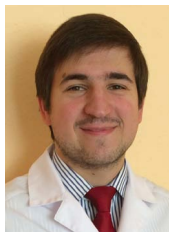


Грибковый эндофтальмит. Обзор литературы



В.Н. Казайкин



В.О. Пономарев

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(3S):556–565

Грибковый эндофтальмит представляет собой крайне тяжелую патологию, способную привести не только к потере глаза как органа, но в некоторых случаях и к гибели пациента. Данное заболевание можно отнести к болезни, имеющей «маску» в некоторых его проявлениях, так как он зачастую может имитировать бактериальное воспаление или атипичную реакцию сосудистой оболочки после хирургического вмешательства. Вопросы диагностики, а тем более дифференциальной диагностики, зачастую вызывают затруднение у практикующих специалистов, при этом ситуацию отягощают достаточно слабо развитые методы рутинного бактериологического исследования, а тем более высокоспецифичные методы, такие как иммуноферментный анализ или полимеразная цепная реакция. При этом в большинстве лечебных учреждений, даже в крупных городах, в силу редкости патологии механизмы взаимодействия между службами (например, отправка материала) не отработаны должным образом. Для практикующего хирурга, не занимающегося инфекционными заболеваниями глаза, а тем более воспалительной ретинопатией, правильно поставить диагноз крайне затруднительно, что, к сожалению, очень часто направляет врача по ложному пути диагностики и лечения. Кроме того, некоторые современные фунгицидные препараты, к сожалению, не имеют разрешительных документов для их активного изучения и применения в офтальмологической практике. Данные факторы могут значительно сдерживать научно-клинический прогресс в лечении этого грозного и зачастую трагического заболевания. Для освещения этих вопросов представлен обзор современного состояния клиники, диагностики, дифференциальной диагностики и лечения грибкового эндофтальмита, представляющего собой чрезвычайно важную медицинскую, экономическую и социальную проблему. Кроме того, в работе освещены вопросы определения эндофтальмита, классификации, жизненного цикла, факторов агрессии и инвазии грибковых микроорганизмов, основ патологической физиологии, распространения грибковой инфекции.

Ключевые слова: грибковый эндофтальмит, микобиота, Амфотерицин, Вориконазол, плесневые грибы, дрожжевые грибы

Для цитирования: Казайкин В.Н., Пономарев В.О. Грибковый эндофтальмит. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2020;17(3S):556–565. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-556-565>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Fungal Endophthalmitis. Literature Review

V.N. Kazaykin, V.O. Ponomarev

Ekaterinburg Center IRTC "Eye Microsurgery"

Academician Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(3S):556–565

Fungal endophthalmitis is an extremely "severe" pathology that can lead not only to the loss of the eye as an organ, but in some cases, the death of the patient. This disease can be attributed to a disease that has a "mask" in some of its manifestations, since it can often mimic bacterial inflammation or an atypical reaction of the vascular membrane after surgery. Questions of diagnostics, and especially differential diagnostics, often cause difficulties for practitioners, while the situation is burdened by rather poorly developed methods of routine bacteriological research, and even more so by highly specific methods, such as enzyme immunoassay or polymerase chain reaction. At the same time, in most medical institutions, even in big cities, due to the rarity of pathology, the mechanisms of interaction between services (for example, sending material) are not worked out properly. For a practicing surgeon who is not engaged in eye infectious diseases, and especially inflammatory retinology, it is extremely difficult to make a correct diagnosis, which, unfortunately, very often directs the doctor on the wrong path of diagnosis and treatment. In addition, some modern fungicides, unfortunately, do not have permits for their active study and use in ophthalmological practice. A number of these factors can significantly hinder scientific and clinical progress in the treatment of this terrible and often tragic disease. To highlight these issues, an overview of the current state of the problem of clinic, diagnosis, differential diagnosis and treatment of fungal endophthalmitis, which is an extremely important medical, economic and social dilemma, is presented. The paper also covers the definition of endophthalmitis, classification, life cycle, factors of aggression and invasion of fungal microorganisms, the basics of pathological physiology of the spread of fungal infection.

Keywords: fungal endophthalmitis, mycobiota, Amphotericin, Voriconazole, mold fungi, yeast fungi

For citation: Kazaykin V.N., Ponomarev V.O. Fungal Endophthalmitis. Literature Review. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3S):556–565. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-556-565>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ОБОСНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Грибковый эндофтальмит является относительно редко встречающимся чрезвычайно грозным поражением зрительного анализатора с крайне нестандартной клинической картиной, сложной диагностикой и дифференциальной диагностикой, нестандартным алгоритмом лечения и низким функциональным и анатомическим прогнозом, при этом способным в кратчайшие сроки привести к потере глаза как органа, а иногда и к смерти пациента. Поэтому у практикующего врача должна быть систематизированная информация о современном состоянии проблемы и механизмах решения.

RESEARCH JUSTIFICATION

Fungal endophthalmitis is a relatively rare and extremely dangerous lesion of the visual analyzer, with an extremely non-standard clinical picture, complex diagnostics and differential diagnosis, non-standard treatment algorithm, and low functional and anatomical prognosis. At the same time, it can quickly lead to the loss of the eye as an organ, and sometimes the death of the patient. Because of this, the practitioner should have systematic information about the current state of the problem and the mechanisms for its solution.

Термин «эндофтальмит» (ЭФ) является собирательным, опирающимся на ключевое понятие «воспаление внутри глазного яблока».

В свою очередь, большинство исследователей акцентирует внимание только на том, в какой анатомической области происходит воспаление и каков его субстрат.

Так, О.В. Недзвецкая характеризует эндофтальмит как гнойное воспаление оболочек заднего отдела глазного яблока, не акцентируя внимание на структурах передней камеры глаза [1].

Ю.А. Белый и соавт. предлагают такое определение: эндофтальмит — гнойное воспаление внутренних оболочек глазного яблока с пропитыванием стекловидного тела или формированием абсцесса, которое может сопровождаться полным расплавлением внутренних оболочек глазного яблока [2].

По мнению А.М. Южакова, Р.А. Гундоровой, эндофтальмит — гнойное воспаление внутренних оболочек глаза с поражением сосудистой и сетчатой оболочек и образованием абсцесса в стекловидном теле [3].

Исходя из данных ESCRS 2013, эндофтальмит представляет собой воспалительное заболевание глаза, предполагаемой причиной которого является инфекционный процесс, вызванный бактериями, грибами, в редких случаях, паразитами, проникшими в глаз во время оперативного вмешательства [4].

Вероятно, наиболее исчерпывающим для клинициста является следующее определение эндофтальмита Marlene Durand: эндофтальмит — воспаление внутренних оболочек глазного яблока с образованием экссудата в витреальной полости и/или передней камере [5].

Такая вариативность определений ЭФ указывает на тот факт, что грани между полиэтиологическими воспалительными заболеваниями внутренних структур глазного яблока весьма условны, а это может значительно снижать эффективность диагностических мероприятий и качество проводимого лечения (например, в каких

V.N. Kazaykin, V.O. Ponomarev

Contact information: Ponomarev Vyacheslav O. Ponomarev-mnth@mail.ru

Fungal Endophthalmitis. Literature Review

случаях увеит можно считать ЭФ; или является ли гипопион признаком эндофтальмита при отсутствии патологической взвеси в витреальной полости).

Полиэтиологичность процесса демонстрирует вариативность возможных возбудителей ЭФ, который может быть бактериальным, грибковым, вирусным и паразитарным [6].

При этом паразитарные и вирусные ЭФ, в отличие от бактериальных и грибковых, в настоящее время начинают относить к увеитам [7].

Эндофтальмит в структуре послеоперационных осложнений хирургического вмешательства вызывает у клинициста максимальную обеспокоенность в силу того, что «явные» предрасполагающие факторы и клиническое течение этого заболевания непредсказуемы, а исходом может явиться анатомическая потеря зрительного анализатора в кратчайшие сроки.

Если бактериальный ЭФ в настоящее время достаточно полно изучен и широко описан в научной литературе, то в отношении грибкового ЭФ существует ряд нерешенных вопросов, связанных со своевременной диагностикой, дифференциальной диагностикой, комплексными подходами к лечению и реабилитации.

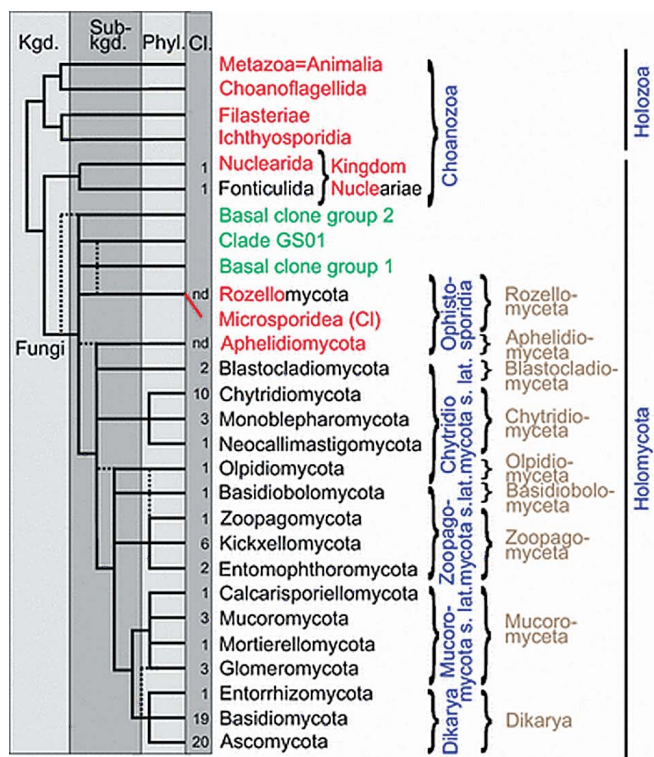


Рис. 1. Классификация грибов на основе филума [20]. Красный цвет — таксоны; зеленый — неофициальные названия неописанных крупных групп; синий — старые классификационные и таксономические супер- и субранги; коричневый — таксоны, соответствующие рангу подкласса

Fig. 1. Classification of fungi based on the phylum [20]. Red — taxa; green-unofficial names of undescribed large groups; blue — old classification and taxonomic super- and subranks; brown — taxa corresponding to the subclass rank

Однако, прежде чем переходить к рассмотрению специфических проявлений грибковой инфекции, необходимо рассмотреть некоторые вопросы, связанные с нормальной микро- и микобиотой глазного яблока и его придатков.

Начиная с 50-х годов прошлого столетия в литературе встречаются упоминания о том, что периокулярная область здорового человека «богата» различными видами патогенных и условно патогенных грибковых организмов, таких как *Aspergillus spp.*, *Penicillium spp.*, *Candida spp.*, *Rhodotorula spp.* и многих других, которые находятся в тесном симбиотическом взаимодействии с бактериальной микрофлорой нормального глаза и не вызывают каких-либо патологических состояний при отсутствии пусковых факторов (оперативное вмешательство, травма глаза или выраженный депривация иммунного статуса) [8–11].

Все это грибковое многообразие способно поражать практически любые отделы глаза и его придатков, упоминания о чем активно ведутся с 1960-х годов, вызывая микозы век [12], слезных органов [13], конъюнктивы [14], кератомикозы [15], микозы склеры [16] и сосудистой оболочки глаза [17] а также, конечно, грибковые эндофтальмиты [18].

Царство грибов представлено эукариотическими организмами, которые повсеместно распространены в живой природе и играют ключевую роль в круговороте питательных веществ и углерода в наземных экосистемах в качестве мутантов, патогенов и свободноживущих сапротрофов [19].

Грибы обладают хитиновыми клеточными стенками, плазматическими мембранами, содержащими эргостерол, 80S рРНК и микротрубочки, состоящие из тубулина. На этой основе формируются их современные чрезвычайно сложные классификации, которые включают в себя десятки тысяч видов, постоянно систематизирующихся на основе последовательностей генов 18S и 28S рРНК (рис. 1) [20].

При этом грибы являются гетеротрофными организмами, а это значит, они не способны синтезировать органические вещества из неорганических путем фотосинтеза или хемосинтеза. Для синтеза необходимых для своей жизнедеятельности органических веществ им требуются экзогенные органические вещества, то есть произведенные другими организмами. Грибы по своей природе являются аэробными микроорганизмами с ограниченными анаэробными возможностями и могут синтезировать лизин путем биосинтеза L-α-адипиновой кислоты. Все это оказывает непосредственное влияние на особенности их жизнедеятельности внутри человеческого организма и особенно интраокулярных структур, а также формирует практические подходы к их эрадикации [21].

Процесс размножения грибов может происходить несколькими способами: конидиальным или мицелиальным. Конидии — неподвижные споры бесполого размножения у грибов, которые образуются различными способами. Споры могут быть как бесполыми, так и половыми

по своему происхождению. Бесполое споры образуются в мешковидных клетках, называемых спорангиями, и называются спорангиоспорами. Половые споры включают в себя аскоспоры, базидиоспоры, ооспоры и зигоспоры, которые используются для определения филогенетических отношений. Бесполое структуры называются анаморфами; половые структуры называют телеоморфами; а весь гриб обозначается как голоморф [21].

Несмотря на всю сложность таксономического разделения, структуры и способов размножения, существует три класса грибов, являющихся важными глазными патогенами, наиболее часто вызывающими серьезные деструктивные поражения зрительного анализатора, к ним относятся плесневые грибы, дрожжи и так называемые дифазные (диморфные) грибы.

Плесневые грибы (с мицелиарным типом размножения) представляют собой нитевидные грибы, которые являются многоклеточными организмами, образующими запутанную массу, известную как мицелий. От этой массы отходят нитевидные выступы, известные как гифы. В свою очередь, гифы могут иметь септы (сепатные) или не иметь таких разделений (несепатные) (рис. 2) Сепатные грибы обладают способностью к быстрому выраженному инвазивному росту, стремительно прорастая в окружающие ткани [22, 25].

Сепатные гифы характеризуются истинным делением, в процессе которого образуются полноценные клетки. В свою очередь, несепатные гифы не имеют этой способности. К сепатным нитевидным грибам относятся самые грозные возбудители ЭФ, такие как *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Cephalosporium spp.*, *Paecilomyces spp.* и некоторые виды *Penicillium spp.* К несепатным нитевидным грибам относится вид *Mucor spp.* [21].

Дрожжи, в свою очередь, представляют собой одноклеточные организмы, которые могут формировать так называемые псевдогифы, но размножаются они почкованием. За счет этих особенностей дрожжи гораздо реже проявляют способности к инвазивному росту. Среди дрожжевых грибов наиболее часто глазные заболевания вызывают *Candida spp.* и *Cryptococcus spp.* [21].

Дифазные (диморфные) грибы могут вести себя как плесневые грибы и как дрожжевые. Диморфные грибы растут как дрожжи *in vivo* и *in vitro* при температуре культивирования 37 °C, а в виде плесени — при температуре 25 °C. Диморфизм регулируется такими факторами, как температура, концентрация CO₂, pH, уровень цистеина или других сульфгидри-

содержащих соединений. Наиболее яркими представителями этого класса, способными поражать зрительный анализатор, являются *Histoplasma spp.*, *Blastomyces spp.*, и *Coccidioides spp.* [21].

С точки зрения способности проникновения грибковых микроорганизмов в интраокулярные структуры подобно тому, что имеет место при бактериальных ЭФ, существует всего два способа: эндогенный и экзогенный. Гематогенное распространение инфекции возникает при наличии фунгемии, так называемой гематогенной диссеминации системной грибковой инфекции.

Общеизвестно, что увеальный тракт кровоснабжается ветвью глазной артерии, которая является первой ветвью внутренней сонной артерии и поставляет кровь главным образом к сосудистой оболочке глаза. Также известно, что кровоток в сосудистой оболочке глаза приблизительно в 10 раз превышает кровоток в мозге и в 4 раза — в почках. Кроме того, из общего глазного кровотока 85 % приходится непосредственно на сосудистую оболочку [23], поэтому при фунгемии микробные эмболы почти всегда достигают сосудистой оболочки.

При попадании грибкового эмбола в хориоидею возникает хориоидит, далее в процесс вовлекаются капилляры микроциркуляторного русла сетчатки, процесс переходит в хориоретинит, а нередко и в нейрохориоретинит (рис. 3) [24]. Все зависит от вида возбудителя, размера и места прикрепления эмбола, состояния иммунной системы пациента. Если возбудитель при гематогенной диссеминации сразу попадает в микрокапилляры сетчатки, риск перехода процесса в пристеночный ретиновитреит, а далее в эндофтальмит гораздо выше [25].

Самой частой причиной развития эндогенного грибкового ЭФ является *Candida spp.*, за которой следует *Aspergillus spp.* [22].

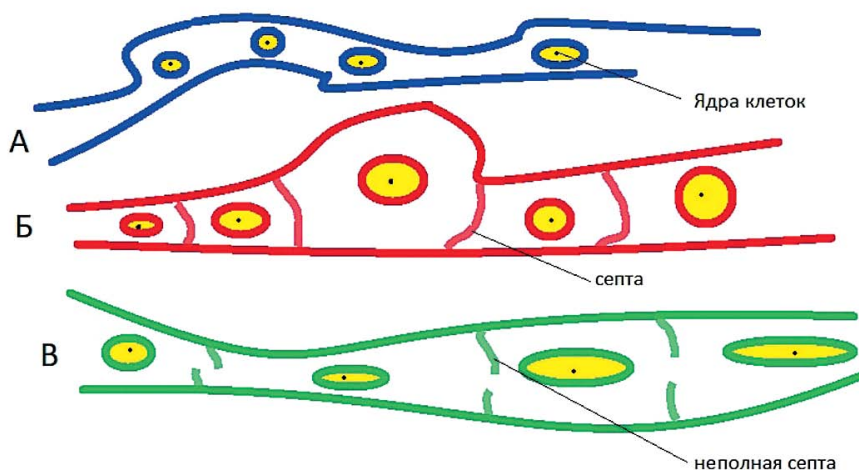


Рис. 2. Вегетативные гифы грибов. А — гифы финомицетов несептированные, не имеющие перегородок (септы); Б — гифы с перегородками (септированные), например у эумицетов; В — гифы с неполными перегородками, например у оомицетов

Fig. 2. Vegetative hyphae of fungi. А — hyphae of phycomycetes are not septic, without partitions (Sept); Б — hyphae with partitions (septic), for example in eumycetes; В — hyphae with incomplete partitions, such as in oomycetes

Интересным фактом является то, что оба этих возбудителя относятся к абсолютно разным классам грибов, имеют отличные друг от друга пути проникновения в организм, вызывают совершенно различную клиническую симптоматику и приводят к разным исходам заболевания.

Первые клинические проявления у пациентов с аспергиллезным (плесневым) поражением наступают уже через 2–3 дня после заноса эмбола, что почти в 3 раза быстрее, чем при дрожжевом поражении. При этом плесневые грибы вызывают более выраженную реакцию со стороны иммунной системы, что проявляется быстрым появлением гипопиона, значительным снижением зрительных функций. В свою очередь, дрожжевые поражения имеют гораздо более сглаженную и растянутую по времени клиническую симптоматику. При этом при гистопатоморфологическом исследовании энуклеатов, пораженных плесневыми грибами, как правило, выявляется деструктивно-некротическое повреждение кровеносных сосудов с одновременным вовлечением стекловидного тела [25].

Кроме того, поражение плесневыми грибами имеет статистически более высокую частоту негативных функциональных прогнозов, отслойки сетчатки, а также энуклеации [22, 26].

Основными факторами риска развития эндогенного грибкового ЭФ являются выраженная иммуносупрессия, СПИД, гранулоцитопения, внутривенное употребление наркотиков, длительно установленные катетеры, бактериальный сепсис у пациентов, находящихся в стационаре, применение системных антибиотиков, интенсивная кортикостероидная терапия, ранний послеоперационный период после перенесенной полостной хирургии, особенно

на желудочно-кишечном тракте, органах мочеполовой системы, злокачественные новообразования, алкоголизм, сахарный диабет, наличие политравмы, гемодиализ, послеродовой период, недоношенность, состояние после трансплантации органов [27–31].

Если дрожжевые грибы, помимо гематогенного распространения, могут спокойно существовать непосредственно в организме хозяина при благоприятных условиях, формируя микобиоценоз, например в органах женской репродуктивной системы или желудочно-кишечном тракте, то плесневые грибы могут иметь несколько другой путь проникновения в человеческий организм. Например, *Aspergillus (flavus и/или fumigatus)* представляют собой организмы, обнаруженные в почве, разлагающихся веществах, воде и органических остатках. Их конидии — это бесполое споры, которые находятся в воздухе, поэтому их вдыхание является важным путем проникновения в организм человека. Когда конидии попадают в терминальные альвеолы легкого, они могут быть поглощены мононуклеарными фагоцитами. Если конидии не уничтожаются этой первой линией обороны, то они прорастают и расширяют мицеллярные структуры, вызывая активную тканевую инвазию. Нейтрофилы составляют вторую линию обороны и убивают мицелий. Если этого не происходит, возникает гематогенное распространение возбудителя — легочно-гематогенный сепсис, приводящий в последующем к высокому риску проникновения грибкового эмбола в хориоидею [28].

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод о том, что эндогенная грибковая инфекция, способная вызвать ЭФ, инициируется, как правило, двумя классами грибов: дрожжевыми и плесневыми. Распространение инфекции всегда проходит в провокационном поле выраженной иммунной супрессии, которая может быть вызвана абсолютно любыми факторами. При этом течение ЭФ, спровоцированного плесневой микобиотой, имеет более короткий инкубационный период, приводя к тяжелым негативным последствиям со стороны зрительного анализатора. При этом основным отличием эндогенного грибкового эндофтальмита от экзогенного, о котором речь пойдет далее, является отсутствие внешнего фактора воздействия (операция или травма) на орган зрения.

Экзогенное интраокулярное распространение грибковой инфекции невозможно рассматривать без первичного вовлечения в процесс роговичной ткани, будь то кератопластика с длительным периодом применения топикальных кортикостероидов [32], лазерные рефракционные операции на роговице, например LASIK [33, 34], травма роговицы, полученная вне дома (проникающая или абразивная) [35].

Во всех случаях повреждения роговицы ее аваскулярная зона является субстратом для размножения грибковой флоры, при этом процесс, как правило, заканчивается разрушением десцеметовой мембраны с переходом состояния в кератouveит, а затем в грибковый ЭФ.



Рис. 3. Фундус-снимок глазного дна с признаками кандидозного нейрохориоретинита у ВИЧ-инфицированной пациентки [24]

Fig. 3. Fundus image of the fundus with signs of *Candida* neurochorioretinitis in an HIV-infected patient [24]

Особую сложность создает дифференциальная диагностика между бактериальным и грибковым процессом, особенно когда речь идет о плесневых грибах, которые имеют схожую клиническую симптоматику с бактериальным кератитом и высокую скорость распространения [36].

При этом неплохую поддержку может оказать конфокальная микроскопия, позволяющая в некоторых случаях обнаружить грибковый мицелий в виде нитчатых структур в слоях пораженной роговицы [18].

Тем не менее клинические проявления при поражении плесневыми и дрожжеподобными грибами имеют некоторые особенности. Инфекции роговицы, вызванные дрожжеподобными грибами, характерны крайне медленным прогрессированием процесса — на протяжении нескольких недель. При формировании язвы роговицы есть тенденция к процессу в пределах одного и того же диаметра. Язва редко расширяется по окружности и, как правило, никогда не доходит до лимба. При этом пациенту крайне сложно сказать, когда начался патологический процесс, так как отсутствует выраженная боль, однако бывают и исключения. При этом кератиты, вызванные мицелиарными (плесневыми) грибами, как правило, являются причиной глубокого стромального абсцесса и последующей перфорации роговицы, в таких случаях клиническая картина может напоминать бактериальный кератит, причиной которого являются относительно низко вирулентные микроорганизмы [36, 37].

Полостные хирургические вмешательства, в особенности при катаракте [42] и дренажной операции при глаукоме [41], также могут служить причиной развития грибкового эндофтальмита, однако процент их встречаемости крайне низкий и в основном связан с интраоперационным заносом бактериальных спор с инструментария, расходных материалов, рук персонала или кожных покровов пациента [38–40].

Основными возбудителями послеоперационных грибковых эндофтальмитов также являются *Candida spp.* и плесневые грибы, такие как *Aspergillus spp.* и *Fusarium spp.* [38].

Особенностью течения послеоперационных грибковых ЭФ является их распространение из места первичного заноса или контакта с тканью, что может выглядеть как небольшое облаковидное скопление в области хирургического доступа или в области клапана дренажного устройства, также оно может выглядеть как патологический феномен Тиндаля при отсутствии явного очага в передней камере или витреальной полости. В действительности очаг размножения может располагаться за радужной оболочкой или пристеночно [7].

Лечение грибковых эндофтальмитов поддается тем же общим стандартам, которые используются при ведении острого бактериального послеоперационного эндофтальмита с точки зрения стандартной хирургической тактики [43–45], при этом всегда дополняется системным применением фунгицидных препаратов при подтверждении генерализованного микоза с гематогенной

диссеминацией в интраокулярные структуры (эндогенный ЭФ).

Хирургическая часть лечения заключается в заборе содержимого витреальной полости и передней камеры на посев микрофлоры, включая, естественно, посев на специальные среды (Чапека-Докса, Сабуро, мясопептонный агар), с обязательным соблюдением индивидуального режима культивирования, который может быть различным для каждого класса грибов (для дрожжевой микобиоты и сахаромикетов — 30–37 °C, для плесневых грибов — 22–28 °C) [46, 47]. Продолжение хирургического вмешательства включает в себя этап создания прозрачности оптических сред, в том числе восстановление прозрачности роговицы при ее отеке (закапывание 10%-ной глюкозы или скарификация эпителия), обязательное промывание передней камеры, удаление экссудативных мембран с радужной оболочки, ИОЛ (при артифакции), удаление нативного хрусталика, если прозрачность оптических сред не позволяет визуализировать витреальную полость должным образом. Удаление стекловидного тела должно проводиться постепенно, начиная с передних отделов, постепенно продвигаясь в глубокие слои. Рекомендовано выделение задней гиалоидной мембраны и удаление СТ на периферии со склеродепрессией, но при хорошей визуализации, поскольку риск ятрогенного повреждения сетчатки при этом гораздо выше и крайне нежелателен¹.

Завершающим этапом операции является введение в витреальную полость и/или переднюю камеру (в зависимости от локализации первичного очага) фунгицидных препаратов, что требует детального разбора.

Наибольший клинический опыт накоплен в отношении применения различных типов Амфотерицина-В на основе дезоксихолата (Амф-В-д), на основе липидного комплекса (Амф-В-лд) или липосомального комплекса (Амф-В-лс). Американское общество инфекционных болезней (IDSA) по ведению грибкового ЭФ рекомендует внутривенный Амф-В-д в сочетании с пероральным приемом Флюцитозина, который обладает фунгицидным действием в отношении *Candida spp.*, фунгистатическим действием при аспергиллезном поражении, но не проявляет активности в отношении *Fusarium spp.* При этом отмечено, что Флюцитозин в сочетании с Амф-В-д обладает синергизмом и достигает высоких концентраций в витреальной полости у подопытных животных и людей [50, 51]. В ситуациях, угрожающих потерей зрительных функций, рекомендована витрэктомия с интравитреальным введением Амф-В-д. При этом в качестве заменителя Флюцитозина целесообразно применение Флуконазола, который используется в менее тяжелых случаях системной инфекции кандидозной этиологии [48]. Флуконазол зарекомендовал себя как неплохой препарат для достижения высоких пиковых концентраций

¹ Пonomarev В.О. Экспериментальное обоснование персонализированного дозирования антибактериальных препаратов для интравитреального введения в лечении острых послеоперационных эндофтальмитов: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2019.

в витреальной полости, которые могут достигать 50 % от пиковой концентрации в плазме крови [60]. В литературе имеются единичные публикации об исследовании токсичности Флуконазола при интравитреальном введении, при этом исследование на кроликах демонстрирует безопасную дозу в 100 мкг / 0,1 мл [61].

Обычно рекомендуемая доза Амф-Б-д для интравитреального введения составляет 5–10 мкг, так как ранние исследования на кроликах продемонстрировали токсичность доз свыше 10 мкг [55]. При этом в некоторых работах гистопатологические изменения в ретинальных структурах были обнаружены даже при дозе в 1 мкг [56]. Однако дозы, вводимые в витреальную полость людям без получения выраженной токсичности, составляли, по данным исследований, от 20 до 100 мкг [52–54]. Системное применение Амф-Б-д не имеет большого смысла из-за его слабого проникновения даже через поврежденный гематоэнцефалический барьер [50, 57] с достигаемой концентрацией около 16 мкг/мл. При этом Амф-Б-лс имеет несколько большую биодоступность с достигаемой концентрацией около 47 мкг/мл [58].

С точки зрения химической структуры наименьшей дозозависимой токсичностью обладает Амф-Б-лс, за ним следуют Амф-Б-лд и Амф-Б-д [59]. Однако Амф-Б-д имеет самый низкий период полувыведения в классе. После интравитреальной инъекции в здоровом кроличьем глазу период полувыведения составляет 7–15 дней, а в авитреальном глазу — всего около двух дней [62].

При аспергиллезном или фузариозном поражении IDSA рекомендуют системное и интравитреальное применение Вориконазола, который обладает наиболее выраженной способностью к ингибированию деметилирования 14 α -стерола, опосредованного цитохромом Р-450 чувствительных грибов [49]. В отличие от Флуконазола, большая часть экспериментальных исследований, направленных на оценку эффективности и токсичности Вориконазола, проводилась на людях, что дает, несомненно, более достоверные результаты. Интерес к Вориконазолу возрос в мире после многократных вспышек фузариозного кератита у носителей контактных линз в 2004–2005 годах.

Системное применение Вориконазола оправдывает себя, т. к. его концентрация в витреальной полости приближена к 40 % от плазменной концентрации и составляет в среднем около 80 мкг/мл [47]. В свою очередь, интравитреальное введение Вориконазола набирает популярность вследствие высокой биодоступности и относительно низкой токсичности. Считается, что дозы до 250 мкг/мл не оказывают токсического повреждения в отношении клеток пигментного эпителия сетчатки *in vitro* [63]. Однако в результате исследований, проведенных на лабораторных животных, были выявлены очаговые некротические повреждения наружных слоев сетчатки при концентрации Вориконазола в витреальной полости свыше 50 мкг/мл, что обосновало необходимость снижения пороговой концентрации до 25 мкг/мл.

Из этого расчета и была определена рекомендованная доза Вориконазола, равная 100 мкг, которая при введении в витреальную полость в объеме, равном примерно 4 мл, составит рекомендованные 25 мкг/мл [64].

При всех достоинствах Вориконазола, особенно в отношении высокой эффективности против плесневых грибов, у него имеется недостаток, связанный с коротким периодом полувыведения, который у лабораторных животных составляет 2,5 часа, что обосновывает увеличение кратности интравитреальных инъекций у пациентов с аспергиллезным и фузариозным поражением [65].

Одними из относительно современных перспективных фунгицидных препаратов являются Позаконазол и Луликоназол, ингибирующие фермент ланостерол 14 α -деметилазу (CYP51), который катализирует важный этап биосинтеза эргостерола, основного компонента цитоплазматической мембраны грибов. Вследствие этого данные препараты отличаются широким спектром противогрибкового действия: активны против возбудителей дрожжевых и плесневых микозов, включая штаммы, резистентные к другим противогрибковым препаратам, в частности к Вориконазолу. Немногочисленные публикации говорят о клинической эффективности системного применения Позаконазола по 200 мг 4 раза в день в сочетании с витректомией при лечении фузариозного эндофтальмита [66].

В свою очередь, Луликоназол показывает прекрасную биодоступность и низкую минимальную ингибирующую концентрацию *in vitro* в отношении *Fusarium spp.* в сравнении с Позаконазолом и другими антифунгальными препаратами [67]. Однако данные о клинической эффективности данных препаратов оказались неубедительными.

Из препаратов, обладающих преимущественной активностью против дрожжевых грибов, стафилококков и стрептококков и ряда других грибковых возбудителей, следует рассмотреть синтетическое противогрибковое средство с фунгицидным или фунгистатическим действием — Кетоконазол, относящийся к группе производных имидазолдиоксолана. Механизм его действия заключается в угнетении биосинтеза эргостерола и изменении липидного состава мембраны грибов. По данным многочисленных исследований на лабораторных животных, безопасная доза для интравитреального введения Кетоконазола варьирует в районе 500 мкг. Особенность данного препарата состоит в том, что небольшое превышение дозировки на 0,1–0,2 мг способно привести к необратимой дегенерации колбочек [68].

Отдельной группой противогрибковых веществ являются препараты, препятствующие синтезу глюканов клеточной стенки через неконкурентное ингибирование фермента 1,3- β -глюкан-синтазы, которые называют противогрибковыми пенициллинами [69]. Такие препараты, как Микафунгин, Каспофунгин и Анидулафунгин, прекрасно проявляют себя при системном использовании в отношении дрожжевых грибов, однако крайне плохо

| Drug | Class of antifungal | Mechanism of action | Route of administration | Systemic dose | Ocular penetration on systemic administration | Intravitreal dose | Extent of activity | Major drawbacks | Major side effects | Ref. |
|----------------|---------------------|--|-------------------------|---|---|-------------------|--|---|---|------------|
| Amphotericin B | Polyene | Changes the permeability of the cell membrane by sterol binding | Intravenous | 0.5–1.0 mg/kg | Poor | 5–10 µg/0.1 ml | Broad-spectrum, drug of choice for severe invasive fungal infection | Renal toxicity | Renal damage | [19,31] |
| Ketoconazole | Imidazole | Inhibits ergosterol synthesis causing an increase in fungal cell membrane permeability | Oral | 200–800 mg/day; 6–12 h | Poor | Not available | Active against <i>Candida</i> and <i>Fusarium</i> | Limited activity against <i>Aspergillus</i> , liver toxicity | Liver toxicity and drug interactions | [16] |
| Fluconazole | Triazole | Inhibits ergosterol synthesis causing an increase in fungal cell membrane permeability | Oral | 200–400 mg/day in one dose | Excellent | Not available | Active against <i>Aspergillus</i> | Not effective against <i>C. glabrata</i> and <i>C. krusei</i> | Gastro-intestinal side effects | [19,31,55] |
| Itraconazole | Triazole | Inhibits ergosterol synthesis causing an increase in fungal cell membrane permeability | Oral | 200–400 mg/day in two divided doses | Poor | Not available | Active against <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i> and <i>Aspergillus</i> | Poor ocular penetration | Hepatic toxicity and gastro-intestinal disturbances | [19,30] |
| Voriconazole | Triazole | Inhibits ergosterol synthesis causing an increase in fungal cell membrane permeability | Intravenous/Oral | Intravenous = 6 mg/kg every 12 h for two doses, then a maintenance dose of 4 mg/kg intravenously every 12 h Oral = 200 mg every 12 h | Excellent | 100 µg/0.1 ml | Broad spectrum including fluconazole-resistant <i>Candida glabrata</i> and <i>Candida krusei</i> | | Hepatotoxicity and transient visual disturbances | [31,38] |

Рис. 4. Схема использования фунгицидных препаратов [72]

Fig. 4. Scheme of use of fungicides [72]

проникают через гематоэнцефалический барьер, выдавая концентрации в витреальной полости не более 0,35 мкг/мл [70]. Тем не менее исследования, посвященные токсическому воздействию Микофунгина, показали безопасную дозу для интравитреального введения, равную всего 15 мкг [71].

Наиболее систематизированную схему применения современных фунгицидных препаратов представляет J. Chhablani (рис. 4) [72], в которой указаны класс препарата, механизм его действия, путь доставки, режимы дозирования, уровень проницаемости через гематоэнцефалический барьер, дозы для интравитреального введения и побочные эффекты со стороны внутренних органов и систем, которые, возможно, будут полезны при подборе эффективной терапии в лечении грибковых поражений.

Таким образом, подводя итог рассмотрения грибковых ЭФ как отдельной нозологической единицы, можно отметить следующее: грибковый ЭФ так же, как и бактериальный, является угрожающей патологией, способной привести не только к потере глаза как органа, но в некоторых случаях и к гибели пациента. Грибковый эндофтальмит можно отнести к болезни с «маской» в некоторых его проявлениях, так как он зачастую может имитировать бактериальное воспаление или атипичную

реакцию сосудистой оболочки после хирургического вмешательства. Вопросы диагностики, а тем более дифференциальной диагностики, развиты крайне слабо — от рутинного бактериологического исследования до высокоспецифичных ИФА или ПЦР. При этом в большинстве клиник, даже в крупных городах, в силу редкости патологии механизмы взаимодействия между службами (отправка материала) не отработаны должным образом. Для практикующего хирурга, не занимающегося инфекционными заболеваниями глаза, а тем более воспалительной ретинологией, правильно поставить диагноз крайне затруднительно, что, к сожалению, очень часто направляет врача по ложному пути диагностики и лечения. А заболевание это является гораздо более тяжелым в плане лечения и прогноза по сравнению с бактериальными эндофтальмитами. Кроме того, современные фунгицидные препараты, к сожалению, не имеют разрешительных документов для их активного изучения и применения в офтальмологической клинике. Эти факторы могут значительно сдерживать научно-клинический прогресс в лечении этого грозного и зачастую трагического заболевания.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Казайкин В.Н. — научное редактирование;
Пономарев В.О. — написание текста.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Недзвецкая О.В. Инфекционный эндофтальмит (внутриглазная раневая инфекция). *Медицина неотложных состояний*. 2010;31(6):34–37. [Nedzveckaja O.V. Infectious endophthalmitis (intraocular wound infection). *Emergency medicine = Medicina neolozhnyh sostojanij*. 2010;(31)6:34–37 (In Russ.)].
- Белый Ю.А., Терещенко А.В., Юдина Н.Н. Экспериментальное обоснование безопасных концентраций электролизатного раствора гипохлорида натрия для интраокулярного введения. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2004;4:191–195. [Belyj Yu.A., Tereshchenko A.V., Yudina N.N. Experimental justification of safe concentrations of sodium hypochloride electrolytic solution for intraocular administration. *Bulletin of Orenburg state University = Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2004;4:191–195 (In Russ.)].
- Южаков А.М., Гундорова Р.А., Нероев В.В., Степанов А.В. *Внутриглазная раневая инфекция: Руководство для врачей*. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2007:83. [Juzhakov A.M., Gundorova R.A., Neroev V.V., Stepanov A.V. *Intraocular wound infection: A guide for doctors*. Moscow: Medical information Agency; 2007:83 (In Russ.)].
- Barry P., Cordoves L., Gardner S. *ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endophthalmitis Following Cataract Surgery*. Co Dublin: Temple House, Temple Road, Blackrock. 2013:1–22.
- Durand M.L. The post — Endophthalmitis Vitrectomy Study era. *Arch. Ophthalmol*. 2002;120(2):233–234.
- Flinn H.W. Jr., Batra N.R. Endophthalmitis in Clinical Practice. *Springer*. 2017:1–18.
- Durand M.L. Bacterial and Fungal Endophthalmitis. *Clin. Microbiol. Rev*. 2017;30(3):597–613. DOI: 10.1128/CMR.00113-16
- Fazakas A. Summarizing report on the personal ophthalmological examinations of the fungi. *Ophthalmologica*. 1953;126(2):91–109.
- Hammeke J.C., Ellis P.P. Mycotic flora of the conjunctiva. *Am. J. Ophthalmol*. 1960;49:1174–1178. DOI: 10.1016/0002-9394(60)91632-9
- Ainley R., Smith B. Fungal flora of the conjunctival sac in healthy and diseased eyes. *Br. J. Ophthalmol*. 1965;49(10):505–515. DOI: 10.1136/bjo.49.10.505
- Ando N., Takatori K. Fungal flora of the conjunctival sac. *Am. J. Ophthalmol*. 1982;94(1):67–74. DOI: 10.1016/0002-9394(82)90193-3
- Toth J., Bausz M., Imre L. Unilateral Malassezia furfur blepharitis after perforating keratoplasty. *Br. J. Ophthalmol*. 1996;80(5):488. DOI: 10.1136/bjo.80.5.488
- Pine L., Shearin W.A., Gonzales C.A. Mycotic flora of the lacrimal duct. *Am. J. Ophthalmol*. 1961;52:619–625.
- Muccioli C., Belfort R. Jr., Neves R., Limbal and choroidal Cryptococcus infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Ophthalmol*. 1995;120(4):539–540. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)72677-7
- Jani B.R., Rinaldi M.G., Reinhart W.J. An unusual case of fungal keratitis: Metarrhizium anisopliae. *Cornea*. 2001;20(7):765–768. DOI: 10.1097/00003226-200110000-00020
- Hemady R., Sainz de la Maza M., Raizman M.B., Six cases of scleritis associated with systemic infection. *Am. J. Ophthalmol*. 1992;114(1):55–62. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)77413-6
- Sinskey R.M., Anderson W.B. Miliary blastomycosis with metastatic spread to posterior uvea of both eyes. *AMA Arch. Ophthalmol*. 1955;54(4):602–604.
- Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Окунева М.В. Грибковый эндофтальмит. *Офтальмохирургия*. 2019;2:70–75. [Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Okuneva M.V. Fungal endophthalmitis. *Ophthalmosurgery = Oftalmohirurgija*. 2019;2:70–75 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/0235-4160-2019-2-70-75
- McLaughlin D.J., Spatafora J.W. (eds). *The Mycota 7. Systematics and Evolution part A*. Springer, Heidelberg. 2014.
- Tedersoo L., Sanchez-Ramirez S., Koljalg U. High-level classification of the Fungi and a tool for evolutionary ecological analyses. *Fungal Diversity*. 2018;90:135–159. DOI: 10.1007/s13225-018-0401-0
- Baron S. *Medical Microbiology 4th Edition*. Univ. of Texas Medical Branch. 1996:1273.
- Essman T.F., Flynn H.W. Jr., Smiddy W.E., Treatment outcomes in a 10-year study of endogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmic Surg. Lasers*. 1997;28(3):185–194.
- Сомов Е.Е. *Клиническая офтальмология*. М.: МЕДпресс-информ, 2008:392. [Somov E.E. *Clinical ophthalmology*. Moscow: MEDpress-inform, 2008:392 (In Russ.)].
- Sridhar J., Flynn H., Jr., Kuriyan A. Endogenous fungal endophthalmitis: risk factors, clinical features, and treatment outcomes in mold and yeast infections. *J. Ophthalmic Inflamm. Infect*. 2013;3(1):60. DOI: 10.1186/1869-5760-3-60
- Rao N.A., Hidayat A.A. Endogenous mycotic endophthalmitis: variations in clinical and histopathologic changes in candidiasis compared with aspergillosis. *Am. J. Ophthalmol*. 2001;3(2):244–251. DOI: 10.1016/s0002-9394(01)00968-0
- Schiedler V., Scott I.U., Flynn H.W. Jr. Culture-proven endogenous endophthalmitis: clinical features and visual acuity outcomes. *Am. J. Ophthalmol*. 2004;3(4):725–731. DOI: 10.1016/j.ajo.2003.11.013
- Klotz S.A., Penn C.C., Negvesky G.J., Fungal and parasitic infections of the eye. *Clin. Microbiol. Rev*. 2000;13(4):662–685. DOI: 10.1128/cmr.13.4.662-685.2000
- Rao N.A., Hidayat A. A. Comparative clinicopathologic study of endogenous mycotic endophthalmitis: variations in clinical and histopathologic changes in candidiasis compared to aspergillosis. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc*. 2000;98:183–193. Discussion 193–194.
- Lundquist O., Osterlin S. Glucose concentration in the vitreous of nondiabetic and diabetic human eyes. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 1994;32(2):71–74. DOI: 10.1007/BF00171666
- Kato H., Yoshimura Y., Suido Y. Prevalence of, and risk factors for, hematogenous fungal endophthalmitis in patients with Candida bloodstream infection. *Infection*. 2018;46(5):635–640. DOI: 10.1007/s15010-018-1163-z
- Lei B., Jiang R., Gu R. Endogenous Fungal Endophthalmitis Associated with Genitourinary Procedures. *Ocul. Immunol. Inflamm*. 2019;27(5):747–755. DOI: 10.1080/09273948.2018.1465100
- Kloess P.M., Stulting R.D., Waring G.O. 3rd. Bacterial and fungal endophthalmitis after penetrating keratoplasty. *Am. J. Ophthalmol*. 1993;115(3):309–316. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)73580-9
- Solomon R., Donnenfeld E.D., Azar D.T. Infectious keratitis after laser in situ keratomileusis: results of an ASCRS survey // *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2003; 29(10): 2001–2006. DOI: 10.1016/s0886-3350(03)00512-1
- Sridhar M.S., Garg P., Bansal A.K. Fungal keratitis after laser in situ keratomileusis. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2000;26(4):613–615. DOI: 10.1016/s0886-3350(99)00459-9
- Gupta A., Srinivasan R., Kaliaperumal S., Post-traumatic fungal endophthalmitis — a prospective study. *Eye (Lond)*. 2008;22(1):13–17. DOI: 10.1038/sj.eye.6702463
- Naumann G., Green W.R., Zimmerman L.E. Mycotic keratitis. A histopathologic study of 73 cases. *Am. J. Ophthalmol*. 1967;64(4):668–682.
- Chang S.W., Tsai M.W., Hu F.R. Deep Alternaria keratomycosis with intraocular extension. *Am. J. Ophthalmol*. 1994;117(4):544–545. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)70025-x
- Smith T.C., Benefield R.J., Kim J.H. Risk of Fungal Endophthalmitis Associated with Cataract Surgery: A Mini-Review. *Mycopathologia*. 2015;180(5–6):291–297. DOI: 10.1007/s11046-015-9932-z
- Mikosz C.A., Smith R.M., Kim M. Fungal endophthalmitis associated with compounded products. *Emerg. Infect. Dis*. 2014;20(2):248–256. DOI: 10.3201/eid2002.131257
- Strausbaugh L.J., Sewell D.L., Ward T.T. High frequency of yeast carriage on hands of hospital personnel. *J. Clin. Microbiol*. 1994;32:2299–2300.
- AlHadlaq A., AlMalki S., AlShahwana S. Late onset endophthalmitis associated with unexposed glaucoma valved drainage device. *Saudi J. Ophthalmol*. 2016;30(2):125–127. DOI: 10.1016/j.sjopt.2015.12.005
- Palioura S., Relhan N., Leung E. Delayed-onset Candida parapsilosis cornea tunnel infection and endophthalmitis after cataract surgery: Histopathology and clinical course. *Am. J. Ophthalmol. Case. Rep*. 2018;11:109–114. DOI: 10.1016/j.ajoc.2018.06.011
- Бхавсар А.Р. *Витреоретинальная хирургия*. М.: Логосфера; 2013:259–264. [Bhavsar A.R. *Vitreoretinal'naja hirurgija*. Moscow: Logosfera; 2013:259–264 (In Russ.)].
- Малюгин Б.Э., Шпак А.А., Морозова Т.А. *Фармакологическое сопровождение современной хирургии катаракты*. М.: Офтальмология; 2010:14–15. [Maljugin B.E., Shpak A.A., Morozova T.A. *Pharmacological support of modern cataract surgery*. Moscow: Ophthalmology; 2010:14–15 (In Russ.)].
- Barry P., Cordoves L., Gardner S. *ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endophthalmitis Following Cataract Surgery*. Co Dublin: Temple House, Temple Road, Blackrock. 2013:1–22.
- Новицкая И.В., Сомова В.В. К вопросу выявления грибковой инфекции глаз. *Успехи медицинской микологии*. 2005;14:156–159. [Novickaja I.V., Somova V.V. On the issue of detecting fungal eye infection. *Advances in medical Mycology = Uspehi medicinskoj mikologii*. 2005;14:156–159 (In Russ.)].
- Breit S.M., Hariprasad S.M., Mieler W.F. Management of endogenous fungal endophthalmitis with voriconazole and caspofungin. *Am. J. Ophthalmol*. 2005;139(1):135–140. DOI: 10.1016/j.ajo.2004.08.077
- Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect Dis*. 2009;48:503–535. DOI: 10.1086/596757
- Walsh T.J., Anaissie E.J., Denning D.W. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis*. 2008;46:327–360. DOI: 10.1086/525258
- O'Day D.M., Head W.S., Robinson R.D. Intraocular penetration of systemically administered antifungal agents. *Curr. Eye Res*. 1985;4(2):131–134. DOI: 10.3109/02713688508999978
- Louie A., Liu W., Miller D.A. Efficacies of high-dose fluconazole plus amphotericin B and high-dose fluconazole plus 5-fluorocytosine versus amphotericin B, fluconazole, and 5-fluorocytosine monotherapies in treatment of experimental endocarditis, endophthalmitis, and pyelonephritis due to Candida albicans. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1999;43(12):2831–2840.
- Naidoff M.A., Green W.R. Endogenous Aspergillus endophthalmitis occurring after kidney transplant. *Am. J. Ophthalmol*. 1975;79(3):502–509. DOI: 10.1016/0002-9394(75)90628-5
- Roney P., Barr C., Chun C. Endogenous Aspergillus endophthalmitis. *Rev. Infect. Dis*. 1986;8(6):955–958. DOI: 10.1093/cid/8.6.955
- Weishaar P.D., Flynn H.W., Jr., Murray T.G. Endogenous Aspergillus endophthalmitis: clinical features and treatment outcomes. *Ophthalmology*. 1998;105(1):57–65. DOI: 10.1016/s0161-6420(98)71225-3
- Axelrod A.J., Peyman G.A., Apple D.J. Toxicity of intravitreal injection of amphotericin B. *Am. J. Ophthalmol*. 1973;76(4):578–583. DOI: 10.1016/0002-9394(73)90753-8
- Souri E.N., Green W.R. Intravitreal amphotericin B toxicity. *Am. J. Ophthalmol*. 1974;78(1):77–81. DOI: 10.1016/0002-9394(74)90012-9
- Green W.R., Bennett J.E., Goos R.D. Ocular penetration of amphotericin B: a report of laboratory studies and a case report of postsurgical Cephalospor-

- rium endophthalmitis. *Arch. Ophthalmol.* 1965;73:769–775. DOI: 10.1001/archophth.1965.00970030771004
58. Goldblum D., Rohrer K., Frueh B.E. Ocular distribution of intravenously administered lipid formulations of amphotericin B in a rabbit model. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002;46(12):3719–3723. DOI: 10.1128/AAC.46.12.3719-3723.2002
59. Cannon J.P., Fiscella R., Pattharachayakul S. Comparative toxicity and concentrations of intravitreal amphotericin B formulations in a rabbit model. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003;44(5):2012–2017. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.02-1020>
60. O'Day D.M., Foulds G., Williams T.E., Ocular uptake of fluconazole following oral administration. *Arch. Ophthalmol.* 1990;108(7):1006–1008. DOI: 10.1001/archophth.1990.01070090108050
61. Schulman J.A., Peyman G., Fiscella R. Toxicity of intravitreal injection of fluconazole in the rabbit. *Can. J. Ophthalmol.* 1987;22(6):304–306.
62. Wingard L.B., Jr., Zuravleff J.J., Doft B.H. Intraocular distribution of intravitreal administered amphotericin B in normal and vitrectomized eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1989;30:2184–2189.
63. Kernt M., Neubauer A.S., De Kaspar H.M. Intravitreal voriconazole: in vitro safety-profile for fungal endophthalmitis. *Retina.* 2009;29(3):362–370. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31818d4b9b
64. Gao H., Pennesi M.E., Shah K. Intravitreal voriconazole: an electroretinographic and histopathologic study. *Arch. Ophthalmol.* 2004;122(11):1687–1692. DOI: 10.1001/archophth.122.11.1687
65. Shen Y.C., Wang M.Y., Wang C.Y. Clearance of intravitreal voriconazole. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007;48(5):2238–2241. DOI: 10.1167/iovs.06-1362
66. Sponsel W.E., Graybill J.R., Nevarez H.L. Ocular and systemic posaconazole (SCH-56592) treatment of invasive *Fusarium solani* keratitis and endophthalmitis. *Br. J. Ophthalmol.* 2002;86(7):829–830. DOI: 10.1136/bjo.86.7.829-a
67. Gharaghani M., Hivary S., Taghipour S. Luliconazole, a highly effective imidazole, against *Fusarium* species complexes. *Med. Microbiol. Immunol.* 2020. [Epub ahead of print].
68. Yoshizumi M.O., Banihashemi A.R. Experimental intravitreal ketoconazole in DMSO. *Retina.* 1988;8(3):210–215. DOI: 10.1097/00006982-198808030-00012
69. Morris M.I., Villmann M. Echinocandins in the management of invasive fungal infections, part 1. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2006;63(18):1693–1703. DOI: 10.2146/ajhp050464.p1
70. Groll A.H., Gullick B.M., Petraitiene R. Compartmental pharmacokinetics of the antifungal echinocandin caspofungin (MK-0991) in rabbits. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001;45(2):596–600. DOI: 10.1128/AAC.45.2.596-600.2001
71. Harrison J.M., Glickman R.D., Ballentine C. Retinal function assessed by ERG before and after induction of ocular aspergillosis and treatment by the anti-fungal, micafungin, in rabbits. *Doc. Ophthalmol.* 2005;110(1):37–55. DOI: 10.1007/s10633-005-7342-0
72. Chhablani J. Fungal endophthalmitis. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 2011;9(12):1191–1201. DOI: 10.1586/eri.11.139

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»
Казайкин Виктор Николаевич
доктор медицинских наук, врач-офтальмохирург, заведующий витреоретинальным отделением
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»
Пономарев Вячеслав Олегович
кандидат медицинских наук, врач-офтальмохирург, заведующий диагностическим отделением
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterinburg Center IRTC “Eye Microsurgery”
Kazaykin Viktor N.
MD, eye surgeon, Head of Vitreoretinal Department
Academician Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation

Ekaterinburg Center IRTC “Eye Microsurgery”
Ponomarev Vyacheslav O.
PhD, eye surgeon, Head of Diagnostic Department
Academician Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation

БЕРЕЖНО ЗАЩИТИМ ТО, ЧТО ДАЛА ПРИРОДА



Информация для медицинских и фармацевтических работников

АО «АКРИХИН», 142450, Московская область, Ногинский район, Старая Купавна, улица Кирова, дом 29
Тел.: +7 (495) 702-95-06, факс: +7 (495) 702-95-03, e-mail: info@akrihin.ru



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ