (1997-2001). *J Cataract Refract Surg*. 2005;31:1575-81. doi: 10.1016/j.jcrs.2005.01.031.
38. Koc F, Sen E, Demirbay P, et al. Factors influencing treatment result in pseudophakic endophthalmitis. *Eur J Ophthalmol*. 2002;12:34-9.
39. Koren E, Zuckerman LA, Mire-Sluis AR. Immune responses to therapeutic proteins in humans — Clinical significance, assessment and prediction. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2002;3(4):349-60. doi: 10.2174/1389201023378175.
40. Kunimoto DY, Kaiser RS, Wills Eye Retina Service. Incidence of endophthalmitis after 20- and 25-gauge vitrectomy. *Ophthalmology*. 2007;114(12):2133-37. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.08.009.
41. Ladas ID, Karagiannis DA, Rouvas AA, et al. Safety of repeat intravitreal injections of bevacizumab versus ranibizumab: Our experience after 2,000 injections. *Retina*. 2009;29(3):313-18.
42. Lemley CA, Han DP. Endophthalmitis: a review of current evaluation and management. *Retina*. 2007;27(6):662-680. doi: 10.1097/IAE.0b013e3180323f96.
43. Mason JO. III, White MF, Feist RM, et al. Incidence of acute onset endophthalmitis following intravitreal bevacizumab (Avastin) injection. *Retina* 2008;28:564-67. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181633fee.
44. Moshfeghi A, Rosenfeld PJ, Flynn HW Jr, et al. Endophthalmitis after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antagonists: A six-year experience at a university referral center. *Retina*. 2011;31:662-8. doi: 10.1097/IAE.0b013e31821067c4.
45. Moshirfar M, Feiz V, Vitale AT, et al. Endophthalmitis after uncomplicated cataract surgery with the use of fourth-generation fluoroquinolones: a retrospective observational case series. *Ophthalmology*. 2007;114(4):686-91. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.08.038.
46. Nelson DM. Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Retina*. 2003;23(5):686-91. doi: 10.1097/00006982-200310000-00014.
47. Peyman G, Lee P, Seal DV. Endophthalmitis — diagnosis and management. *Taylor & Francis, London*. 2004:1-270. doi: 10.3109/9780203017630-2.
48. Pleyer U, Mondino BJ, Adamu SA, et al. Immune response to *Staphylococcus epidermidis* endophthalmitis in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33:2650-63.
49. Ramulu PY, Do DV, Corcoran KJ, et al. Use of retinal procedures in Medicare beneficiaries from 1997 to 2007. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:1335-40. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.224.
50. Pilli S, Kotsolis A, Spaide RF, et al. Endophthalmitis associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy injections in an office setting. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(5):879-82. doi: 10.1016/j.ajo.2007.12.036.
51. Roth DB, Lee SS, Flynn HW, Jr. Inflammatory reactions after intravitreal triamcinolone acetonide: Possible mechanisms and therapeutic options. *Expert Rev Ophthalmol*. 2010;5(3):273-76. doi: 10.1586/eop.10.20.
52. Roth DB, Modi KK, Flynn HW Jr. Distinguishing Infection Post-Intravitreal Injection. *Review of Ophthalmology*. 2013;20(7):1-42.
53. Scott IU, Flynn HW Jr, Dev S, et al. Endophthalmitis after 25-gauge and 20-gauge pars plana vitrectomy: incidence and outcomes. *Retina*. 2008;28:138-42. doi: 10.1097/IAE.0b013e31815e9313.
54. Shah CP, Garg SJ, Vander JF, et al. Outcomes and risk factors associated with endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmology*. 2011;118(10):2028-34. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.02.034.
55. Shima C, Sakaguchi H, Gomi F, et al. Complications in patients after intravitreal injection of bevacizumab. *Acta Ophthalmol*. 2008;86:372-6. doi: 10.1111/j.1600-0420.2007.01067.x.
56. Somani S, Grinbaum A, Slomovic AR. Post-operative endophthalmitis: incidence, predisposing surgery, clinical course and outcome. *Can J Ophthalmol*. 1997;32:303-10.
57. Speaker MG, Menikoff JA. Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine. *Ophthalmology*. 1991;98:1769-75. doi: 10.1016/S0161-6420(91)32052-9.
58. Stepien KE, Eaton AM, Jaffe GJ, et al. Increased incidence of sterile endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide in Spring 2006. *Retina*. 2009;29:207-13. doi: 10.1097/IAE.0b013e31818eccb3.
59. Storey P, Dollin M, Pitcher J, et al. Post-Injection Endophthalmitis Study T. The role of topical antibiotic prophylaxis to prevent endophthalmitis after intravitreal injection. *Ophthalmology*. 2014;121(1):283-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.08.037.
60. Taban M, Behrens A, Newcomb RL, et al. Acute endophthalmitis following cataract surgery: a systematic review of the li-

- terature. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(5):613-20. doi: 10.1001/archophth.123.5.613.
61. Taban M, Singh RP, Chung JY, et al. Sterile endophthalmitis after intravitreal triamcinolone: a possible association with uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:50-4. doi: 10.1016/j.ajo.2007.03.051.
 62. Talley AR, D, Amico DJ, Talamo JH. The role of vitrectomy in the treatment of the postoperative endophthalmitis: of a experimental study. *Arch Ophthalmol.* 1987;105:1699-1702. doi: 10.1001/archophth.1987.01060120097034.
 63. Whitacre MM, Crockett RS. Tolerance of intravitreal povidone-iodine in rabbit eyes. *Curr Eye Res.* 1990;9(8):725-32. doi: 10.3109/02713689008999567.
 64. Wickremasinghe SS, Michalova K, Gilhotra J, et al. Acute intraocular inflammation after intravitreal injections of bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2008;115(11):1911-15. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.05.007.
 65. Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): Results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;46:81-7.
 66. Wykoff C, Flynn H Jr, Rosenfeld P. Prophylaxis for endophthalmitis following intravitreal injection: antiseptics and antibiotics. *Am J Ophthalmol.* 2011;155(5):717-9. doi: 10.1016/j.ajo.2011.07.002.
 67. Yamashiro K, Tsujikawa A, Miyamoto K, et al. Sterile endophthalmitis after intravitreal injection of bevacizumab obtained from a single batch. *Retina.* 2010;30(3):485-90. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181bd2d51.

Сведения об авторах

Юрий Сергеевич Астахов — д-р мед. наук, профессор, кафедра офтальмологии с клиникой. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: astakhov73@mail.ru.

Светлана Георгиевна Белехова — ассистент кафедры офтальмологии, врач офтальмолог, клиника офтальмологии. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: beleksv@yandex.ru.

Екатерина Александровна Литвинова — ординатор кафедры офтальмологии, клиника офтальмологии. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: evgenica159@mail.ru.

Information about the authors

Yury S. Astakhov — MD, DMedSc, professor. Ophthalmology Department. FSBEI HE “Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: astakhov73@mail.ru.

Svetlana G. Belekova — MD, assistant. Ophthalmology Department. FSBEI HE “Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: beleksv@yandex.ru.

Ekaterina A. Litvinova — resident. Ophthalmology Department. FSBEI HE “Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: evgenica159@mail.ru.