

НОВОКУЗНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ИНСТИТУТ  
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ –ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО  
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО  
УЧРЕЖДЕНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**ПОПОВА АННА СЕРГЕЕВНА**

**ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИЯ КАТАРАКТЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ  
РОПИВАКАИНА ГИДРОХЛОРИДА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-  
КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

3.1.5. –Офтальмология (Медицинские науки)

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель-  
доктор медицинских наук, профессор  
Александр Леонидович Онищенко  
Научный консультант:  
доктор медицинских наук, доцент  
Марина Ивановна Савельева

Москва -2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.....	5
Глава 1. ПРОБЛЕМА БОЛИ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ. МЕТОДЫ АНЕСТЕЗИИ И АНЕСТЕТИКИ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ КАТАРАКТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1 Проблема боли в медицине и офтальмологии. Патогенез боли.....	14
1.2 Методы анестезии, применяемые в офтальмологии.....	20
1.3 Анестетики, применяемые в офтальмохирургии.....	30
1.4 Проблема послеоперационного воспаления в офтальмохирургии..	34
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	37
2.1 Объект и материал исследования.....	37
2.2 Дизайн исследования.....	37
2.3 Вещества, применяемые в исследовании.....	41
2.4 Экспериментальная часть.....	41
2.5 Клиническая часть.....	44
2.5 Методы статистического анализа. Описательная статистика и сравнение групп.....	50
Глава 3. ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ИНТРАОКУЛЯРНОГО ВВЕДЕНИЯ РАСТВОРОВ ЛИДОКАИНА ГИДРОХЛОРИДА И РОПИВАКАИНА ГИДРОХЛОРИДА НА ВНУТРИГЛАЗНЫЕ СТРУКТУРЫ КРОЛИКОВ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ).....	52
3.1 Изучение влияния 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида и 1% раствора лидокаина гидрохлорида на структуры глазного яблока при внутрикамерном введении у кроликов.....	52
3.2 Изучение влияния 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида на структуры глазного яблока при внутрикамерном и интравитреальном введении у кроликов.....	57

Глава 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНЕСТЕТИКОВ ПРИ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ КАТАРАКТЫ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ).....	67
4.1 Изучение частоты и интенсивности болевого синдрома в ходе операции факоэмульсификации катаракты с использованием субтеноновой анестезии 0,75% раствором ропивакаина гидрохлорида и субтеноновой анестезии 2% раствором лидокаина гидрохлорида.....	67
4.2 Изучение частоты и интенсивности болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде после факоэмульсификации катаракты с применением субтеноновой анестезии 0,75% раствором ропивакаина гидрохлорида и субтеноновой анестезией 2% раствором лидокаина гидрохлорида.....	71
4.3 Сравнительный анализ эффективности субтеноновой анестезии 0,75% раствором ропивакаина гидрохлорида, субтеноновой анестезии 2% раствором лидокаина гидрохлорида и эпibuльбарной анестезии 0,5% раствором проксиметакаина гидрохлорида при ФЭК.....	76
Глава 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПОСЛЕ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ КАТАРАКТЫ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ).....	81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	97
ВЫВОДЫ.....	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	108

**СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

- ARR – скорректированный абсолютный риск
- IgG – иммуноглобулин G
- GCP – надлежащая клиническая практика
- GLP – надлежащая лабораторная практика
- RR – скорректированный относительный риск
- АД – артериальное давление
- АГ – артериальная гипертензия
- Альфа-2 – макроглобулин – $\alpha_2$ -МГ
- ВАШ – визуально-аналоговая шкала
- ВГД – внутриглазное давление
- ВМД – возрастная макулярная дегенерация
- ДИ – доверительный интервал
- ИОЛ – интраокулярная линза
- НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
- ОШ – отношения шансов
- ПЗО – передне-задняя ось глаза
- ПЭС – псевдоэксфолиативный синдром
- СД – сахарный диабет
- ФЭК – факоэмульсификация катаракты
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ЦРШ – цифровая рейтинговая шкала
- ЦТР – центральная толщина роговицы
- ЩЛ – щелевая лампа

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Катаракта – распространенное заболевание глаз в пожилом и старческом возрасте, которое поражает каждого шестого человека старше 40 лет [Brian G., 2001; Мошетьова Л.К., Егоров Е.А., 2018]. В настоящее время «золотым стандартом» хирургии катаракты является факоэмульсификация катаракты (ФЭК) с имплантацией заднекамерной интраокулярной линзы (ИОЛ) [Трубилин В.Н., 2016; Иошин И.Э., 2017].

При ФЭК офтальмохирурги применяют различные методы анестезии: от ретробульбарной блокады до субтеноновой анестезии [Першин К.Б., 2007; Иошин И.Э., 2012.]. При ФЭК должна выполняться анестезия, которая не имеет серьезных осложнений. Известно, что ретробульбарная анестезия может осложняться ретробульбарной гематомой, парезом экстраокулярных мышц и даже перфорацией глазного яблока [FeibelR., 1993]. При субтеноновой анестезии не блокируются нервы, иннервирующие радужку и цилиарное тело [Гильманшин Т.Р., 2016; Марова Н.Г., 2018]. Таких осложнений лишена внутрикамерная анестезия, имеющая высокую эффективность [Малюгин Б.Э., 2014].

В современных условиях ФЭК нередко выполняется амбулаторно, поэтому необходим анестетик, который будет действовать длительно в послеоперационном периоде. К таким анестетикам относят раствор ропивакаина гидрохлорида, который применяют в неврологии, общей хирургии и оториноларингологии [Бородулин В.Г., 2012; Сгибнев А.В., 2017; Шолин И.Ю., 2018].

В настоящее время частота эксудативных реакций после экстракции катаракты снизилась с внедрением микроинвазивных технологий, но остается важной проблемой при факохирургии, выполняемой с рефракционной целью или при закрытоугольной глаукоме [Леванова О.Г., 2010; Чекина А.Ю. с соавт., 2014]. Известно, что на течение послеоперационного периода влияет не только травматичность операции, но и метод анестезии и используемый анестетик [Овечкин А.М., 2008].

### Степень разработанности проблемы

Анестезии при внутриглазных операциях, в том числе и при ФЭК, посвящены ряд исследований российских и зарубежных авторов [Тахчиди Х.П., Сахнов В.В., 2007; Терещенко Ю.А., Уткин С.И., 2011; ChistiK, VarvinskiA, 2005]. В качестве анестетиков при ФЭК часто применяются растворы лидокаина или бупивакаина внутрикамерно и при субтеноновой анестезии [Першин К.Б., 2007; Иошин И.Э., 2012.]. Известен кардиотоксический эффект растворов бупивакаина и лидокаина, особенно частый в гериатрической практике [Басенко И.Л., 2010]. Частота тяжелой системной токсичности раствора лидокаина (судороги с остановкой сердца или без нее) составляет 1:2000 периферических нервных блоков [KlausD. Torp, 2020]. Наиболее безопасным и высокоэффективным лекарственным средством, обладающим свойствами анестетика и анальгетика, является ропивакаин гидрохлорид, раствор которого предпочтительно использовать у пациентов пожилого и старческого возраста [MagalhaesE, 2004].

В офтальмологии имеется опыт применения 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида при хирургии глаукомы, отслойки сетчатки и при косоглазии [Прокопьев М.А. и соавт., 2011; Бачинин Е.А. и соавт., 2017]. В данных исследованиях использование ропивакаина, помимо обеспечения выраженного анальгетического эффекта, привело к уменьшению потребности в опиоидных анальгетиках и снижению частоты системных осложнений. Но авторы применяли раствор ропивакаина гидрохлорида при ретробульбарной анестезии, которая имеет ряд серьезных осложнений – до полной слепоты при случайном повреждении зрительного нерва [BrodR, 1989; FeibelR., 1993; WittpennJ, 1986].

Анализ литературы по данной проблеме выявил недостаточную разработанность четких показаний к применению различных анестетиков и методов анестезии при ФЭК в конкретных клинических ситуациях, в том числе при осложненных случаях (миоз, задняя круговая синехия, с применением ирис-ретракторов и др.). В частности, в литературе отсутствуют исследования, посвященные эффективности и безопасности применения раствора ропивакаина

гидрохлорида при субтеноновой анестезии, не изучена его безопасность для заднего эпителия роговицы, увеального тракта и сетчатки при внутрикамерном введении. Это и обусловило целесообразность изучения безопасности 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида для структур глазного яблока в эксперименте и эффективности его применения в клинической практике.

### **Цель исследования**

Повысить эффективность факоемульсификации катаракты с применением 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида.

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

1. Изучить в эксперименте влияние внутрикамерного и интравитреального введения ропивакаина гидрохлорида (0,75% раствора) на задний эпителий роговицы, увеальный тракт и сетчатку кроликов.

2. Провести сравнительный анализ эффективности субтеноновой анестезии ропивакаином гидрохлоридом (0,75% раствором), субтеноновой анестезии лидокаином гидрохлоридом (2% раствором) и эпibuльбарной анестезии проксиметакаином гидрохлоридом (0,5% раствором) при факоемульсификации катаракты в клинической практике.

3. Оценить влияние пола, возраста, сопутствующих глазных и соматических заболеваний на интенсивность болевого синдрома у больных при факоемульсификации катаракты.

4. Изучить эффективность субтеноновой анестезии 0,75% раствором ропивакаина гидрохлорида при факоемульсификации катаракты в осложненных случаях (миоз, круговая задняя синехия, применение ирис-ретракторов).

5. Определить факторы высокого риска развития послеоперационного воспаления после факоемульсификации катаракты на основании анализа белкового состава слезной жидкости (альфа-2-макроглобулина ( $\alpha_2$ -МГ), IgG, альбумина и лактоферрина) и клинических данных (пол, возраст больных, стадия катаракты).

### **Научная новизна результатов исследования**

В экспериментальном исследовании установлена безопасность внутрикамерного и интравитреального введения ропивакаина гидрохлорида (0,75% раствора), который не вызывает повреждения структуры роговицы (в том числе потери эндотелиальных клеток), увеального тракта и сетчатки в эксперименте у кроликов.

Доказана более высокая эффективность субтеноновой анестезии ропивакаином гидрохлоридом (0,75% раствором) в сравнении с субтеноновой анестезией лидокаином гидрохлоридом (2% раствором) и эпibuльбарной анестезией проксиметакаином гидрохлоридом (0,5% раствором).

Применение ропивакаина гидрохлорида (0,75% раствора) равно, как и лидокаина гидрохлорида (2% раствора) при фактоэмульсификации катаракты нивелирует влияние пола, возраста больных, плотности ядра хрусталика, сопутствующих глазных и соматических заболеваний на интенсивность интраоперационного и послеоперационного болевого синдрома.

Установлены факторы риска развития внутриглазной воспалительной реакции после ФЭК (мужской пол, возраст старше 62 лет, зрелая катаракта и концентрация  $\alpha_2$ -МГ в слезе выше 1,03 г/л) и разработан способ прогнозирования послеоперационной эксудативной реакции с использованием клинико-иммунологических критериев.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Морфометрический анализ внутриглазных структур, проводимый на экспериментальных животных, позволяет оценить степень безопасности интраокулярного введения различных лекарственных препаратов, применяемых в офтальмологии. Так, доказанная с помощью морфологического изучения безопасность 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида на внутриглазные структуры кролика при интраокулярном введении позволяет применять его в качестве анестезирующего и обезболивающего средства в офтальмологии.

Разработанный и внедренный в практическое здравоохранение способ субтеноновой анестезии с использованием 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида повышает эффективность ФЭК, в том числе у пациентов с катарактой, осложненной миозом, задними синехиями, приращением зрачка, при применении ирис-ретракторов (глаукома, псевдоэксфолиативный синдром и др.) как наиболее эффективный метод анестезии при ФЭК, позволяющий безболезненно провести операцию с минимальной частотой эксудативных реакций, что способствует ранней зрительной реабилитации.

Разработанные клиничко-иммунологические критерии (пол, возраст больных, стадия развития катаракты, концентрация  $\alpha_2$ -МГ в слезной жидкости больных до операции) для прогнозирования послеоперационных эксудативных реакций после ФЭК позволяют улучшить функциональный исход операции.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. В эксперименте доказано, что внутрикамерное и интравитреальное введения ропивакаина гидрохлорида (0,75% раствора) равно, как и лидокаина гидрохлорида (1% раствора) и натрия хлорида (0,9% раствора), не вызывают токсического воздействия на эндотелий роговицы, ткани сосудистого тракта и сетчатки кролика при офтальмологическом (биомикроскопия, пахиметрия, эндотелиальная микроскопия роговицы, офтальмоскопия) ( $p > 0,05$ ) и морфологическом исследовании глаз ( $p > 0,05$ ), что подтверждает высокую безопасность применения данного препарата в офтальмологии.

2. Установлено, что субтеноновое введение ропивакаина гидрохлорида (0,75% раствора) является достоверно более эффективным методом анестезии в сравнении с субтеноновым введением лидокаина гидрохлорида (2% раствора) и эпibuльбарной анестезией проксиметакаином гидрохлоридом (0,5% раствором) при выполнении факоэмульсификации катаракты ( $p < 0,001$ ) и в течение первых суток после факоэмульсификации катаракты ( $p < 0,05$ ), в том числе, в осложненных случаях – при миозе, круговой задней синехии, применении ирис-ретракторов ( $p < 0,001$ ), что позволяет повысить качество оказания офтальмохирургической помощи.

3. Установлено, что при ФЭК с применением субтеноновой анестезии лидокаином гидрохлоридом (2% раствором) и эпibuльбарной анестезии проксиметакаином гидрохлоридом (0,5% раствором) послеоперационная воспалительная реакция выявлена в значительно большем числе случаев, чем при субтеноновой анестезии ропивакаином гидрохлоридом (0,75% раствором) ( $p < 0,05$ ). С помощью логистической регрессионной модели выявлены факторы риска послеоперационного воспаления (мужской пол, возраст старше 62 лет, зрелая катаракта и концентрация  $\alpha_2$ -МГ в слезе выше 1,03 г/л). При выявлении этих факторов риска рекомендуется перенести сроки выполнения операции ФЭК для проведения дополнительного обследования и лечения и в качестве метода анестезии использовать субтеноновую анестезию ропивакаином гидрохлоридом (0,75% раствором).

### **Апробация диссертационной работы**

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры офтальмологии и оториноларингологии им. профессора А.Н. Зими́на Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 11 июня 2021 года № 9 (Новокузнецк).

Основные положения диссертации доложены в виде научных докладов на конференции молодых ученых «Медицина XXI века» ФГБОУ ДПО Новокузнецкий ГИУВ - филиал РМАНПО МЗ РФ (г. Новокузнецк, 2017, 2018 г.); на заседании городского научно-практического общества офтальмологов (г. Новокузнецк, 2016, 2017, 2018 гг.); на заседании областного научно-практического общества офтальмологов (г. Кемерово, 2017, 2018 гг.); на конференции молодых ученых ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (г. Москва, 2018 г.), межрегиональной конференции офтальмологов «Сибирские горизонты» (Белокуриха, Алтайский край, 2019), форуме иммунологов России (г. Новосибирск, 2019).

## **Внедрение результатов диссертационной работы**

Результаты работы используются в учебном процессе на кафедре офтальмологии НГИУВ – филиале ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, в практической работе офтальмологов АО «НЗРМК имени Н.Е. Крюкова» (г. Новокузнецк), ООО ОЦ «Омикрон» (г. Новосибирск), в ООО «МФЦ-Кузбасс» (г. Новокузнецк). (Акты внедрения от 29.09.2018, от 25.09.2018, от 20.09.2018, 18.09.2018 соответственно).

## **Научные публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 10 работ, из них 3 в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных ВАК, а также получено 2 патента РФ на изобретение №2649534 от 03.04.2018 и №2675690 от 21.12.2018.

## **Личный вклад автора**

Автором обобщены и проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Автор проводила обследование больных с возрастной катарактой, послеоперационный осмотр пациентов, забор слезной жидкости у больных, а также анкетирование пациентов по визуально-аналоговой шкале для оценки боли. Самостоятельно выполнила экспериментальное исследование на кроликах. Автором лично осуществлена разработка плана (дизайна) исследования, проведены анализ, обобщение и статистическая обработка данных, подготовлены материалы к публикации и материал для практического внедрения.

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация «Факоэмульсификация катаракты с применением ропивакаина гидрохлорида (экспериментально-клиническое исследование)» соответствует Паспорту научной специальности 3.1.5. – Офтальмология. Медицинские науки и областям исследования: п. 1. «Разработка новых и усовершенствование известных методов обследования органа зрения и его

придатков, методов диагностики различных заболеваний», п. 6. «Разработка новых хирургических технологий, в том числе энергетической хирургии с использованием диатермического, ультразвукового, лазерного воздействия».

### **Материал, методология и методы исследования**

Методологической основой работы явилось последовательное применение методов научного познания в виде экспериментального и клинического этапов исследования, носящих преимущественно прикладной характер. Работа выполнена в дизайне проспективного открытого исследования с использованием экспериментальных, клинических, инструментальных и статистических методов. Дизайн экспериментального и клинического исследований согласуется с принципами надлежащей клинической (GCP) и лабораторной (GLP) практик. Проведение диссертационного исследования одобрено локальным этическим комитетом научных исследований НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России №76 от 16.11.2016 г.

Предметом исследования явилось повышение эффективности и безопасности проведения ФЭК при применении 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида.

Объектом экспериментального этапа исследования явились 34 кролика (68 глаз), а клинического этапа – 446 пациентов (446 глаз).

### **Достоверность и обоснованность результатов**

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется научной постановкой цели и задач исследования, достаточной выборкой для экспериментальной и клинической части (446 пациентов, 446 глаз), применением современных методов офтальмологической диагностики (биомикроскопия, пахиметрия эндотелиальная микроскопия роговицы, офтальмоскопия) и морфологическом исследовании глаз у лабораторных животных (кролики) с морфометрическим анализом на компьютерной программе BioVision 4 серии (Австрия), стандартных (визометрия, тонометрия,

периметрия, авторефрактометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, УЗИ глаз) и дополнительных методов офтальмологической диагностики (концентрация белков слезной жидкости) в сочетании с анкетированием по ВАШ, а также методов лечения, а именно, проведение ФЭК с имплантацией ИОЛ у пациентов с или без сопутствующей глазной патологии. Методы современной статистической обработки полученных результатов, включая логистический регрессионный анализ и математическое моделирование (статистика Вальда) для прогнозирования послеоперационных внутриглазных экссудативных реакций, позволяет судить о статистически значимых различиях в сравниваемых группах с применением различных анестетиков. Научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы и вытекают из поставленных задач.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста. Состоит из введения, глав «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», 3 глав результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 240 источников литературы. Из них 132 отечественных и 108 зарубежных источников.

## Глава 1

### **ПРОБЛЕМА БОЛИ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ. МЕТОДЫ АНЕСТЕЗИИ И АНЕСТЕТИКИ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ФЭК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Катаракта – одна из ведущих причин слабовидения и обратимой слепоты в мире [20, 34]. Поражает каждого шестого человека старше 40 лет и большую часть населения старше 80 лет [144,227]. По данным исследования RAAB (RapidAssessmentAvoidableBlindness), распространенность катаракты в России составляет 8,69% [15]. По данным ВОЗ, катаракта диагностируется у 42% населения, в Российской Федерации более чем у 1,7 млн человек. По данным зарубежных авторов, заболеваемость катарактой увеличивается и по прогнозам, к 2025 году катарактой будут страдать 40 млн человек [231]. В настоящее время «золотым стандартом» хирургии катаракты является ФЭК [3, 16, 48, 135, 184]с имплантацией заднекамерной ИОЛ [75, 77, 78, 79, 112]. Данная технология снижает травматичность оперативного пособия [16, 121, 129, 147], способствует быстрой социально-трудовой реабилитации пациентов [114, 130] и обеспечивает стабильную высокую остроту зрения [126, 131]. В мире ежегодно выполняется около 10 млн оперативных вмешательств по поводу катаракты [100, 126]. В Российской Федерации выполняется около 800 тысяч операций в год по поводу катаракты [74]. Важной проблемой этой распространенной операции остается оптимальный выбор способа анестезии и анестетика, которые бы обеспечили безболезненное и безопасное выполнение операции на всех ее этапах, особенно у больных пожилого и старческого возраста.

#### **1.1 Проблема боли в медицине и офтальмологии. Патогенез боли**

Боль–это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения[132, 178]. Это определение подразумевает, что

боль может возникать не только при повреждении какого-либо органа или ткани, но и без него. В последнем случае при возникновении чувства боли играют роль различные психические расстройства. По определению ВОЗ, боль— это неприятное сенсорное и эмоциональное ощущение, ассоциированное с повреждением тканей или описываемое как такое повреждение [28]. До настоящего времени боль является проблемой, имеющей не только медицинское, но и социально-экономическое значение [84, 154]. Основной жалобой пациентов при обращении к врачу является боль [73]. Она ухудшает эмоциональное состояние, приводит к депрессии и снижает качество жизни [101]. По данным EFIC, 20% населения страдают хронической болью [198]. У 19% больных хроническая боль существенно ухудшает качество жизни, 35% испытывают боль ежедневно, у 16% возникают суицидальные мысли, 40% не достигают адекватного контроля боли [143]. Боль – сложный психонейрофизиологический феномен. Нейрофизиологические механизмы боли включают участие периферических, сегментарных и супрасегментарных структур [17, 31, 37]. Болевые синдромы разделяют на соматогенные (ноцицептивные), нейрогенные (нейропатические) и психогенные [51, 119]. Восприятие и ответ на один и тот же болевой раздражитель у пациентов довольно субъективны, переменны и зависят от целого ряда факторов, таких как возраст, пол, социальное положение и т.д. [99, 237]. Но не всегда выявляется зависимость интенсивности боли от пола, хотя существует точка зрения, что у женщин болевой порог ниже [1, 107, 153]. Характер, интенсивность и длительность болевых ощущений зависят не только от самого повреждения, но и определяются неблагоприятными жизненными ситуациями, социальными и экономическими проблемами [132]. Получены данные о зависимости интенсивности болевого синдрома от температуры окружающей среды. Наблюдается более высокая интенсивность болевого синдрома в холодное время года [174]. Имеются указания на связь интенсивности боли с повышенным эстрогеновым фоном [146]. В.В. Логвиненко с соавторами выявил зависимость послеоперационного болевого синдрома от типа личности по опроснику

Айзенка. Согласно проведенным исследованиям, экстраверты более склонны к интенсивной послеоперационной боли, чем интраверты [70]. При изучении факторов, влияющих на формирование болевого синдрома в ревматологической практике, выявлено, что на формирование боли влияет не только поражение суставов, но и такие факторы как возраст, пол, этническая принадлежность, семейное положение, социально-экономический статус, длительность заболевания, индекс массы тела, психологические факторы, состояние ментального здоровья [139]. Механизмы влияния вышеперечисленных факторов на формирование боли активно изучаются [125]. Факторами, способствующими формированию атипичной лицевой боли, являются хронический эмоциональный стресс, депрессивные расстройства, злоупотребление анальгетиками и преморбидные особенности личности [111, 236]. При исследовании содержания в крови половых гормонов у пациентов с атипичной лицевой болью, выявлено повышенное содержание эстрогенов [200]. Немаловажным в восприятии боли является эмоциональный аспект [98]. Нередко боль сопровождается эмоциональным напряжением [24]. При исследовании соотношения между личностной тревожностью и степенью боли, наиболее выраженные болевые ощущения после операции наблюдались у пациентов с максимальным уровнем личностной тревожности в предоперационном периоде [199]. Тревога по поводу предстоящей боли повышает ноцицепцию, а тревога по любому другому поводу оказывает обратный эффект, уменьшающий боль [197]. Тревожность заключается в опережающем эмоциональном переживании ситуации с наиболее вероятным неблагоприятным исходом [39]. Выделяют реактивную и личностную тревожность. Реактивная тревожность связана с конкретной стрессовой ситуацией и отражает признаки активации вегетативной нервной системы, чувство волнения, опасения, напряжения. Личностная тревожность - способность человека воспринимать сложные ситуации как угрожающие и реагировать на них повышением реактивной тревожности [98]. Восприятие боли зависит от множества психологических и социальных факторов [24]. Страх и неуверенность в себе усиливают боль, гнев и ярость уменьшают восприятие

боли [86]. Депрессивные состояния приводят к усилению болевой чувствительности [140, 179, 195, 204]. Восприятие боли зависит от условий, при которых произошло воздействие болевого раздражителя, культуры человека и его жизненного опыта [66]. Формирование болевых реакций происходит под воздействием предыдущего болевого опыта [64]. По данным литературы, болевое возбуждение может возникать не только при раздражении ноцицептивных рецепторов, но и неноцицептивных [64]. Например, Renaer описывает болевые приступы у женщин с варикозной болезнью вен малого таза после нервного перенапряжения. Болевой синдром купируется без применения анальгетиков при нормализации эмоционального состояния [216, 217]. Имеются данные о связи боли с содержанием эндорфинов и энкефалинов в ткани мозга и цереброспинальной жидкости. Введение энкефалинов и эндорфинов приводит к анальгезии, а введение их антагониста налоксона приводит к развитию гипералгезии [179]. Серотонинергическая регуляция болевой чувствительности при стимуляции дорсального и большого ядер ствола головного мозга вызывает снижение болевой чувствительности, а выключение – гипералгезию [64].

Феномен боли включает в себя 4 компонента: ноцицепцию, боль – ответ на ноцицепцию, страдание и болевое поведение. Ноцицепция – сигнал о повреждении, возникает при раздражении ноцицепторов и передается в задний рог спинного мозга. Боль генерируется на уровне спинного и головного мозга. Страдание – негативная поведенческая реакция, генерирующаяся в головном мозге при воздействии психических факторов. Болевое поведение – следствие страдания от боли [164].

В клинике встречается 4 основных типа боли.

1. Транзиторная боль. Возникает при активации ноцицепторов без повреждения тканей.
2. Острая боль. Активация ноцицепторов в ответ на повреждение тканей. Актуальной является острая боль после травм и оперативных вмешательств [137,196].

3. Хроническая неонкологическая боль. Самостоятельное заболевание с первичным процессом в соматической сфере и вторичной дисфункцией в периферической и центральной нервной системе при участии личностно-патологических механизмов [137].

4. Хроническая онкологическая боль – продолжительное повреждение тканей в результате прогрессирования заболевания или проводимого лечения [101].

Существуют такие понятия как физиологическая боль и патологическая боль. Физиологическая боль – сигнал опасности и неблагополучия в организме, направленный на мобилизацию защитных процессов, восстановление поврежденной ткани и нормальной жизнедеятельности. Патологическая боль – это ощущение, формирующееся, когда сигнальная функция боли исчерпывается. Такая боль представляет опасность для организма, вызывая нарушение систем регуляции гомеостаза [132].

Соответственно двум видам чувствительности – молодой эпикритической и древней протопатической, выделяют два типа болевой чувствительности. Первичная, быстрая, эпикритическая боль, быстро осознается, к ней быстро возникает адаптация, и она продолжается не дольше, чем действие болевого стимула. Ноцицептивная информация передается с помощью быстропроводящих А-афферентов, проводится по спиноталамическому тракту и после переключения в вентролатеральных ядрах через вентролатеральный отдел таламуса достигает в основном соматосенсорной коры. Такая передача информации обеспечивает точность локализации боли, оценку длительности и интенсивности болевого стимула [62]. Вторичная, медленная, протопатическая боль не связана с конкретным болевым раздражителем, плохо локализуется, сохраняется длительное время, к ней практически не возникает адаптация [18]. Ноцицептивная информация передается по немиелинизированным медленным С-афферентам, далее – по палеоспиноталамическим восходящим и проприоспинальной системе. По мере проведения болевых сигналов активируется ряд структур – ретикулярная формация, гипоталамус, лимбическая

и стриопаллидарная системы. Ноцептивная информация достигает различных областей коры больших полушарий через медиальные, интраламинарные и задние ядра таламуса [50].

Множество теорий объясняют возникновение болевого синдрома, среди которых: теория воротного контроля боли, теория нейроматрикса, биопсихосоциальная концепция. Теория воротного контроля боли была предложена в 1968 году Melzack&Casey [203]. Согласно этой теории, при восприятии боли периферические сигналы взаимодействуют с корковыми переменными, такими как настроение и тревога. Оба этих фактора обладают потенцирующим или замедляющим действием. Предполагается существование значительного потенциала для формирования боли, так как теория воротного контроля боли использует постоянное взаимодействие многочисленных систем (сенсорно-психологической, эмоций, познания и поведения) [32]. Теория нейроматрикса предложена Мелзаком в 1999 году. Он расширил теорию воротного контроля боли и объединил ее с теорией стресса Селье [201, 202]. Согласно этой теории, многоплановое переживание боли связано с характерными паттернами нервных импульсов, производимыми широко распространенной нейронной сетью, которая образует «собственный нейроматрикс организма» [32]. Биопсихосоциальная модель боли подразумевает взаимосвязь психосоциальных факторов с нейрофизиологическими причинами боли. Семейные, социальные проблемы влияют на восприятие боли и превращают ее в самостоятельное заболевание [65].

Таким образом, интенсивность боли зависит от некоторых психологических (состояние тревоги, депрессии), биологических (пол, возраст, др.), социальных факторов, которые в настоящее время не учитываются врачами в оперативной офтальмологии, в том числе, при факохирургии.

## 1.2 Методы анестезии, применяемые в офтальмологии

Методы анестезии, используемые в ходе операции ФЭК, должны быть не только эффективными, но и безопасными. Анестезия должна обладать не только хорошим интраоперационным анальгетическим эффектом, но и длительным послеоперационным действием, не вызывая побочных реакции и предотвращая развитие тяжелых послеоперационных реакций [116]. Критериями качества анестезиологического пособия являются минимальная травматизация тканей глаза и максимальная их визуализация во время прохождения инструмента при наименьшем объеме анестетика, также немаловажным является отсутствие побочных эмоциональных эффектов со стороны больного и отсутствие дискомфорта [113]. В настоящее время хирурги при операции ФЭК используют следующие виды анестезии: ретробульбарная, перibuльбарная, крылонебная блокада, субконъюнктивальная, субтеноновая, внутрикамерная и эпibuльбарная. Разрабатываются методики блокад под контролем ультразвука [17]. Для устранения боли при проведении анестезии блокируются чувствительные нервные окончания в конъюнктиве, длинные и короткие цилиарные нервы или их окончания в роговице, цилиарном теле и радужке [4]. Преимущества местной анестезии следующие: обеспечивает хорошую анестезию и акинезию, может применяться при амбулаторных операциях, минимальное влияние на уровень внутриглазного давления [35, 127]. Сотрудники Королевского колледжа анестезиологов и Королевского колледжа офтальмологов выделяют следующие противопоказания для проведения местной анестезии: воспалительный процесс, травма глазного яблока с разрывом оболочек, отказ пациента, тяжелые нарушения в свертывающей системе, аллергические реакции и другие осложнения после ранее проводимой анестезии, неконтролируемый тремор, спутанность сознания [230].

При ретробульбарной (ганглионарной) анестезии вводят раствор анестетика в область ресничного узла. Осуществляется двумя доступами: через

кожу (транскутанный метод) или через конъюнктиву (трансконъюнктивальный метод) [60]. Проводится следующим образом: вводят иглу в нижнее веко на границе средней и латеральной трети глазницы. Больного просят смотреть вверх и иглу продвигают на 3,5 см по направлению к верхушке мышечного конуса. Исключают внутрисосудистое расположение иглы аспирационной пробой и вводят 2-5 мл анестетика, после чего иглу удаляют. При правильно выполненной ретробульбарной блокаде наблюдаются умеренный птоз, мидриаз, затруднение движений глазного яблока. Для более быстрого развития анестезии и пролонгирования действия к раствору анестетика добавляют гиалуронидазу (7,5 МЕ на 1 мл смеси). Добавление адреналина в разведении 1:200000 к лидокаину также пролонгирует анестезию [127]. В последнее время прослеживается тенденция отказа офтальмохирургов от ретробульбарной анестезии. Несмотря на ряд преимуществ ретробульбарной анестезии (быстрое наступление блока, адекватное обезболивание, акинезия глазного яблока, оказывает минимальное влияние на внутриглазное давление) [10], данный метод анестезии имеет также ряд грозных осложнений, таких как ретробульбарное кровоизлияние [157], перфорация глазного яблока [71], атрофия зрительного нерва [175, 180, 210], окклюзия сосудов сетчатки [113, 145, 207, 226], окулокардиальный рефлекс, апноэ [235], внутрисосудистое введение препарата с развитием общей токсической реакции [220]. При попадании анестетика в оболочки мозга развивается угнетение дыхательного центра [133, 173]. При повреждении зрительного нерва развивается слепота, а при повреждении других нервных стволов развивается парез экстраокулярных мышц [175, 210]. Пациенты испытывают чувство страха, дискомфорт при выполнении инъекции. Вышеперечисленные осложнения заставили офтальмологов совершенствовать методы анестезии при глазных операциях. Противопоказаниями для проведения данной блокады являются: нарушения свертываемости, миопия высокой степени, нарушение целостности наружных оболочек глазного яблока. При ретробульбарной блокаде используются следующие анестетики. Для непродолжительных процедур применяют 2% раствор лидокаина [109, 110, 124],

4% раствор лидокаина [8], 1% раствор лидокаина [40], 2% и 4% растворы новокаина [22, 41, 110]. Для более продолжительных оперативных вмешательств применяют 0,75% раствор бупивакаина или ропивакаина [25, 26, 27]. Ретробульбарный блок рекомендуется использовать при операциях, при которых желательна акинезия наружных глазных мышц, так как блокируются III, IV, V и VI черепно-мозговые нервы, иннервирующие глазные мышцы [4].

Перибульбарный блок разработан для устранения потенциальных осложнений, встречающихся при ретробульбарной анестезии [4, 151]. Для проведения данной блокады используют 2% раствор лидокаина и 0,5% раствор маркаина. При помощи этой блокады анестетик проникает к цилиарному ганглию без введения иглы через мышечный конус [218]. Требуется большее количество анестетика либо повторное его введение. Существует два вида перибульбарных инъекций [148]: нижнелатеральная и медиальная. Анестезия наступает через 10 минут после инъекции. Критериями правильно выполненной анестезии являются птоз и акинезия. Осложнениями перибульбарной блокады являются: образование ретробульбарной гематомы [142], анестезия ствола мозга, общая токсичность, окуло-кардиальный рефлекс, токсичность, парезы экстраокулярных мышц [157, 159, 177], гематома век, повреждение зрительного нерва, перфорация глазного яблока [155, 188], внутримышечная инъекция [82], анестезия мозга [171, 232]. В литературе описаны следующие положительные факторы перибульбарной анестезии: меньшее ощущение боли от инъекций и меньшее давление на задний отрезок глазного яблока [151]. По данным литературы, осложнения при выполнении ретробульбарной и перибульбарной блокады составляют менее 1% случаев [161, 182].

При субконъюнктивальной анестезии [138, 150, 213] блокируются длинные цилиарные нервы, иннервирующие радужку, цилиарное тело и роговицу [21]. Обеспечивается адекватное обезболивание структур переднего отрезка глаза, но акинезия не достигается. По результатам исследования, проведенного Р. Kongsap, субконъюнктивальная анестезия при хирургии

катаракты обеспечивает адекватное обезболивание аналогичное ретробульбарной анестезии [191]. Перилимбальная анестезия проводится следующим образом: в конъюнктивальную полость инстиллируют раствор анестетика, затем, отступя от лимба в направлении от 11 к 7 часам и от 13 к 5 часам, под конъюнктиву вводится раствор местного анестетика. Производят в течение 2-3 минут массаж образовавшихся валиков конъюнктивы [46]. Недостатки перилимбальной анестезии: отсутствие офтальмоплегии. Преимущества перилимбальной анестезии следующие: игла проходит вдали от глазного яблока, зрительного нерва и твердой мозговой оболочки, то есть исключается перфорация глазного яблока и ретробульбарная гематома; депонирование анестетика за пределами мышечного конуса; незначительная болезненность инъекции; позволяет применять данный вид анестезии при миопии высокой степени [95]. Противопоказания к перилимбальной анестезии: состояния, затрудняющие контакт с пациентом, операции на радужке и заднем отрезке глаза [127]. Незначительными осложнениями субконъюнктивальной анестезии могут быть хемоз и гипосфагма.

Н. Fukasaku и J. Marron впервые предложили выполнять субтеноновую анестезию тупоконечной канюлей через разрез конъюнктивы [163]. Субтеноновая анестезия является модификацией перибульбарного блока. Ее преимуществами являются: уменьшение риска перфорации глазного яблока и твердой мозговой оболочки, так как используется тупая канюля, а не инъекционная игла; очень быстрое наступление эффекта от анестезии; из-за малого количества анестезирующего раствора не требуется компрессия глазного яблока; более глубокая анестезия по сравнению с местной капельной [95].

Субтеноновая анестезия идеальна для начинающих хирургов, когда оперативное вмешательство выполняется в течение длительного времени. Анестетик вводится под тенонову капсулу и блокирует длинные и короткие цилиарные нервы. Чтобы анестетик достиг цилиарных нервов, конец иглы вводится за экватор глазного яблока [4]. Этот вид анестезии не требует

дополнительной акинезии и позволяет обезболить и обездвижить оперируемый глаз на 3-4 часа [93]. При выполнении субтеноновой анестезии возможны следующие осложнения: субконъюнктивальная гематома, хемоз и депонирование анестетика в субконъюнктивальном пространстве [93]. Вышеперечисленные осложнения встречаются достаточно часто [170, 193]. Во время операции пациенты могут чувствовать тупую боль, давление и дискомфорт [164, 206, 222, 224, 225]. Среди осложнений субтеноновой анестезии описаны повреждения вортикозных вен, приводящие к гемофтальму [223]. Необходимое количество анестетика для проведения субтеноновой анестезии по данным Stevens от 3,0 до 3,5 мл [225]. При проведении субтеноновой анестезии используются следующие анестетики: ультракаин [45], 2% раствор лидокаина [11, 38].

Блокада крылонебного ганглия применяется как метод обезболивания при глазных операциях, так и в виде блокады в терапевтической офтальмологии [57, 67, 93]. Крылонебно-орбитальная блокада применяется при таких операциях как энуклеация, эвисцерация орбиты, циркляж, витреальные операции и ряде других операций [96]. В терапевтической офтальмологии используется для купирования острого приступа глаукомы и лечения острых сосудистых нейропатий [59, 96]. Достоверно снижает уровень внутриглазного давления [63]. Осложнениями крылонебной блокады являются: возникновение тотального блока (анестезия ствола мозга) при случайном попадании анестетика в овальное отверстие, гематома в месте инъекции, токсическая реакция при случайном введении анестетика в сосуд [127]. Л.Ф.Линник с соавторами выполнял крылонебную блокаду по следующей методике. Иглой для проводниковой анестезии под скуловой костью проводилась пункция крылонебной ямки с блокадой находящихся в ней второй ветви тройничного нерва и крылонебного узла. Использовали 2% раствор лидокаина 3,0 мл, с добавлением витамина В<sub>1</sub> (6% раствор 1,0 мл) и адреналина (0,1% раствор 0,1 мл). При дальнейшем прохождении иглы через нижнюю глазничную щель в орбиту, на 3-5 мм,

вводилось еще 2,0-3,0 мл раствора того же состава для блокады первой ветви тройничного нерва и ресничного ганглия [68]. М.А. Прокопьев с соавторами выполняли блокаду крылонебного ганглия более чем у 900 пациентов по следующей методике. Использовали внутримышечную иглу и вводили ее по направлению крылонебной ямки на глубину 3-4 см. При проведении крылонебной блокады не было получено осложнений в виде гематом, травматических невритов и токсических реакций. В качестве анестетика использовался 2% раствор лидокаина, 0,5% раствор маркаина, но авторы отдавали предпочтение 1% раствору наропина. Наропин является эффективным и безопасным анестетиком с относительно коротким латентным периодом и значительной продолжительностью действия [96]. Г.Г. Корнилаева с соавторами использовала блокаду крылонебного узла в качестве предоперационной подготовки и анестезиологического пособия при хирургии глаукомы. По данной методике прооперировано 28 пациентов. В контрольной группе было 46 пациентов, получавших стандартную терапию. У 20 пациентов первичная глаукома, у 8 – вторичная. В предоперационном периоде проводились от одной до четырех блокад. Блокады выполняли ежедневно или через день, последнюю обязательно накануне операции. Наилучшие результаты получали при использовании смеси 7-8 мл 2% раствора лидокаина с 0,5-1 мл 5% раствора пентамина. Всем пациентам измеряли ВГД тонометром Маклакова перед блокадой и через 30, 60, 120 мин. и 24 часа после блокады. В дальнейшем проводилось оперативное лечение. В качестве обезболивания проводилась крылонебная и ретробульбарная блокады. Через 30 минут после блокады почти у всех больных наблюдалось снижение ВГД. При повторном измерении ВГД через один и два часа у одних больных ВГД повышалось, у других стабилизировалось. Через сутки на фоне консервативного лечения у всех пациентов ВГД пришло в норму [59].

Впервые эпибульбарная анестезия (topical-анестезия) была применена в конце XIX века с использованием кокаина. Но кокаин имел множество

нежелательных эффектов: токсическое действие на роговицу, повышение внутриглазного давления, расширение зрачка. Затем в качестве анестетика стали использовать 0,5% раствор дикаина. Но дикаин являлся эпителиотоксичным анестетиком и в послеоперационном периоде у больных развивались эпителиальные кератопатии. В настоящее время для эпibuльбарной анестезии используют менее токсичные анестетики. Topical-анестезия начала широко использоваться с 1990 года после работ R.A. Fichman[160, 161]. Он впервые опубликовал результаты операций факоемульсификации катаракты, успешно выполненных под эпibuльбарной анестезией с применением 0,5% раствора тетракаина. При эпibuльбарной анестезии раствор анестетика в виде капель или геля наносится на поверхность глазного яблока. Является малоинвазивной, полностью исключены осложнения, которые встречаются при инъекционных методиках. Эта анестезия идеальна для амбулаторной хирургии. Сразу после операции восстанавливается зрение и бинокулярные функции [238], отсутствует отек тканей [151]. Недостатками эпibuльбарной анестезии являются отсутствие акинезии и недостаточная блокада чувствительных нервов в радужной оболочке и цилиарном теле. По данным литературы, у 35,5% пациентов наблюдается чувствительность прикосновения к глазу из-за того, что температурные рецепторы расположены глубже болевых [205, 219]. При эпibuльбарной анестезии используются следующие анестетики: 0,25%, 0,5% и 1% растворы дикаина [12, 45, 87, 92, 117], 0,5% и 0,1% растворы алкаина (проксиметакаин) [47, 55, 104, 120], 0,4% и 1% растворы инокаина [42, 85, 87, 109, 115, 128], 2% раствор лидокаина [7, 106], 4% раствор лидокаина [163], 0,5% раствор пропаракаина [185], 0,5% раствор тетракаина [185], беноксинат [49], леокаин [33], 1% раствор маркаина [92], 0,75% раствор бупивакаина [166, 209]. Техника проведения: за 10-15 минут до начала операции инстиллируют в конъюнктивальную полость глазные капли анестетика. Закапывают 2-3 капли каждые 5 минут [127]. Показания для эпibuльбарной анестезии [127]: тонометрия, процедуры с использованием контактных диагностических линз,

перед выполнением инъекций, снятие швов с роговицы и конъюнктивы, удаление поверхностных инородных тел, рефракционная хирургия, удаление новообразований конъюнктивы, ФЭК. По данным литературы, действие местных анестетиков повышает проницаемость эпителия роговицы и способствует быстрому проникновению мидриатиков во влагу передней камеры. Зрачок расширяется быстрее, его диаметр становится больше [149,172].

Эпibuльбарная анестезия с внутрикамерным введением анестетика является «золотым стандартом» местной анестезии при хирургии катаракты [185, 186]. Данный вид анестезии имеет следующие преимущества: меньшее воздействие на иннервацию кровеносных сосудов; быстрая зрительная реабилитация; практически отсутствуют косметические дефекты; меньшее влияние на предоперационное и послеоперационное внутриглазное давление.

По данным Филиппа Крозафона, преимуществами атравматической локальной анестезии с потенцированием являются снижение случаев повреждения и разрывов задней капсулы хрусталика и снижение случаев потери стекловидного тела [93]. Также отмечается меньшее психологическое напряжение пациента, чем при выполнении ретробульбарной блокады [116].

Недостатками эпibuльбарной анестезии с внутрикамерным введением анестетика является нежелательная подвижность глазного яблока и токсическое воздействие анестетика на эндотелий [93]. С целью блокады концевых нервных окончаний тройничного нерва, иннервирующих конъюнктиву и роговицу в конъюнктивальную полость инстиллируют 0,4% раствор инокаина трехкратно с интервалом в 5 минут или раствор алкаина [116]. С целью блокады длинных сенсорных веточек цилиарного ганглия в переднюю камеру вводят 1% раствор лидокаина без консервантов [80, 123, 165, 168] или 0,25% раствор маркаина (бупивокаин) [93]. Б.Э. Малюгиным с соавторами был предложен метод обезболивания с введением в переднюю камеру фармакологической композиции, представляющей собой вискоэластик с растворенным в нем одним или несколькими анестетиками. Ю.А. Терещенко с соавторами применял

следующую методику анестезии при хирургии осложненной катаракты. На первом этапе за 10-15 минут до операции пациентам проводилась внутривенная атаралгезия (сибазон 5-7 мг и фентанил 0,05-0,1 мг на физиологическом растворе дробно 5,0-7,0 мл). Следующим этапом в конъюнктивальную полость инстиллировали 0,4 % раствор инокаина трехкратно с интервалами в 5 мин. На третьем этапе интраоперационно через парацентез вводили в переднюю камеру 1% раствор лидокаина 0,2-0,3 мл. В данном исследовании проведено наблюдение за 85 пациентами с различными осложняющими факторами (I-III степень ПЭС, повышенная плотность катаракты на фоне осложненной миопии, подвывих хрусталика I и II степени, сочетание катаракты с компенсированной глаукомой, локальные поствоспалительные и посттравматические помутнения роговицы, задние синехии, послеоперационная авитрия). Критериями эффективности применяемого метода анестезии являлись: комфортные условия для работы хирурга и отсутствие болевых ощущений у пациента. Оценка наличия боли проводилась по условной четырехбальной шкале и по реакции сердечно-сосудистой системы. Комфортные условия для работы хирурга наблюдались в 87% случаев. Полное отсутствие боли отмечалось у 80% пациентов, легкая боль 14%, умеренная боль 4,7%, выраженная боль 1,1% [116].

Воздействие местной анестезии эффективно для конъюнктивы и роговицы, но для радужки и цилиарного тела недостаточно. Прикосновение во время операции к радужке или цилиарному телу вызывает у пациентов болевые ощущения. Поэтому многими исследователями предложено использование седативных средств внутривенно [158].

Впервые внутрикамерную анестезию с использованием тетракаина при хирургии катаракты предложил R. Fishman в 1992 году [161]. J. Gills в 1996 году обосновал экспериментально и клинически, что раствор 1% лидокаина более безопасен для структур переднего отрезка глаза [168]. P. Koch при проведении внутрикамерной анестезии лидокаином не получил желаемого эффекта в 0,2%

случаев. Он не отмечал побочных эффектов в виде воспаления или токсического воздействия на роговицу [190]. Для проведения внутрикамерной анестезии используется 1% раствор лидокаина [89, 115]. Анестезия наступает через 10 секунд и длится до 30 минут [4]. Среди осложнений внутрикамерной анестезии в литературе описаны токсическое влияние анестетика на клетки эндотелия роговицы и спазмы аккомодации в ближайшем послеоперационном периоде [46]. А. Judge с соавторами при введении 4% раствора лидокаина в переднюю камеру наблюдали утолщение и помутнение роговицы кроликов [181]. При введении бупивакаина наблюдаются подобные явления. L. Werner с соавторами и Т. Kim с соавторами при введении в переднюю камеру 1% и 5% растворов лидокаина использовали метод прижизненного окрашивания, не отметили увеличения количества погибших клеток эндотелия [176, 187]. В литературе описан случай транзиторной полной потери светоощущения у пациента с травматической катарактой после внутрикамерного введения лидокаина. Через несколько часов у этого пациента зрение полностью восстановилось [176]. А. Момозе с соавторами применили внутрикамерную анестезию с использованием лидокаина на 55 глазах. Выполняли ЭЭК через небольшой бесшовный разрез и периферическую иридэктомию по поводу глаукомы. В контрольной группе (55 глаз) использовали субтеноновую анестезию. Методика проведения внутрикамерной анестезии была следующая: в нижний конъюнктивальный свод на 15-20 минут вводят губку, пропитанную раствором местного анестетика. Инстиллируют капли с анестетиком 3-4 раза. В переднюю и заднюю камеры ввели раствор анестетика (2% ксилокард и BSS-PLUS до получения 0,5% раствора). Все больные, у которых применялась внутрикамерная анестезия, отметили отсутствие боли во время операции. Эффект анестезии длился более 30 минут, анестезия наступала через 10 секунд после введения ксилокарда в камеру глаза. Потеря клеток эндотелия через 2-3 месяца в первой группе составила 9,98%, во второй группе – 13,38% [4].

Несмотря на многочисленные публикации, посвященные вопросам анестезии при факохирургии, нет сравнительного анализа эффективности эпibuльбарной и субтеноновой анестезии при ФЭК, а также четких показаний к выбору метода анестезии в различных клинических ситуациях.

### **1.3 Анестетики, применяемые в офтальмохирургии**

Местные анестетики – вещества, вызывающие временное прекращение передачи нервного импульса по аксонам нервных клеток. Местные анестетики в терапевтических концентрациях обратимо блокируют передачу нервного импульса, вызывают анестезию, устраняя при этом чувство боли и блокируя мышечную проводимость [52, 53, 72, 88, 97]. В зависимости от показаний к применению местные анестетики классифицируют на следующие группы: средства для поверхностной анестезии (дикаин, леокаин, анестезин, пиромекаин), для инфильтрационной и проводниковой анестезии (новокаин, тримекаин, лидокаин, ропивакаин), для спинномозговой и эпидуральной анестезии (лидокаин, маркаин), для всех видов анестезии (лидокаин) [127]. Местные анестетики состоят из гидрофильной и липофильной частей, соединенных цепочкой, представляющей собой сложный эфир или амид. Растворы местных анестетиков содержат равновесную смесь ионизированной соли и неионизированного основания. Вышеперечисленные особенности строения местных анестетиков позволяют им проходить как через гидрофильные, так и через липофильные мембраны, благодаря чему эти соединения проходят через оболочку нервной клетки и вызывают анестезию. В зависимости от свойств анестетиков они могут снижать чувствительность рецепторов мембран к медиатору или блокировать его выработку, могут замедлять проведение импульса на уровне терминальных волокон [113].

В офтальмологии применяются следующие местные анестетики: дикаин,

новокаин, лидокаин, бупивакаин и ропивакаин(Инструкции по медицинскому применению которых размещены на сайте Государственного реестра лекарственных средств министерства Здравоохранения РФ – <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>).

Дикаин. В настоящее время применяется для инстилляционной анестезии. Он по анестезирующему действию значительно сильнее новокаина, но и токсичнее него. У дикаина отсутствует влияние на внутриглазное давление, зрачок и аккомодацию. В ходе внутриглазных операций, требующих глубокой анестезии, необходимо 3-4 кратное закапывание 1% раствора дикаина с промежутком 2-3 минуты между инстилляциями. Максимальный эффект анестезии наступает через 15 минут [60]. Достоинством дикаина является выраженная активность при поверхностной анестезии. Недостатки дикаина – токсическое действие для эпителия роговицы и значительное расширение сосудов конъюнктивы [29].

Новокаин (прокаинамид) является эфирным анестетиком. Из-за короткого времени воздействия и плохой проницаемости в ткани является малоэффективным препаратом. Отмечены частые случаи аллергических реакций при применении прокаинамида. В офтальмологической практике применяется для инфильтрационной и проводниковой анестезии. Прокаинамид быстро и полностью абсорбируется и хорошо переносится тканями. Но большое количество анестетика и большие концентрации могут привести к токсическим явлениям. Для более полной анестезии необходимо обязательно выдержать 5-10 минут от начала инъекции до операции [60]. Высшие дозы для взрослых: 0,25% раствор до 500 мл, 0,5% раствор до 150 мл, 2% раствор 25 мл, 5% раствор 3 мл [90].

Лидокаин– анестетик амидной структуры. Имеет более продолжительное действие, чем прокаин и реже вызывает аллергические реакции. Используется при терминальной, инфильтрационной и проводниковой анестезии [52]. Характеризуется быстрым началом действия и непродолжительным эффектом.

При быстром поступлении в кровь может вызвать коллапс [127]. При повышении концентрации лидокаина в плазме крови выше 8 мкг/мл начинает проявляться токсичность. Высшие дозы для взрослых: 0,5% раствор 500 мл, 1% или 2% раствор до 50 мл [90]. Недостатком лидокаина является местное раздражающее действие [29]. Для внутрикамерного введения в вископротекторе Б.Э. Малюгин с соавторами использовал 0,5-1,5% раствор лидокаина в связи с тем, что более низкая концентрация не оказывает обезболивающего действия, а более высокая повреждает эндотелий роговицы. Пациентке во время операции фактоэмульсификации катаракты в переднюю камеру ввели лидокаин в вископротекторе 1% 0,5 мл. Пациентка не ощущала боли во время операции, послеоперационный период прошел гладко. J.P.Gills описывал транзиторную потерю зрения в четырех из 15000 операций с использованием лидокаина. Это осложнение возникало, когда была повреждена задняя капсула хрусталика. При этом лидокаин мигрировал в стекловидное тело. В течение нескольких часов зрение полностью восстанавливалось [167].

Бупивакаин – амидный анестетик. Действие более продолжительное, чем у предшествующих амидных анестетиков. Применяется при нейроаксиальной, внутрисуставной анестезии, для ретробульбарной блокады [127]. Имеет большую растворимость в жирах и связывание с белками. Недостатком бупивакаина является его кардиотоксичность. Характерное медленное начало действия и длительное анестезирующее действие. Внутривенное введение препарата может вызвать остановку сердечной деятельности, резистентную к проведению терапии. Для выполнения блокад в офтальмологии требуется от 2,5 до 12,5 мг препарата (0,5-0,75% раствора), максимальная доза 2 мг/кг массы тела [90].

Ропивакаин – амидный анестетик. По химической структуре занимает промежуточное положение между мепивакаином и бупивакаином. Имеет меньшую продолжительность действия, чем бупивакаин, но и меньшую кардиотоксичность. Обладает анестезирующим и анальгетическим действием. Высокие дозы ропивакаина используются для местной анестезии при хирургических вмешательствах, низкие дозы обеспечивают сенсорный блок с

минимальным моторным блоком [105]. Увеличивает частоту сердечных сокращений и повышает артериальное давление без изменения сердечного выброса. Ропивакаин блокирует обратимо вольтажзависимые натриевые каналы и препятствует проведению импульсов по нервному волокну. Предпочтительно его применение у пожилых людей и у лиц с тяжелой соматической патологией [127].

В литературе приведены результаты исследований, касающиеся оценки эффективности различных видов обезболивания при офтальмохирургии.

Э. Выленгала с соавторами сравнили эффективность эпibuльбарной и ретробульбарной анестезии при фakoэмульсификации катаракты [23]. Оценку боли проводили во время 6 основных этапов операции по шкале от 0 до 5 баллов. При эпibuльбарной анестезии пациенты испытывали максимальную боль при введении иглы фakoэмульсификатора в переднюю камеру и в момент имплантации ИОЛ. При ретробульбарной анестезии максимальная боль была в момент проведения самой процедуры обезболивания и значительно меньше жалоб пациенты предъявляли на боль во время операции. Для проведения эпibuльбарной анестезии важен тщательный отбор пациентов, с не очень плотными ядрами и без сопутствующих осложняющих моментов.

Ю.А. Терещенко и соавт. оценили эффективность комбинированной анестезии (эпibuльбарной 0,4% раствором инокаина и внутрикамерной 1% раствором лидокаина или 0,25% раствором маркаина) в хирургии осложненной катаракты [116]. Субъективную оценку боли проводили по реакции сердечно-сосудистой системы и по условной четырех бальной шкале. Полное отсутствие боли было отмечено у 80% пациентов, легкая боль в 14% случаев; умеренная боль у 4,7% больных и выраженная боль у 1,1% пациентов. Данный метод комбинированной анестезии показал свою эффективность при операциях фakoэмульсификации осложненных катаракт.

Таким образом, несмотря на наличие в арсенале офтальмохирургов ряда анестетиков, остаются невыясненными вопросы эффективности анестетика ропивакаина при субтеноновом введении при ФЭК и его безопасности для структур глазного яблока при интраокулярном введении.

## **1.5 Проблема послеоперационного воспаления в офтальмохирургии**

Актуальной на сегодняшний день является проблема послеоперационных экссудативных реакций. Частота экссудативных реакций после оперативных вмешательств по данным разных авторов варьирует от 1,9 до 34,2% [19, 69]. В лучших мировых глазных клиниках частота встречаемости острых послеоперационных эндофтальмитов составляет от 0,59% до 0,039% [194, 228, 234]. Операция является травмой, в ответ на которую развивается воспалительная реакция. Тяжесть послеоперационного процесса преимущественно оценивается по симптомам со стороны переднего и заднего отрезка глаза [30, 118, 122]. Клинически С.Н. Федоров и Э.В. Егорова выделяли 4 степени послеоперационной воспалительной реакции. Первая степень – точечная взвесь клеток во влаге передней камеры, единичные складки десцеметовой оболочки. Вторая степень – послеоперационный ирит с отеком роговицы и десцеметитом по ходу операционной раны, точечная взвесь во влаге передней камеры, помутнение стекловидного тела. Третья степень – послеоперационный иридоциклит с тотальным отеком роговицы и десцеметитом, рыхлый экссудат на поверхности ИОЛ. Четвертая степень – послеоперационный эндофтальмит [122]. Эндофтальмит – наиболее тяжелое проявление послеоперационной экссудативной реакции [141, 152, 162]. Для него характерны неблагоприятный прогноз по зрению, тяжелое течение, неэффективность консервативных методов лечения [58]. Факторами риска развития послеоперационных экссудативных реакций являются: длительность оперативного вмешательства, травматизация структур глаза во время оперативного вмешательства, применение большого количества вискоэластиков, активация латентных инфекций [2, 81], сопутствующие заболевания, вызывающие иммунодефицит, источники фокальной инфекции. Описаны два

главных фактора риска послеоперационного воспаления: нарушение гематофтальмического барьера и реакция иммунной системы организма на антигены глаза. А.Г. Белькова описала группы риска послеоперационного воспаления [9]: больные с сопутствующими глазными заболеваниями (глаукома, диабетическая ретинопатия, увеит) и сопутствующей соматической патологией. По срокам послеоперационного воспаления Н.М. Сергиенко и З.Ф. Веселовская [36] предложили следующую классификацию. Они выделяют раннюю (1-5-е сутки после операции) и позднюю (2-4-я неделя после операции) воспалительную реакцию. В литературе описаны и объективные способы оценки тяжести воспалительного процесса [5, 6, 56, 91, 108]. Известен метод флюорофотометрии с помощью лазерного клеточного фотометра (метод оценки клеточной реакции во влаге передней камеры) [183, 192, 208, 229]. Концентрацию протеина определяют количеством вспышек в 1 мс, количество клеток считают в  $0,075 \text{ мм}^3$  [136, 156, 221].

А.Х. Пикуза. с соавторами определяли в слезной жидкости местные показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. Под наблюдением находились 77 больных, которым была проведена экстракция катаракты. Изучили содержание продуктов перекисного окисления липидов в слезной жидкости методом спектрофотометрии. Выявлено повышение концентрации продуктов перекисного окисления липидов в слезной жидкости после операции у пациентов с экссудативной реакцией[94].

В.Е. Бочаров с соавторами для оценки тяжести послеоперационного воспалительного процесса применял метод лазерной корреляционной спектроскопии [12]. Проводили анализ спектров слезной жидкости с помощью прибора «Спектрометр лазерный корреляционный компьютеризированный». При накоплении низкомолекулярных продуктов определяется светорассеяние низкомолекулярных частиц (10-200 нм). Для средних частиц характерно светорассеяние 200-600 нм. Для высокомолекулярных частиц 600-2000 нм и более. При наличии послеоперационного воспаления нарастал вклад

высокомолекулярных составляющих.

В.Е. Бочаров с соавторами также прогнозировал развитие послеоперационного воспаления по абсолютному количеству моноцитов в периферической крови до операции [14].

Э.В. Егорова, И.Э. Иошин и другие установили, что риск развития послеоперационных воспалительных реакций возрастает при одновременном обнаружении в слезной жидкости антител к туберкулину и s-антигену сетчатки [36].

Таким образом, актуальным является поиск объективных критериев, позволяющих прогнозировать воспалительную реакцию глаза после факоэмульсификации катаракты для повышения эффективности профилактических мероприятий, выполнения операции в «спокойный» период для снижения риска воспалительных осложнений в послеоперационном периоде.

## Глава 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

#### 2.1 Объект и материал исследования

Методологической основой для работы явилось последовательное применение методов научного познания. Работа выполнена в дизайне проспективного открытого исследования с использованием экспериментальных, клинических, инструментальных и статистических методов. Дизайн экспериментального и клинического исследований согласуется с принципами надлежащей клинической (GCP) и лабораторной (GLP) практик. Проведение диссертационного исследования одобрено локальным этическим комитетом научных исследований НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России №76 от 16.11.2016 г.

Предметом исследования явилось повышение эффективности и безопасности проведения ФЭК при применении 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида.

Объектом экспериментального этапа исследования явились 34 кролика (68 глаз), а клинического этапа – 446 пациентов (446 глаз).

#### 2.2 Дизайн исследования

Схематично дизайн исследования изображен на рисунках 1 и 2. Далее приведено описание разделов планируемого исследования.

Экспериментальное исследование 1. Включены 20 кроликов (40 глаз). Цель данного исследования: оценить влияние 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида и 1% раствора лидокаина гидрохлорида на

структуры глазного яблока кроликов при внутрикамерном введении.

### Дизайн экспериментального исследования

34 кролика породы шиншилла (68 глаз) массой 2,8-3,0 кг

Эксперимент 1.  
20 кроликов (40 глаз)

Цель: Оценить влияние 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида и 1% раствора лидокаина гидрохлорида на структуры глазного яблока кролика при внутрикамерном введении

до операции: биомикроскопия, офтальмоскопия, пахиметрия и эндотелиальная микроскопия

Эксперимент 2  
14 кроликов (28 глаз)

Цель: Оценить офтальмологическими и морфологическими методами влияние 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида на внутриглазные структуры кроликов

до операции: биомикроскопия, офтальмоскопия

Группа 1

10 глаз. В переднюю камеру правого глаза ввели 0,3 мл 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида. Кролики №1-10.

Группа 1

Правый глаз кроликов №1-7. В переднюю камеру ввели 0,3 мл 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида.

Группа 2

10 глаз. В переднюю камеру правого глаза ввели 0,3 мл 1% раствора лидокаина гидрохлорида. Кролики №

Группа 2

Правый глаз кроликов №8-14. В переднюю камеру и стекловидное тело ввели 0,3 мл 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида

Группа 3

20 глаз. В переднюю камеру левого глаза ввели 0,3 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Кролики №1-20.

Группа 3

Левый глаз кроликов № 1-7. В переднюю камеру и стекловидное тело ввели 0,3 мл 0,9% раствора натрия хлорида

Группа 4

Левый глаз кроликов № 8-14. не оперировали (контроль).

Напервые, третьи и седьмые  
сутки после операции выполняли  
биомикроскопию и офтальмоскопию.  
На первые, третьи и седьмые сутки после  
операции проводили биомикроскопию и  
офтальмоскопию.  
На седьмые сутки дополнительно  
офтальмоскопию.  
выполняли пахиметрию  
На седьмые сутки кроликов  
и эндотелиальную микроскопию.  
выводили из эксперимента. Глазные яблоки  
энуклеировали. Проводили морфологическое  
и морфометрическое исследование.

Рисунок 1–Дизайн экспериментального исследования

**Дизайн клинического исследования**

Рисунок 2–Дизайн клинического исследования

Экспериментальное исследование 2. Включены 14 кроликов (28 глаз).  
Цель эксперимента: с помощью морфологических методов оценить влияние 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида на структуры глазного яблока кролика при внутрикамерном и интравитреальном введении.

Клиническое исследование эффективности анестетиков и факторов,

влияющих на развитие болевого синдрома. В данное исследование вошли 446 пациентов (446 глаз). Критерии включения в исследование: возрастная катаракта, возраст старше 45 лет, сопутствующая соматическая патология в стадии компенсации. Критерии исключения: возраст  $\leq$  45 лет, тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации. В первой части клинического исследования выявили факторы, влияющие на развитие болевого синдрома во время операции и в раннем послеоперационном периоде при субтеноновой анестезии. Во второй части исследования сравнили эффективность субтеноновой анестезии 0,75% раствором ропивакаина гидрохлорида, субтеноновой анестезии 2% раствором лидокаина гидрохлорида и эпibuльбарной анестезии 0,5% раствором проксиметакаина гидрохлорида при ФЭК. В третьей части исследования выявили факторы риска, влияющие на развитие послеоперационного воспаления.

### **2.3 Вещества, применяемые в исследовании**

В исследовании использовались следующие лекарственные препараты согласно инструкциям по медицинскому применению, размещенным на сайте государственного реестра лекарственных средств Минздрава России (<http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>), а именно: 1) Ропивакаина гидрохлорид – Наропин<sup>®</sup>, раствор для инъекций 7,5 мг/мл (регистрационное удостоверение ПН014458/01 –120412 от 27.01.2010, АспенФармаТрејдинг Лимитед, Ирландия) – разрешен для проведения проводниковой и инфильтрационной анестезии, а также послеоперационного обезболивания; 2) Лидокаина гидрохлорид – Лидокаин, раствор для инъекций 20 мг/мл (регистрационное удостоверение ЛП –003201 от 16.09.2015, Акционерное общество «Фармасинтез» (АО «Фармасинтез»)) – разрешен для проведения проводниковой анестезии при больших и малых вмешательствах; 3) Натрия хлорид – натрия хлорид, раствор для инъекций, 0,9% 10 мл (регистрационное удостоверение от 27.12.2012 ЛП –001960, Акционерное общество «Фармасинтез» (АО «Фармасинтез»)) –

разрешен для растворения и разведения лекарственных препаратов;4) Проксиметакаина гидрохлорид – Алкаин, глазные капли, 0,5% – 15 мл (регистрационное удостоверение ПН012071/01 от 06.08.2010, Алкон Лабораториз Инк, США) – разрешен в качестве местного анестетика для применения в офтальмологии.

## **2.4 Экспериментальная часть**

В экспериментальное исследование включены 34 кролика породы шиншилла (68 глаз), массой 2,8-3,0 килограмма. Организация экспериментов соответствовала требованиям Совета Европейского сообщества (Директива 86/309/ЕЕС от 24 ноября 1986 г.). Животные содержались в соответствии с правилами лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ [Приказ МЗ РФ №199н от 01.04.2016 – «Правила надлежащей лабораторной практики»].

Содержание и использование лабораторных животных соответствовало правилам, принятым в учреждении, рекомендациям Национального совета по исследованиям, национальным законам. В ходе исследования было проведено 2 серии экспериментов. В эксперимент 1 включили 20 кроликов (40 глаз). В ходе эксперимента 1 оценивали влияние анестетиков (0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида и 1% раствора лидокаина гидрохлорида) на структуры глазного яблока с использованием биомикроскопии, пахиметрии, эндотелиальной микроскопии и офтальмоскопии. В эксперименте 1 кроликов разделили на 2 группы. Кроликам группы 1 (n=10) в переднюю камеру правого глаза вводили 0,3 мл 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида. Кроликам группы 2 (n=10) в правый глаз вводили 0,3 мл 1% раствора лидокаина гидрохлорида в переднюю камеру глаза. В переднюю камеру левого глаза кроликов обеих групп вводили 0,3 мл 0,9% раствора натрия хлорида (контроль). Исходно глазные яблоки всех кроликов осмотрели на ЩЛ-2Б (Россия), выполнили осмотр глазного дна

(офтальмоскоп ОЗ-3; Россия), провели подсчет эндотелиальных клеток роговицына аппарате SP 3000PSpecularMicroscopeTopcon. Далее в условиях операционной животным выполняли инстилляционную анестезию 3-хкратно через 5 минут 0,5% растворомпроксиметакаина гидрохлорида. После наложения векорасширителя выполняли пахиметрию обоих глаз УЗ-датчиком пахиметра (аппарат для А-сканирования и пахиметрии фирмы Alcon).Затем в условиях операционной под операционным микроскопом ЛОМО (г. Санкт-Петербург) в стерильных условиях в верхне-наружном квадранте прилимбально выполняли парацентез роговицы одноразовым лезвием 1,0 мм (фирмы Alcon). Кроликам группы 1 в переднюю камеру правых глаз вводили 0,3 мл 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида. В переднюю камеру левых глаз животных после выполнения пахиметрии вводили 0,3 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Кроликам группы 2 в переднюю камеру правого глаза вводили 0,3 мл 1% раствора лидокаина гидрохлорида. В переднюю камеру левых глаз животным группы 2 вводили 0,3 мл 0,9% раствора натрия хлорида. На первые, третьи и седьмые сутки после операции выполнена биомикроскопия и офтальмоскопия обоих глаз. Пахиметрия и эндотелиальная микроскопия выполнялись перед операцией и на седьмые сутки после операции.

В эксперимент 2 включили 14 кроликов (28 глаз). В ходе эксперимента 2 оценили влияние 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида на внутриглазные структуры. Исходно глазные яблоки кроликов осмотрели на щелевой лампе. Далее в условиях операционной животным выполняли инстилляционную анестезию 3-хкратно через 5 минут 0,5% растворомпроксиметакаина гидрохлорида. После наложения векорасширителя в условиях операционной под операционным микроскопом ЛОМО (г. Санкт-Петербург) в стерильных условиях в наружном квадранте прилимбально выполняли парацентез роговицы одноразовым лезвием 1,0 мм (фирмы Alcon). В переднюю камеру правого глаза кроликам № 1-7 (7 глаз) вводили 0,3 мл 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида. В переднюю камеру и стекловидное тело правого глаза кроликам

№ 8-14 (7 глаз) вводили по 0,3 мл 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида. При введении анестетика в стекловидное тело прокол склеры осуществляли инъекционной иглой 30G инсулинового шприца через конъюнктиву на расстоянии 3,0 мм от лимба в верхне-наружном квадранте. Кроликам №1-7 в переднюю камеру и стекловидное тело левого глаза (7 глаз) вводили по 0,3мл 0,9% раствора натрия хлорида. Левые глаза кроликов №8-14 (7 глаз) не оперировали (контроль). В первые, третьи и седьмые сутки выполнена биомикроскопия и офтальмоскопия обоих глаз. Офтальмоскопия животным проводилась зеркальным офтальмоскопом ОЗ-3 (Россия) в условиях медикаментозного мидриаза 1% раствором тропикамида. После осмотра на седьмые сутки кроликов выводили из эксперимента 2 путем внутривенного введения 2,5% раствора тиопентала натрия до 5,0-7,0 мл. Глазные яблоки энуклеировали (28 глаз).

Структуры глазных яблок фиксировали в забуференном растворе. Для фиксации тканей применялся нейтральный 10% раствор формалина, проводка выполнялась в аппарате «Автогистолог АТ – 4 М» по общепринятой методике. Для основной и дополнительной окраски применялись базовые окраски: гематоксилин-эозин, Ван-Гизон (пикрофуксин), а также специфическая дополнительная окраска на соединительную ткань (Пикрофуксин, Гейденган и Кассон) для выявления ранних фибробластических изменений в тканях и глубоко выраженных патологических проявлений, включая начальные сосудистые изменения и завершающие склеротические проявления. Как основные, так и дополнительные окраски позволяли четко определить наличие зон фиброза и сосудистые изменения различной степени выраженности в зависимости от срока эксперимента. Для дальнейшего гистологического исследования, а также в целях создания архивной базы данных формировался («влажный» и «сухой») архив гистологического материала.

Микроскопирование гистологических препаратов проводили с помощью микроскопа OlympusCX-31 (Германия) при увеличении окуляра 10 + 18 и

объектива 25,40 и 100 с водной и масляной иммерсией. Морфометрический анализ основывался на компьютерной программе BioVision 4 серии (Австрия), которая в автоматическом режиме позволяет измерить все линейные размеры, сравнить кривизну объекта (сетчатка, роговица) и подсчитать клеточные сообщества с вычленением различных генераций клеток острофазового и хронического характера. Проводилось детальное измерение толщины стенки сосудов (всех слоев), а также кривизны и радиуса глаза, толщины хориоидеи, сетчатки и количественной оценки клеток воспалительной инфильтрации. Оценка изменений по бальной системе лимфоидной инфильтрации основывалась на степени выраженности клеточных сообществ (0 баллов – отсутствие инфильтрации, 1 балл – минимальная, 2 балла – умеренно выраженная, 3 балла – массивная лимфоидная инфильтрация).

Морфологическое исследование глаз животных выполнялось в НИЛ патанатомии института (зав НИЛ к.м.н., доцент О.И.Бондарев).

## 2.5 Клиническая часть

В исследование включили 446 человек (446 глаз). Среди них 37,9% (n=169) мужчин, 62,1% (n=277) женщин (рис. 4) в возрасте от 46 до 93 лет (средний возраст  $70,64 \pm 0,45$  лет). Больные обследованы и прооперированы по поводу возрастной катаракты в период с мая 2016 года по май 2018 года в офтальмологической клинике ООО «МФЦ-Кузбасс» (г. Новокузнецк Кемеровской области).

У 48,2% (n=215) пациентов операция ФЭК проведена на правом глазу, у 51,8% (n=231) больного на левом. В стадии «зрелой» катаракты прооперирован 13,7% (n=61) человек, с незрелой катарактой прооперировано 86,3% (n=385) больных. Корковая катаракта выявлена в 57,6% (n=257) случаях, ядерная катаракта в 42,4% (n=189) глазах. Плотность ядра в среднем составила  $2,07 \pm 0,05$ . На рис. 3 представлено распределение больных (глаз) по плотности ядра хрусталика по Буратто.

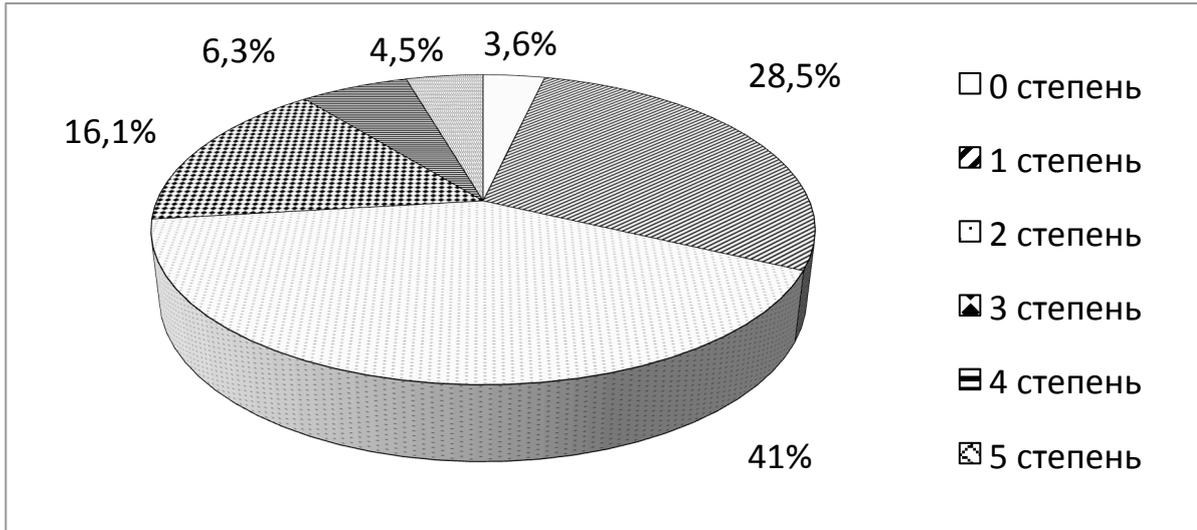


Рисунок 3 – Распределение больных (глаз) по степени плотности ядра хрусталика по Буратто

В среднем мощность ультразвука в ходе операции ФЭК составила (коэффициент С.Д.Е.)  $20,08 \pm 0,91$  ед.

У части пациентов имелась сопутствующая офтальмопатология (рис. 4): глаукома – 15,5% пациентов (n=69), возрастная макулярная дистрофия – 3,4% (n=15), миопия – 11,7% (n=52), другая патология – 2,0% (n=9).

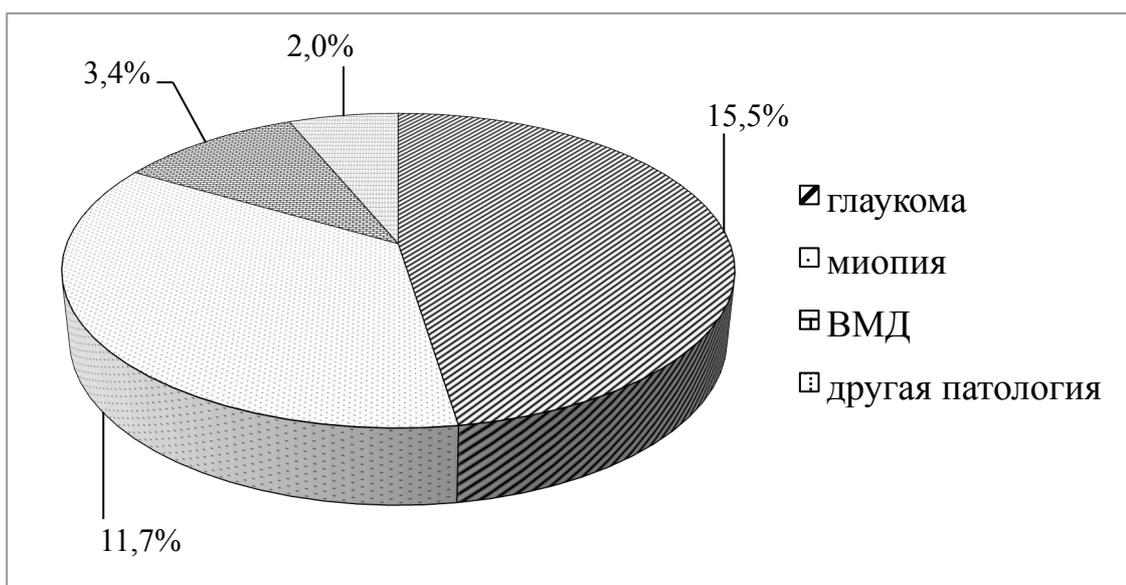


Рисунок 4 – Сопутствующая офтальмопатология у больных катарактой

(число больных)

Из сопутствующей соматической патологии гипертонической болезнью страдали 65% пациентов (n=290), сахарным диабетом 2 типа 12,1% (n=54), ишемической болезнью сердца (ИБС) 9% (n=40), ревматоидным артритом 0,4% (n=2), анемией 0,4% (n=2), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) 0,4% (n=2), бронхиальной астмой 0,9% (n=4), онкологией 0,2% (n=1).

Все больные были разделены на 3 группы. Больным группы I выполнялась ФЭК под субтеноновой анестезией с использованием 2,5 мл 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида (7,5 мг/мл). У больных группы II ФЭК выполнялась с использованием субтеноновой анестезии 2,5 мл 2% раствора лидокаина гидрохлорида. Больным III группы операция ФЭК выполнялась под эпibuльбарной анестезией, которая заключалась в 3-х кратной инстилляцией 0,5% раствора проксиметакаина гидрохлорида с интервалом 5 минут до операции. Распределение больных по группам проводилось с помощью генератора случайных чисел.

Перед операцией ФЭК все пациенты были обследованы амбулаторно: общеклинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, сахар крови, ИФА сыворотки крови на сифилис, гепатиты В, С, ВИЧ, флюорография органов грудной клетки, консультация оториноларинголога, стоматолога, терапевта.

Визометрия проводилась с помощью проектора знаков фирмы Hurvitz. Авторефрактометрию проводили на авторефрактометре Hurvitz. Периметрия выполнялась на полушаровом периметре. Применялись стандартные методики исследования периферических границ и центральных отделов поля зрения. Тонометрия проводилась с помощью тонометра Маклакова 10 граммов.

Биомикроскопия проводилась с помощью щелевой лампы SL 115 (CarlZeis). Оценка плотности ядер хрусталиков проводилась по шкале Буратто [16]. Первая степень 1 (мягкое ядро) – прозрачное или светло серое ядро, наблюдается при наличии кортикальных или субкапсулярных помутнений

(пресенильная катаракта); 2 степень (начальная катаракта) –светло-серое или серое с желтоватым оттенком ядро, встречается при ядерной катаракте; 3 степень (незрелая катаракта) –желтое ядро, характерно для ядерных катаракт с кортикальным компонентом у пациентов старше 60 лет; 4 степень (зрелая катаракта) – значительно увеличенное ядро янтарно-желтого цвета; 5 тип (плотная катаракта) – ядро темного цвета с оттенками, меняющимися от янтарного до черного и занимающего почти весь хрусталик [16, 83]. Офтальмоскопия проводилась при помощи щелевой лампы и бесконтактной фундус линзы фирмы Ocular 78 Д.

Ультразвуковая диагностика органов зрения выполнялась на ультразвуковом аппарате фирмы Alcon. Расчет ИОЛ выполнялся на аппарате ИОЛ-Мастер 500 (CarlZeis).

У пациентов проведен забор слезной жидкости и определено содержание белков слезной жидкости методом твердофазного иммуноферментного анализа. Исследованы следующие белки слезной жидкости: альбумин,  $\alpha_2$ -МГ, лактоферрин, иммуноглобулин G. Забор слезной жидкости проводился следующим образом. Стандартную полоску фильтровальной бумаги фирмы «Фармация» (Швеция) помещали в нижний свод конъюнктивы без предварительной анестезии. Время экспозиции полоски бумаги было индивидуальным –до полного смачивания (полоска бумаги способна впитывать 20 мкл жидкости). Забор слезы проводили перед операцией, на первые сутки после операции и на седьмые сутки. После полного смачивания полоски бумаги помещали в сухие стерильные пластиковые пробирки эппендорф и замораживали при  $t=-20^{\circ}\text{C}$ . Иммунологические исследования слезной жидкости выполнялись в НИЛ иммунологии института (зав. НИЛ иммунологии профессор Н.А. Зорин).

Операция ФЭК проводилась на аппарате Infinity фирмы Alcon. В исследовании учитывалась мощность ультразвука, которая потребовалась для

разрушения ядра. У каждого больного регистрировали индекс C.D.E.

Техника оперативного вмешательства. Основной разрез, сформированный одноразовым металлическим ножом 2,2 мм, располагался на 1 часе, имел самогерметизирующийся трехступенчатый профиль. Одноразовым ножом 1,0 мм на 3 и 9 часах выполняли два парацентеза роговицы. ФЭК проведена техникой «stopandchor». Использовалась технология Ozil, торсионная ультразвуковая рукоятка Ozil, факоиглы Mini-Flared и вископротекторы Discovisk. После проведения экстракции катаракты всем пациентам имплантирована гибкая ИОЛ IQ в капсульный мешок.

Все операции выполнялись одним хирургом высшей категории с 30-летним опытом офтальмохирургии, в том числе факохирургии. Операции выполнялись под местной анестезией после премедикации 50% раствором анальгина 2,0 мл и 1% раствором димедрола 1,0 мл. Операции проводились под наблюдением анестезиолога и мониторингом АД и ЧСС. Анестезиолог при необходимости дополнял местную анестезию внутривенным введением кетопрофена в дозе 100 мг.

На первые сутки проводился осмотр пациентов с определением воспалительной реакции по классификации Федорова-Егоровой [122]. При 1-ой степени (ареактивное течение) регистрировалась единичная точечная взвесь клеток во влаге передней камеры, единичные складки десцеметовой оболочки. 2-я степень – это послеоперационный ирит с незначительным отеком роговицы и десцеметитом по ходу послеоперационной раны, точечная взвесь во влаге передней камеры, помутнение стекловидного тела. При 3-ей степени выявляли иридоциклит с тотальным отеком роговицы и десцеметитом, густая взвесь во влаге передней камеры, рыхлый экссудат в области зрачка и на поверхности ИОЛ. При 4-ой степени – клиника послеоперационного эндофтальмита.

Непосредственно после операции и на первые сутки после операции проводилось собеседование с больными, определяли интенсивность боли в ходе операции и в раннем послеоперационном периоде по визуально-аналоговой шкале в модификации цифровой рейтинговой шкалы по десятибалльной системе

от 0 до 10 баллов с шагом 1,0 балл [89, 159].

Численный состав групп был следующим: в группу I (0,75% раствор ропивакаина гидрохлорида) включены 156 больных, в группу II вошли 162 больных (2% раствор лидокаина гидрохлорида), в группе III 128 больных (0,5% проксиметакаина гидрохлорида). Характеристика групп больных указана в таблице 1.

Т а б л и ц а 1 – Характеристика групп больных с возрастной катарактой

Параметры	Группа I субтеноновая анестезия 0,75% р-ром ропивакаина гидрохлорида	Группа II Псубтеноновая анестезия 2% р-ром лидокаина гидрохлорида	Группа III эпibuльбарная 0,5% р-ром проксиметакаина гидрохлорида
Всего больных:	156	162	128
мужчины	58 (37,2%)	62 (38,3%)	49 (38,3%)
женщины	98 (62,8%)	100 (61,7%)	79 (61,7%)
Средний возраст	70,87±0,79 (лет)	71,88±0,75 (лет)	68,78±0,77 (лет)
Оперированный глаз:			
правый	79 (50,6%)	70 (43,2%)	66 (51,6%)
левый	77 (49,4%)	92 (56,8%)	62 (48,4%)
Вид катаракты:			
корковая	93 (59,6%)	86 (53,1%)	78 (60,9%)
ядерная	63 (40,4%)	76 (46,9%)	50 (39,1%)
Стадия катаракты:			
зрелая	17 (10,9%)	26 (16,0%)	18 (14,1%)
незрелая	139 (89,1%)	136 (84,0%)	110 (85,9%)

## 2.6 Методы статистического анализа

### Описательная статистика и сравнение групп

Весь материал обработан с использованием стандартных методов описательной статистики, а именно:  $M$  – средняя арифметическая величина,  $Me$  – медиана,  $Min$  – минимум, 25% и 75% процентиля,  $Max$  – максимум,  $m_x$  – стандартная ошибка средней арифметической. В группах с распределением отличным от нормального применяли медиану.

Для проверки статистических гипотез о различиях абсолютных и относительных частот, долей и отношений в двух независимых выборках использовали  $\chi^2$  Пирсона.

Для значений отличных от нормальных применяли критерии Манна-Уитни для двух групп и Крускала-Уоллиса для нескольких групп. Для сравнения значений в динамике применяли критерий Вилкоксона.

С целью определения предикторов послеоперационного воспаления проведен логистический регрессионный анализ, позволяющий строить статистическую модель для прогнозирования вероятности наступления события по имеющимся данным. Зависимой переменной в анализе являлась вероятность послеоперационного воспаления.

Вычисляли переменные в уравнении множественной логистической регрессии: коэффициенты  $\beta$ , константу  $\alpha$ , отношения шансов и  $\chi^2$  (статистика Вальда) для полученной модели. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$  (консультант – старший преподаватель кафедры медицинской информации и кибернетики института к.т.н. А.Е. Власенко).

### Глава 3

## ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ИНТРАОКУЛЯРНОГО ВВЕДЕНИЯ РАСТВОРОВ 1% ЛИДОКАИНА ГИДРОХЛОРИДА И 0,75% РОПИВАКАИНА ГИДРОХЛОРИДА НА ВНУТРИГЛАЗНЫЕ СТРУКТУРЫ КРОЛИКОВ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

### 3.1. Изучение влияния 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида и 1% раствора лидокаина гидрохлорида на структуры глазного яблока при внутрикамерном введении у кроликов

При проведении биомикроскопии у кроликов на первые сутки после введения в переднюю камеру глаза 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида токсического влияния на ткани, аллергической реакции и признаков воспаления не выявлено (рис. 5).

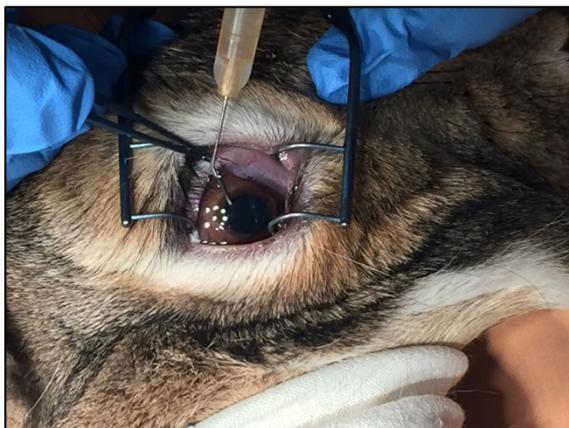


Рисунок 5–Введение раствора анестетика в переднюю камеру кролика

При осмотре восьми глаз кроликов, которым внутрикамерно вводился раствор ропивакаина гидрохлорида, выявлено следующее. Конъюнктив бледно-розовая, отделяемого из конъюнктивальной полости не было. Роговица

прозрачная, гладкая, блестящая. Влага передней камеры прозрачная. Радужка без видимых изменений. Хрусталики прозрачны. С глазного дна – розовый рефлекс. Изменений сетчатки не выявлено. У двух кроликов выявлена незначительная гипосфагма в верхних отделах глазного яблока (после фиксации пинцетом глазного яблока в ходе операции).

У кроликов группы 2, которым вводили 1% раствор лидокаина гидрохлорида в переднюю камеру, на первые сутки получены следующие результаты. У пяти кроликов глазные яблоки внешне спокойны. Роговица прозрачная. У двух кроликов – гипосфагма, легкие складки десцементовой оболочки, влага передней камеры прозрачная, радужка структурная. Офтальмоскопически – без патологии. У двух кроликов – единичные складки десцементовой оболочки, влага передней камеры прозрачная. Радужка структурная. Глазное дно – в пределах нормы. У одного кролика выявлена незначительная инъекция глазного яблока, единичные складки десцементовой оболочки, отек стромы в области парацентеза роговицы. Влага передней камеры прозрачная. Изменений сетчатки не выявлено (рис. 6).



Рисунок 6–Осложнения в первые сутки после введения препаратов в переднюю камеру глаза кроликов

В первые сутки после операции у кроликов контрольной группы выявлено следующее. У четырех кроликов гипосфагма. Роговица прозрачная. Передняя

камера средней глубины, влага прозрачная. Зрачок 4 мм, на свет реагирует. Хрусталик прозрачный, с глазного дна розовый рефлекс. У 16 кроликов изменений не выявлено ( $\chi^2=3,0$ ;  $p=0,22$ ).

У двух кроликов группы 1 на третьи сутки сохраняется гипосфагма. У четырех кроликов контрольной группы сохраняется гипосфагма. Среды глаза прозрачные. Глазное дно без видимой патологии.

При осмотре кроликов группы 2 на третьи сутки внешне спокойные глаза были у семи кроликов. У двух кроликов – гипосфагма, роговица прозрачная, влага передней камеры прозрачная, радужка структурная. Глазное дно в пределах нормы. У одного кролика выявлены незначительная инъеция глазного яблока, легкий отек стромы в области парацентеза роговицы. Влага передней камеры прозрачная, радужка структурная. Глазное дно без патологии.

При осмотре кроликов группы 1 на седьмые сутки интактные глаза у восьми кроликов. У двух кроликов сохраняется гипосфагма, роговица прозрачная, влага передней камеры прозрачная, радужка структурная. Глазное дно без патологии.

При осмотре на седьмые сутки кроликов, которым вводили в переднюю камеру 1% раствор лидокаина гидрохлорида, спокойные глаза были у восьми кроликов. У двух кроликов – гипосфагма, роговица прозрачная, влага передней камеры прозрачная, радужка структурная. С глазного дна – розовый рефлекс.

У четырех кроликов контрольной группы на седьмые сутки гипосфагма сохраняется, но она менее выражена. Роговица прозрачная. Передняя камера средней глубины, влага прозрачная. Хрусталик прозрачный. С глазного дна розовый рефлекс. Детали глазного дна без видимой патологии.

При анализе данных пахиметрии, которую выполняли кроликам исходно и на седьмые сутки после внутрикамерного введения, применяли критерий Вилкоксона. При сравнении центральной толщины роговицы (ЦТР) в динамике у кроликов (таблица 2), которым вводили 0,75% раствор ропивакаина гидрохлорида, не было получено статистически значимых различий ( $W=0,577$ ,

$p=0,564$ ). ЦТР у кроликов после введения внутрикамерно 1% раствор лидокаина гидрохлорида не изменилась ( $W=1,890$ ;  $p=0,059$ ). У кроликов после введения 0,9% раствора натрия хлорида толщина роговицы в центре исходно и на седьмые сутки в динамике не отличалась ( $W=1,732$ ;  $p=0,083$ ). При сравнении исходных значений пахиметрии применяли критерий Крускала-Уоллиса. Значения ЦТР статистически значимо не различались ( $H=0,193$ ,  $p=0,979$ ). На седьмые сутки также не было выявлено различий в группах по данным пахиметрии ( $H=0,045$ ;  $p=0,997$ ).

Таблица 2–Результаты ЦТР кроликов после введения в переднюю камеру 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида, 1% раствора лидокаина гидрохлорида и 0,9% раствора натрия хлорида (мкм)

Препарат для внутрикамерного введения (n–количество глаз)	Исходно	7-е сутки	p – критерий Вилкоксона
0,75% р-р ропивакаина гидрохлорида(n=10)	412,7±1,9	412,8±0,8	>0,05
1% р-р лидокаина гидрохлорида (n=10)	411,8±1,8	412,3±1,9	>0,05
0,9% р-р натрия хлорида (n=20)	412,0±1,3	412,3±1,3	>0,05

Для оценки данных эндотелиальной микроскопии у кроликов в динамике применяли критерий Вилкоксона (таблица 3). В группе кроликов, которым внутрикамерно вводили 0,75% раствор ропивакаина гидрохлорида, значимых различий в плотности клеток эндотелия до и после введения не было установлено ( $W=1,604$ ,  $p=0,109$ ). В группе кроликов, которым в переднюю камеру глаза вводили 1% раствор лидокаина гидрохлорида, плотность клеток заднего эпителия роговицы в динамике также не изменилась ( $W=1,807$ ,  $p=0,071$ ). В контрольной группе глаз кроликов плотность клеток эндотелия роговицы не

изменилась ( $W=1,242$ ,  $p=0,180$ ). Значения эндотелиальной микроскопии в группах сравнили по критерию Крускала-Уоллиса. Исходные данные не имели статистически значимых различий ( $H=2,193$ ,  $p=0,533$ ). На седьмые сутки данные в группах также не отличались ( $H=2,389$ ,  $p=0,496$ ).

Таблица 3–Плотность эндотелиальных клеток роговицы у кроликов после введения в переднюю камеру 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида, 1% раствора лидокаина гидрохлорида и 0,9% раствора натрия хлорида (клетки/мм<sup>2</sup>)

Группы кроликов (n-количество глаз)	Исходно	7-е сутки	p- критерий Вилкоксона
0,75% р-р ропивакаина гидрохлорида (n=10)	2421,9±11,9	2420,8±15,4	>0,05
1% р-р лидокаина гидрохлорида (n=10)	2413,0±8,2	2412,1±8,0	>0,05
0,9% р-р натрия хлорида (n=20)	2400,0±12,3	2399,6±12,4	>0.05

Таким образом, внутрикамерное введение 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида и 1% раствора лидокаина гидрохлорида при биомикроскопии, офтальмоскопии, а также при оценке данных пахиметрии и плотности эндотелиальных клеток роговицы не выявило токсического влияния данных растворов на структуры переднего сегмента глазных яблок кроликов.

### **3.2.Изучение влияния 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида на структуры глазного яблока при внутрикамерном и интравитреальном введении у кроликов**

При биомикроскопии исходно патологических изменений глазных яблок не выявлено. На первые сутки у кроликов после внутрикамерного введения 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида воспалительных, токсических и аллергических изменений глаз не было выявлено. У шести кроликов глаза были

спокойны. Роговица – прозрачная, гладкая, блестящая. Передняя камера средней глубины, влага прозрачная. Радужка структурная. Зрачок 4 мм, на свет реагирует. Хрусталики, стекловидное тело прозрачные. С глазного дна розовый рефлекс. У одного кролика выявлены единичные складки десцеметовой оболочки. Передняя камера средней глубины, влага прозрачная. Радужка структурная. Зрачок 3 мм, на свет реагирует. Хрусталик прозрачный. Стекловидное тело прозрачное. Глазное дно без патологии (рис. 7).

У пяти кроликов после введения 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида внутрикамерно и интравитреально глазные яблоки спокойны, в месте инъекции незначительная гиперемия конъюнктивы. Роговица прозрачная, гладкая, блестящая. Передняя камера средней глубины, влага прозрачная. Радужка структурная. Зрачок 4 мм, на свет реагирует. Хрусталики прозрачные. Стекловидное тело прозрачное. Глазное дно в пределах нормы. У двух кроликов глаз раздражен, гиперемия в месте инъекции. Единичные складки десцеметовой оболочки. Передняя камера средней глубины, влага прозрачная. Рисунок радужки ступешеван. Зрачок 4 мм, на свет реагирует. Хрусталик прозрачный. В стекловидном теле взвесь единичных клеток +. Сглазного дна розовый рефлекс.

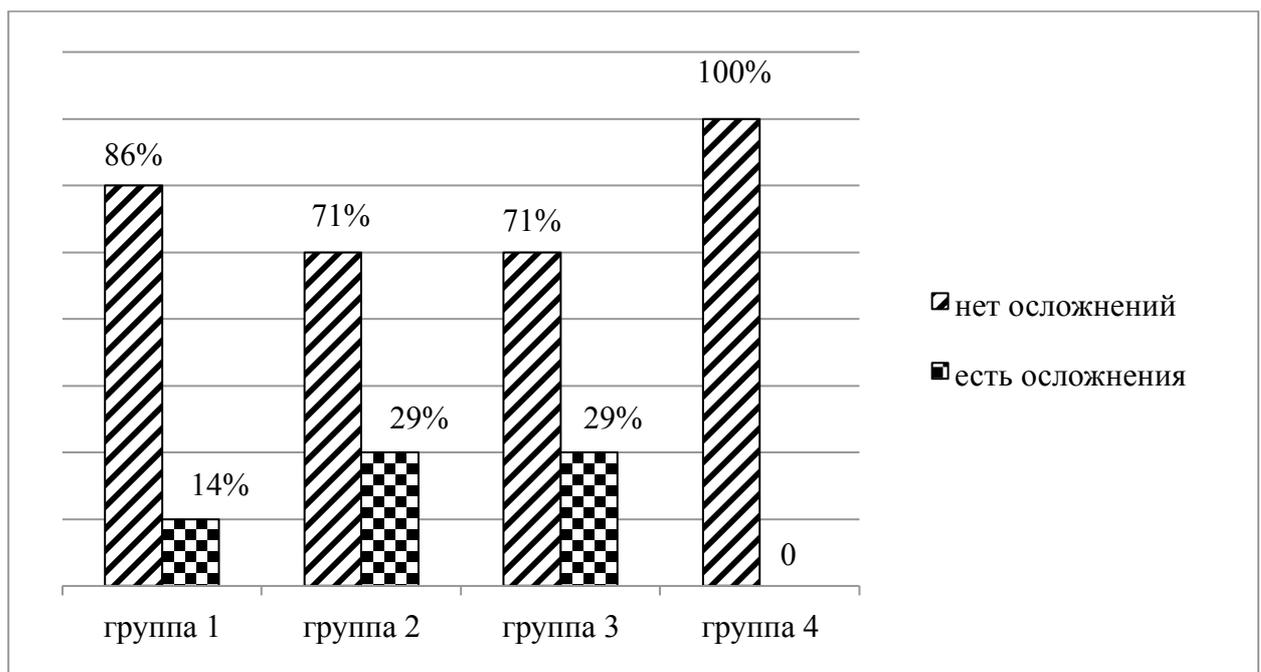


Рисунок 7–Количество осложнений у кроликов в первые сутки в эксперименте 2

У пяти кроликов после введения 0,9% раствора натрия хлорида внутрикамерно и интравитреально глаза спокойные. Роговица прозрачная, гладкая, блестящая. Передняя камера средней глубины, влага прозрачная. Радужка структурная. Зрачок 4 мм, на свет реагирует. Хрусталики, стекловидное тело прозрачные. С глазного дна – розовый рефлекс. У двух кроликов глаза раздражены, гиперемия в месте инъекции. На роговице единичные складки десцеметовой оболочки. Передняя камера средней глубины, влага прозрачная. Рисунок радужки стусеван. Зрачок 4 мм, на свет реагирует. Хрусталик прозрачный. В стекловидном теле взвесь клеток +1. Сетчатка без изменений ( $\chi^2=8,0$ ;  $p=0,092$ ).

На третьи сутки после операции у всех кроликов, которым в переднюю камеру вводили 0,75% раствор ропивакаина гидрохлорида, глаза спокойны. Роговица прозрачная. Передняя камера средней глубины, влага прозрачная. Хрусталики прозрачные. С глазного дна розовый рефлекс.

У пяти кроликов после введения 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида в переднюю камеру и интравитреально глаза спокойны. Среды прозрачные. С глазного дна розовый рефлекс. Сетчатка без изменений. У двух кроликов наблюдается гиперемия конъюнктивы в месте инъекции. Роговица прозрачная. Радужка структурная. Хрусталик прозрачный. В стекловидном теле сохраняется взвесь клеток в небольшом количестве. С глазного дна розовый рефлекс. Сетчатка без патологии.

У пяти кроликов после введения в переднюю камеру и в стекловидное тело 0,9% раствора натрия хлорида глаза спокойные. Среды прозрачные. С глазного дна розовый рефлекс. Сетчатка без патологии. У двух кроликов сохраняется гиперемия в месте инъекции. Роговица прозрачная. Передняя камера средней глубины, влага прозрачная. Зрачок 4 мм, на свет реагирует. Радужка структурная. Хрусталик прозрачный. В стекловидном теле сохраняется незначительная взвесь клеток. Рефлекс розовый. Сетчатка без патологических изменений.

На седьмые сутки у кроликов после внутрикамерного введения 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида глаза спокойны. Роговица прозрачная, гладкая, блестящая. Передняя камера средней глубины, влага прозрачная. Радужка структурная. Зрачок 3-4 мм, на свет реагирует. Хрусталик прозрачный. Стекловидное тело прозрачное. С глазного дна розовый рефлекс. У одного кролика после десцеметита роговица стала прозрачная.

У пяти кроликов после введения 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида внутрикамерно и интравитреально глаза спокойны, гиперемия в месте инъекции рассосалась. Роговица прозрачная, гладкая, блестящая. Передняя камера средней глубины, влага прозрачная. Радужка структурная. Зрачок 4 мм, на свет реагирует. Хрусталик прозрачный. Стекловидное тело прозрачное. С глазного дна розовый рефлекс. У двух кроликов глаза стали спокойнее, отмечается легкая гиперемия конъюнктивы в месте инъекции через склеру. Роговица прозрачная. Передняя камера средней глубины, влага прозрачная. Радужка структурная. Зрачок 4 мм, на свет реагирует. Хрусталик прозрачный. Взвесь клеток в стекловидном теле рассосалась. Рефлекс с глазного дна розовый.

На седьмые сутки у пяти кроликов после введения 0,9% раствора натрия хлорида интракамерально и интравитреально глаза спокойны, инъекция купировалась. Роговица прозрачная, гладкая, блестящая. Передняя камера средней глубины, влага прозрачная. Радужка структурная. Зрачок 4 мм, на свет реагирует. Хрусталик прозрачный. Стекловидное тело прозрачное. С глазного дна розовый рефлекс. У двух кроликов глаза стали спокойнее, незначительная гиперемия конъюнктивы в месте инъекции сохраняется. Роговица прозрачная, гладкая, блестящая. Передняя камера средней глубины, влага прозрачная. Радужка структурная. Хрусталики прозрачные. В стекловидном теле взвесь клеток рассосалась полностью. Глазное дно без патологии.

При проведении гистологического исследования энуклеированных глазных яблок кроликов установлено следующее.

Морфологически у кроликов после внутрикамерного введения 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида структура и целостность глазного яблока сохранены. Все слои прослеживаются четко. Роговица представлена уплощенным плоским эпителием на поверхности с подлежащей соединительнотканной основой в виде волокнистой ткани без признаков воспаления (рис. 8).

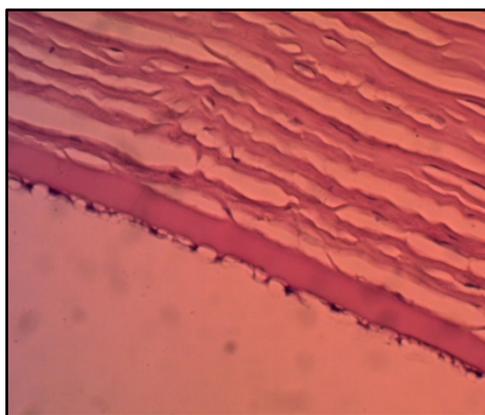


Рисунок 8–Задний эпителий роговицы кролика после введения 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида в переднюю камеру

Базальная мембрана сохранена. Плотность клеток заднего эпителия сохранена (рис. 10). Площадь клеток эндотелия не изменена, в среднем составила  $134,98 \pm 1,57$  мкм. Передняя камера глаза не расширена, воспалительных изменений нет. Радужка тонкая, содержит умеренное количество пигмента. В ней отмечается наличие небольшого количества мелких сосудов без воспалительных изменений. Цилиарное тело без воспаления. Задняя камера глаза свободная. Отростки цилиарного тела не изменены. Количество воспалительных клеток в цилиарном теле составило  $25,2 \pm 2,3$ . Морфометрические показатели клеток приведены в таблице 4. Площадь эндотелия сосудов цилиарного тела не изменена, в среднем составила  $65,20 \pm 3,45$  мкм. Сетчатка и хориоидея не утолщены, их структура не изменена. Толщина сетчатки в среднем составила  $215,48 \pm 2,05$  мкм, толщина хориоидеи  $56,96 \pm 1,09$  мкм. Отсутствовали признаки повреждения фоторецепторов, толщина и стратификация слоев не были нарушены, отека и пролиферативных процессов не было.

Таблица 4–Морфометрические показатели внутриглазных структур кроликов после интраокулярного введения 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида, 0,9% раствора натрия хлорида ( $M \pm m$ , мкм)

Группы Кроликов	Толщина сетчатки	Площадь заднего эпителия роговицы	Площадь эндотелия сосудов
группа 1 0,75% р-р ропивакаина гидрохлорида внутрикамерно	215,48±2,05	134,98±1,57	65,20±3,45
группа 2 0,75% р-р ропивакаина гидрохлорида внутрикамерно и интравитреально	218,16±1,4	136,74±2,8	66,73±4,08
группа 3 0,9% р-р натрия хлорида внутрикамерно и интравитреально	216,22±2,1	135,69±2,68	66,58±3,44
группа 4 контроль	216,12±2,26	136,83±3,04	65,12±3,42
р – достоверность (критерий Крускала-Уоллиса) по сравнению с контролем	> 0,05	> 0,05	> 0,05

У кроликов после введения 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида внутрикамерно и интравитреально строение глазного яблока полностью сохранено. Слои глазного яблока четко прослеживаются. Роговица несколько утолщенная, структура сохранена, покровный плоский эпителий тонкий, подлежащая основа несколько разволокнена, без воспалительных изменений. Задний эпителий роговицы не изменен, площадь клеток в среднем составила 136,74±2,8 мкм. Цилиарное тело несколько отечное с пролиферацией мелких сосудов и участками гиалиноза. Часть сосудов с несколько утолщенными

стенками. Площадь эндотелиальной клетки сосудов цилиарного тела в среднем составила  $66,73 \pm 4,08$  мкм. Радужная оболочка несколько отечная, сосуды радужки с частично гиалинизированными стенками. Венозный синус расширен с умеренной воспалительной инфильтрацией в виде очагов содержащих лимфоплазмочитарные элементы (воспаление ++). Сосуды расширены, стенки последних несколько утолщены. Количество воспалительных клеток в цилиарном теле в среднем составило  $77,3 \pm 2,8$ . Хориоидея не изменена, толщина в среднем  $55,1 \pm 0,66$  мкм (рис. 9).

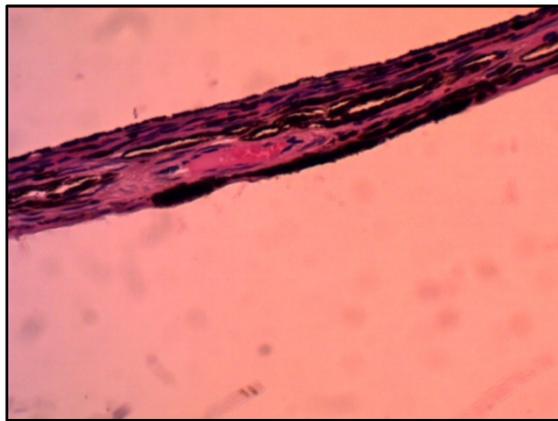


Рисунок 9– Хориоидея кролика после введения 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида в переднюю камеру и интравитреально. Гистологический препарат

Структура сетчатки полностью сохранена, толщина в среднем  $218,16 \pm 1,4$  мкм (рис. 10).

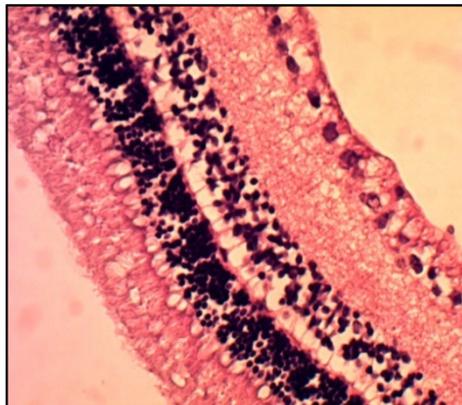


Рисунок 10– Сетчатка кролика после введения 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида в переднюю камеру и интравитреально

У кроликов после введения 0,9% раствора натрия хлорида внутрикамерно и интравитреально строение органа сохранено. Слои глазного яблока четко прослеживаются. Роговица несколько утолщенная, сохранного строения, покровный плоский эпителий тонкий, подлежащая основа несколько утолщена, без воспалительных изменений. Базальная мембрана роговицы утолщена, гиалинизирована. Площадь клетки заднего эпителия роговицы в среднем составила  $135,69 \pm 2,68$  мкм. Цилиарное тело отечное, с пролиферацией мелких сосудов. Часть сосудов с несколько утолщенными стенками. Радужная оболочка несколько отечная, сосуды радужки с частично гиалинизированными стенками. Венозный синус расширен, с умеренной воспалительной инфильтрацией (воспаление ++), в виде очагов содержащих лимфоплазмочитарные элементы. Количество воспалительных клеток в цилиарном теле составило  $61,6 \pm 3,2$ . Площадь клеток эндотелия сосудов в среднем составила  $66,58 \pm 3,44$  мкм. Сосуды расширены, стенки последних несколько утолщены. Следует отметить, что в этой группе в мышцах, окружающих глазное яблоко, также встречаются очаговые воспалительные инфильтраты, состоящие из зернистых лейкоцитов. Структура хориоидеи не изменена, хориоидея не утолщена. Толщина хориоидеи составила  $55,19 \pm 0,92$  мкм в среднем. Структура сетчатки сохранена, толщина ее в среднем составила  $216,22 \pm 2,1$  мкм.

При морфологическом исследовании глазных яблок кроликов (контроль, без вмешательства) установлено, что структура органа без изменений. Все слои прослеживаются четко. Роговица представлена уплощенным плоским эпителием на поверхности с подлежащей соединительнотканной основой в виде волокнистой ткани, без признаков воспаления. Базальная мембрана несколько утолщена. Площадь клеток заднего эпителия в среднем составила  $136,83 \pm 3,04$  мкм. Передняя камера глаза не расширена, воспалительных изменений нет. Радужка тонкая. В ней отмечается наличие небольшого количества мелких сосудов без воспалительных изменений. Венозный синус свободен. Количество клеток воспаления в цилиарном теле составило  $25,5 \pm 2,3$ . Других патологических

изменений (склероз, гиалиноз, отек, кровоизлияния) нет. Цилиарное тело и задняя камера глаза свободные, воспаление в последних отсутствует. Площадь клеток эндотелия сосудов в среднем составила  $65,12 \pm 3,42$  мкм. Структура хориоидеи не изменена, толщина ее составила  $56,5 \pm 0,71$  мкм. Структура сетчатки не изменена, толщина  $216,12 \pm 2,26$  мкм.

При сравнении толщины хориоидеи в группах животных применили критерий Крускала-Уоллиса. Статистически значимых различий получено не было ( $N=2,880; p=0,411$ ). Следовательно, 0,75% раствор ропивакаина гидрохлорида статистически значимо не изменяет толщину хориоидеи.

При сравнении толщины сетчатки в группах животных с помощью критерия Крускала-Уоллиса значимых различий не выявлено ( $N=1,614; p=0,204$ ). Раствор ропивакаина гидрохлорида при интраокулярном введении не изменяет структуру сетчатки. При сравнении площади клеток эндотелия в группах применяли критерий Крускала-Уоллиса (рис. 11). Площадь эндотелиальных клеток статистически значимо не менялась ( $N=0,099; p=0,753$ ).

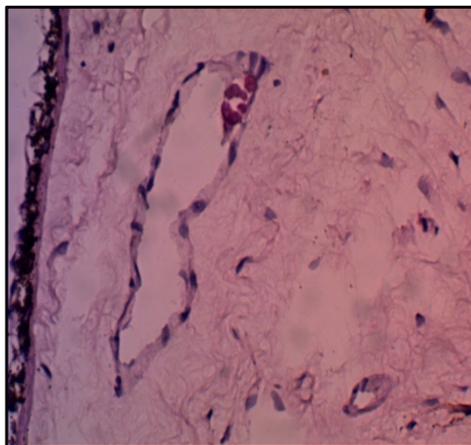


Рисунок 11 – Эндотелий сосудов цилиарного тела кролика после внутрикамерного и интравитреального введения 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида

Для сравнения площади клеток эндотелия сосудов цилиарного тела в группах животных использовали критерий Крускала-Уоллиса ( $N=0,115; p=0,734$ ).

Таким образом, выполненное морфологическое исследование тканей

глазных яблок животных с морфометрическим контролем (таблица 4) позволяет сделать заключение о безопасности 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида для роговицы, включая эндотелий роговицы, структур сосудистого тракта и сетчатки. Увеличение количества воспалительных клеток в цилиарном теле после интраокулярного введения 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида ( $77,3 \pm 2,8$  кл.) значимо не отличается от количества аналогичных клеток после введения 0,9% раствора натрия хлорида ( $61,6 \pm 3,2$  кл.) при  $p=0,21$ . Увеличение количества клеток в цилиарном теле – это непосредственная реакция на повреждение склеры и цилиарного тела инъекционной иглой (операционную травму).

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНЕСТЕТИКОВ ПРИ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ КАТАРАКТЫ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

### 4.1 Изучение частоты и интенсивности болевого синдрома в ходе операции факоэмульсификации катаракты с использованием субтеноновой анестезии 0,75% раствором ропивакаина гидрохлорида и субтеноновой анестезии 2% раствором лидокаина гидрохлорида

В этой части клинического исследования оценивали результаты операции ФЭК с использованием только субтеноновой анестезии 0,75% раствором ропивакаина гидрохлорида и 2% раствором лидокаина гидрохлорида (318 больных, 318 глаз).

В целом при ФЭК боль испытывали 54,7% больных (n=174). Не было ощущения боли в ходе операции в 45,3% случаев (n=144) (рис. 12). Для оценки влияния пола на частоту болевого синдрома применяли критерий  $\chi^2$ .

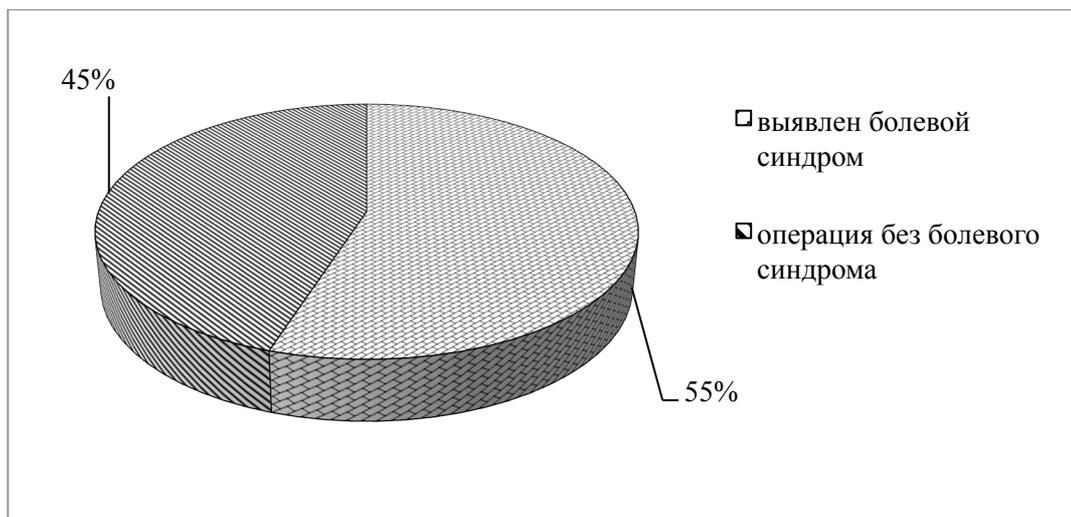


Рис. 12. Частота болевого синдрома при выполнении ФЭК

У мужчин (n=121) боль во время операции ФЭК возникла в 64 случаях (52,9%), боль не чувствовали 57 мужчин (47,1%). Женщины (n=197) испытывали боль во время операции в 110 случаях (55,8%), боли не было в 87 случаях (44,2%). Статистически значимых гендерных различий не выявлено ( $\chi^2=0,157$ ,  $p=0,692$ ). При оценке гендерных различий на интенсивность интраоперационного болевого синдрома применяли критерий Манна-Уитни. У мужчин (n=64) медиана боли во время операции составила 2,0 балла (2; 4), у женщин (n=110) – 2,5балла (1; 4) ( $U=0,158$ ,  $p=0,874$ ).

Пациенты среднего возраста (n=48) не чувствовали боль в 23 случаях (47,9%), боль во время операции ощущали 25 больных (52,1%). Испытывали боль во время операции ФЭК 68 пожилых пациента (55,3%), болевого синдрома не было у 55 больных (44,7%). У больных старческого возраста боли во время операции ФЭК не было в 66 случаях (44,9%). Испытывали чувство боли 81больной старческого возраста (55,1%). Статистически значимых различий не установлено ( $\chi^2=0,159$ ,  $p=0,924$ ). Для оценки влияния возраста больных по классификации ВОЗ на интенсивность боли использовали критерий Крускала-Уоллиса. Статистически значимых различий получено не было ( $H=0,551$ ,  $p=0,759$ ). У пациентов среднего возраста медиана боли составила 2,0 балла (2; 4), у больных пожилого возраста 2,0балла (2; 3), а у пациентов старческого возраста – 3,0 балла (1; 4).

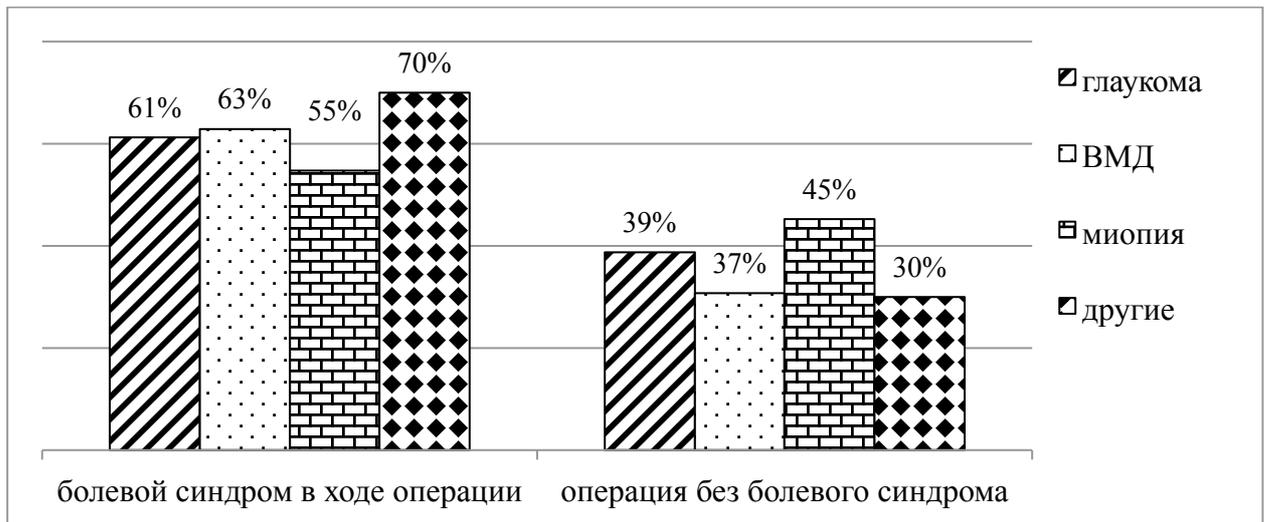
Пациенты, которым оперировали правый глаз (n=149) чувствовали боль во время операции в 80 случаях (53,7%). Болевой синдром не развился у 69 больных (46,3%). При операции на левом глазу боль чувствовали 94 пациента (55,6%), боли не было у 75 больных (44,4%) при  $\chi^2=0,054$ ,  $p=0,816$ . При ФЭК на правом глазу медиана боли составила 2,0 балла (1; 3), при операции на левом глазу 2,0 балла (2; 4) при  $U=2,386$  ( $p=0,017$ ).

У пациентов с корковой катарактой (n=181) боль была в 94 случаях (51,9%), не было чувства боли у 87 пациентов(48,1%). Больные с ядерной

катарактой (n=137) чувствовали боль во время операции в 80 случаях(58,4%), операция прошла безболезненно при удалении ядерной катаракты у 57 больных(41,6%) ( $\chi^2=1,066$ ,  $p=0,302$ ). При факоэмульсификации корковой катаракты медиана боли составила 2,0 балла (2; 4), при удалении ядерной катаракты – 3,0 балла(2; 4). Но эта разница была недостоверной, так как критерий Манна-Уитни составил  $U=0,466(p=0,642)$ .

Двадцать семь пациентов(62,8%) со зрелой катарактой (n=43) во время операции испытывали боль, у 16 (37,2%) боли не было. Пациенты с незрелой катарактой (n=274) чувствовали боль во время операции в 147 случаях(53,6%), не было боли в 127 случаях (46,4%) ( $\chi^2=0,912$ ,  $p=0,340$ ). Медиана боли во время операции ФЭК по поводу зрелой катаракты составила 2,0 балла (1; 3), при незрелой катаракте также 2,0 балла (2; 4) при  $U=0,551$  ( $p=0,581$ ).

Пациенты без сопутствующей глазной патологии (n=215) испытывали чувство боли во время операции в 111 случаях(51,6%), не чувствовали боль 104 пациента (48,4%) ( $\chi^2=2,186$ ,  $p=0,139$ ). В группе с сопутствующей глазной патологией (n=103) боль во время операции испытывали 63 (61,2%) пациента, не чувствовали боли 40 больных(38,8%). При оценке влияния отдельных нозологических форм на наличие болевого синдрома во время операции применяли критерий  $\chi^2$ . Во время операции чувствовали боль 30 больных с глаукомой(61,2%), 9 больных с сопутствующей ВМД (69,2%), 17 больных с миопией (54,8%) (n=31) и 7 больных с другой глазной патологией (70,0%) (n=10). Не было боли во время операции у 19 больных с глаукомой (38,8%), 4 больных с ВМД(30,8%), 14 человек с миопией (45,2%) и 3 человек с другими глазными болезнями(30,0%) (рис. 13). Статистически значимых различий не установлено ( $\chi^2=1,221$ ,  $p=0,748$ ).



**Рис.13. Частота болевого синдрома при ФЭК у больных с сопутствующей глазной патологией**

Медиана боли у пациентов с сопутствующей глазной патологией составила 3,0 балла (2; 4). Пациенты без сопутствующих глазных болезней боль воспринимали в ходе глазной операции менее интенсивно – 2,0 балла (1; 4). Для оценки влияния сопутствующей глазной патологии на интенсивность боли (глаукомы, ВМД, миопии и других заболеваний) применяли критерий Крускала-Уоллиса. Статистически значимых различий получено не было ( $H=6,02$ ,  $p=0,111$ ). Медиана боли у больных с глаукомой составила 2,0 балла (1; 4), с ВМД – 3,0 балла (3; 4), с миопией – 3,0 балла (2; 3), с другими глазными заболеваниями – 3,0 балла (2; 4). Снижение медианы боли у пациентов с первичной глаукомой, вероятно, было связано с многолетним применением офтальмогипотензивных капель с консервантом, регулярным измерением ВГД с эпibuльбарной анестезией и др.

Пациенты без гипертонической болезни ( $n=103$ ) чувствовали боль в 53 случаях (51,5%), боли не было у 50 пациентов (48,5%). У больных с гипертонической болезнью ( $n=215$ ) болевой синдром во время операции наблюдался в 121 случае (56,3%), боли не было у 94 человек (43,7%) ( $\chi^2=0,474$ ,  $p=0,491$ ). У пациентов с гипертонической болезнью медиана боли составила 2,0 балла (2; 4), без гипертонической болезни 3,0 балла (1; 4).

Больные с катарактой без сахарного диабета (n=270) не чувствовали боль во время операции в 125 случаях (46,3%), боль во время операции была у 145 человек (53,7%). Пациенты, страдающие сахарным диабетом (n=40) чувствовали боль в 21 случае (52,5%), боли не было у 19 пациентов (47,5%) ( $\chi^2=0,020$ ,  $p=0,887$ ). Медиана боли у пациентов без диабета составила 2,0 балла (2;4). У пациентов с сахарным диабетом 2 типа медиана интенсивности боли составила также 2,0 балла (2;4). По критерию Манна-Уитни разница оказалась статистически не достоверной ( $U=0,007$ ,  $p=0,994$ ). По данным литературы известно, что у больных диабетом из-за развития нейропатии снижается чувствительность, в том числе болевая. У большинства наших больных не было клинически значимой диабетической ретинопатии, соответственно, не было выявлено снижения болевой чувствительности в ходе операции ФЭК.

Таким образом, субтеноновая анестезия при ФЭК позволила нивелировать влияние пола, возраста больных, а также сопутствующих глазных (глаукома, миопия, ВМД) и соматических (АГ, СД) заболеваний на развитие болевого синдрома при выполнении ФЭК.

#### **4.2 Изучение частоты и интенсивности болевого синдрома**

##### **в раннем послеоперационном периоде**

**после фактоэмульсификации катаракты с применением субтеноновой анестезии 0,75% раствором ропивакаина гидрохлорида и субтеноновой анестезии 2% раствором лидокаина гидрохлорида**

В этой части клинического исследования оценивали результаты операции ФЭК с использованием только субтеноновой анестезии 0,75% раствором ропивакаина гидрохлорида и 2% раствором лидокаина гидрохлорида (318 больных, 318 глаз).

В целом, в течение первых суток после операции ФЭК боль испытывали 37,5% (n=115) больных. Ощущения боли после операции не испытывали 62,5% (n=192) пациентов.

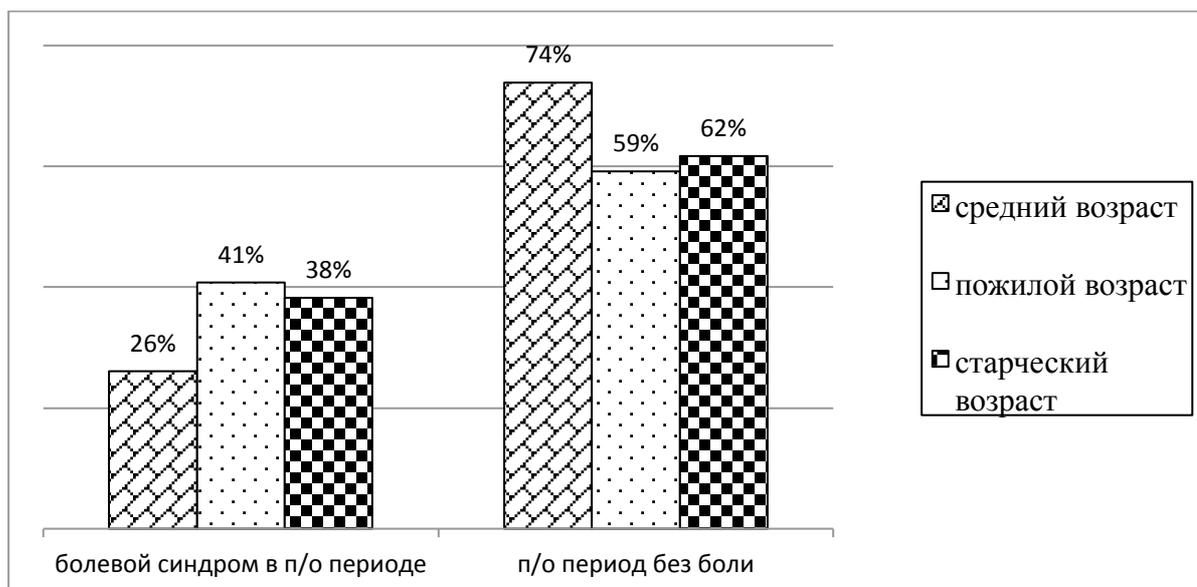
При применении 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида боль во время операции не чувствовали 67,3% (n=105) больных, при использовании 2% раствора лидокаина гидрохлорида – 53,7% (n=87) пациентов.

Оценили влияние пола на развитие болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде (в течение первых суток после операции). Мужчины (n=119) не чувствовали боль после операции в 76 случаях (63,9%), женщины (n=188) – в 116 случаях (61,7%). Ощущали боль в раннем послеоперационном периоде 43 человека мужского пола (36,1%) и 72 женского (38,3%) ( $\chi^2=0,146$ ,  $p=0,703$ ). У мужчин (n=43) медиана интенсивности боли составила 1,0 балл(1; 2). У женщины (n=72) медиана интенсивности боли составила 1,5 балла (1; 3) (U=2,093 ( $p=0,036$ )).

При оценке зависимости болевого синдрома после операции от возраста больных получили следующие данные. Пациенты среднего возраста (n=46) не чувствовали боль в раннем послеоперационном периоде в 34 случаях (73,9%), больные пожилого возраста (n=120) – в 71 случае (59,2%), старческого возраста (n=141) – в 87 случаях (61,7%) ( $\chi^2=3,165$ ,  $p=0,205$ ).

У пациентов среднего возраста медиана интенсивности боли составила 1,5 балла (1; 2), у пациентов пожилого возраста 1,0 балл (1-2), у пациентов старческого возраста после операции медиана боли составила 1,0 (1; 2) (рис. 14).

Пациенты, которым оперировали правый глаз (n=145), не чувствовали боль после операции в 90 случаях (62,1%). Больным, которым оперировали левый глаз (n=162), в 102 случаях (63,0%) также боль не испытывали. Соответственно боль после операции испытывали 55 пациентов (37,9%) после операции на правом глазу и 60 пациентов (37,0%) после операции на левом глазу ( $\chi^2=0,026$ ,  $p=0,872$ ). Для правого глаза (n=55) медиана интенсивности боли составила 1,0 балл (1; 2), для левого глаза (n=60) также 1,0 балл (1; 2). Статистически значимых различий не получено (U=0,208,  $p=0,835$ ).



**Рис. 14. Частота послеоперационного болевого синдрома в разных возрастных группах**

Оценили возможное влияние клинической разновидности катаракты (корковая, ядерная) на развитие болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде с помощью критерия  $\chi^2$ . В раннем послеоперационном периоде не чувствовали боль 116 пациентов (66,3%) с корковой катарактой (n=175) и 76 пациентов (57,6%) с ядерной катарактой (n=132). В течение первых суток после операции боль испытывали 59 пациентов (33,7%) с корковой катарактой и 56 пациентов (42,4%) с ядерной катарактой. Статистически значимых различий получено не было ( $\chi^2=2,437$ ; p=0,119). После ФЭК по поводу корковой катаракты (n=59) медиана интенсивности боли составила 1,0 балл (1; 2). После ФЭК по поводу ядерной катаракты (n=56) медиана интенсивности боли составила 2,0 балла (1; 3), что можно объяснить большим количеством ультразвуковой энергии, которая потребовалась для удаления более плотного ядра (U=1,682; p=0,093).

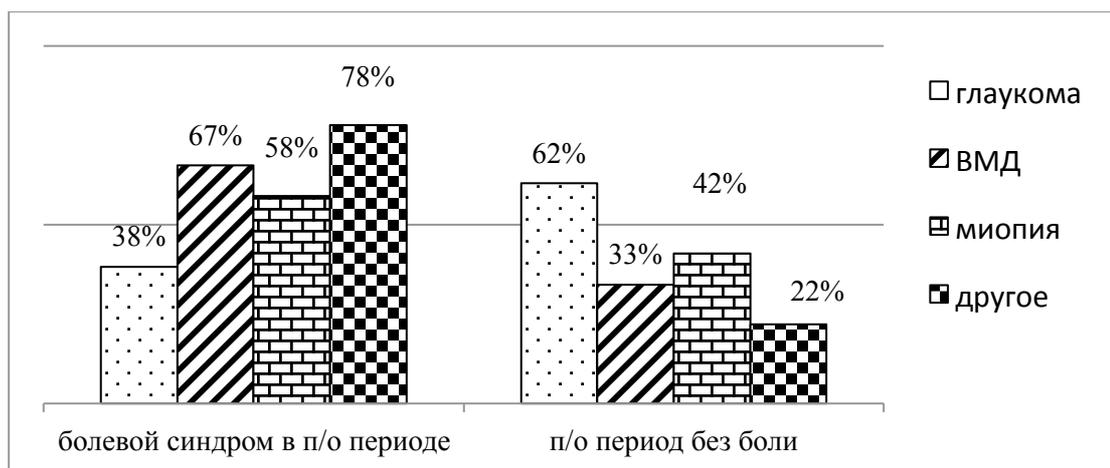
Зависимость развития болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде от зрелости катаракты оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ . Не испытывали боль в раннем послеоперационном периоде 31 пациент (72,1%) со

зрелой катарактой (n=43), 160 пациентов (60,8%) с незрелой катарактой (n=263). Чувствовали боль в раннем послеоперационном периоде 12 пациентов (27,9%) со зрелой катарактой и 103 больных (39,2%) с незрелой катарактой ( $\chi^2=1,996$ ; p=0,158).

После операции ФЭК по поводу зрелой катаракты медиана интенсивности боли в течение первых суток составила 1,0 балл (1; 1,5). После удаления незрелой катаракты медиана интенсивности боли послеоперации также составила 1,0 балл (1; 2). Выявленная плотность ядер хрусталиков также оказалась незначимой. Коэффициент С.Д.Е. во время операции при незрелой катаракте составил  $17,71 \pm 1,0$  ед., при зрелой катаракте  $-33,75 \pm 4,2$  ед. (критерий Манна-Уитни  $U=0,630$ ; p=0,529).

Оценили влияние сопутствующей патологии на развитие боли в раннем послеоперационном периоде, используя критерий  $\chi^2$ . Боль не чувствовали 134 пациента (64,4%) без сопутствующей глазной патологии (n=208) и 58 больных (58,6%) с сопутствующей глазной патологией (n=99). Испытывали чувство боли в раннем послеоперационном периоде 74 больных без сопутствующей глазной патологии (35,6%) и 41 пациент (41,4%) с сопутствующей глазной патологией. Учитывались следующие заболевания: глаукома, ВМД, миопия и другие (различные дистрофии сетчатки). Не было боли после операции у 29 пациентов с глаукомой (61,7%) (n=47), у 4 больных с ВМД (33,3%) (n=12), с миопией у 18 человек (58,1%) (n=31), с другими болезнями 7 больных (77,8%) (n=9). Испытывали чувство боли в раннем послеоперационном периоде 18 больных с глаукомой (38,3%), 8 пациентов с ВМД (66,7%), с миопией 13 больных (41,9%) и с другими заболеваниями 2 пациента (22,2%). Статистически значимых различий между этими группами получено не было ( $\chi^2=4,712$ ; p=0,194). Медиана интенсивности боли составила 1,0 балл (1; 2) для пациентов с сопутствующей глазной патологией (n=41). У пациентов без сопутствующей глазной патологии (n=74) медиана интенсивности боли после операции также составила 1,0 балл (1; 2). Для оценки влияния сопутствующей глазной патологии

на интенсивность боли (глаукомы, ВМД, миопии и других заболеваний) применяли критерий Крускала-Уоллиса (рис. 15). Медиана интенсивности боли у больных с глаукомой (n=18) составила 1,0балл (1; 2), с ВМД (n=8)–1,5балла (1; 4), с миопией (n=13)–1,0балл (1; 2), с другими глазными заболеваниями (n=2) 2,0 балла (2; 2). Статистически значимых различий получено не было (H=1,816; p=0,611).



**Рис. 15. Частота послеоперационного болевого синдрома у больных с сопутствующей глазной патологией**

Не чувствовали боль в раннем послеоперационном периоде 62 пациента (62,6%) без гипертонической болезни (n=99) и 78 больных (37,5%) с гипертонической болезнью (n=208). Медиана интенсивности боли у больных без гипертонической болезни (n=37) составила 1,0 балл (1; 2), у пациентов с гипертонической болезнью (n=78) также 1,0 балл (1; 2) (U=0,358, p=0,720).

Пациенты без сахарного диабета (n=260) не чувствовали боль после операции в 167 случаях (62,4%), с сахарным диабетом (n=39) – в 22 случаях (56,4%). Боль в раннем послеоперационном периоде возникла у 93 пациентов без сахарного диабета (35,8%) и у 17 пациентов (43,6%) с сахарным диабетом ( $\chi^2=0,892$ ; p=0,345). Медиана интенсивности боли у больных без сахарного диабета (n=93) составила 1,0 балл (1; 1). Больные с сахарным диабетом боль в глазу после операции (n=17) воспринимали сильнее – медиана составила 2,0 балла (1; 2) (U=0,717, p=0,473).

Таким образом, субтеноновая анестезия при ФЭК позволила устранить влияние пола, возраста больных, сопутствующих глазных и соматических заболеваний на развитие послеоперационного болевого синдрома.

#### **4.3 Сравнительный анализ эффективности субтеноновой анестезии 0,75% раствором ропивакаина гидрохлорида, субтеноновой анестезии 2% раствором лидокаина гидрохлорида и эпibuльбарной анестезии 0,5% раствором проксиметакаина гидрохлорида при ФЭК**

Медиана интенсивности боли в ходе операции ФЭКу 446 больных составила 2 балла (0; 4). В группе больных, у которых в качестве анестетика использовали 0,75% раствор ропивакаина гидрохлорида, медиана интенсивности боли составила 0 баллов (0; 1). В группе больных катарактой, которых оперировали с использованием 2% раствора лидокаина гидрохлорида, медиана интенсивности боли составила 2,0 балла (0; 4). В группе больных, которых оперировали с анестезией 0,5% раствором проксиметакаина гидрохлорида, медиана интенсивности боли составила 4,0 балла (3; 5). Различия между группами статистически достоверны ( $p < 0,001$ ).

При анализе данных всех 446 оперированных больных не испытывали боль в ходе операции ФЭК 144 больных (32,3% случаев). Девяносто восемь пациентов (62,8% случаев) из 156 человек, которым субтеноновую анестезию проводили 0,75% раствором ропивакаина гидрохлорида, не чувствовали боль (таблица 5). При использовании субтеноновой анестезии 2% раствором лидокаина гидрохлорида боли не было у 46 больных (28,3%) из 162 пациентов. При применении эпibuльбарной анестезии 0,5% раствором проксиметакаина гидрохлорида все пациенты чувствовали боль различной степени выраженности (100%): незначительную боль (1-2 балла) ощущали 23 пациента (18,0% случаев); боль средней интенсивности (3-5 баллов) чувствовали 79 больных (61,7% случаев); интенсивную боль – 26 пациентов (20,3% случаев). В группах больных, которым выполняли субтеноновую анестезию 0,75% раствором

ропивакаина гидрохлорида и 2% раствором лидокаина гидрохлорида, интенсивную боль чувствовали только 2 и 6 больных соответственно. Риск развития болевого синдрома в ходе операции ФЭК при использовании 2% раствора лидокаина гидрохлорида по сравнению с 0,75% раствором ропивакаина гидрохлорида выше в 2 раза [1,5—2,4] на 34%.

**Таблица 5**

***Интенсивность боли при выполнении операции ФЭК в группах больных с субтеноновой анестезией 0,75% раствором ропивакаина гидрохлорида, субтеноновой анестезией 2% раствором лидокаина гидрохлорида и эпibuльбарной анестезией 0,5% раствором проксиметакаина гидрохлорида***

Интенсивность боли (ВАШ)	Количество больных	0,75% р-р ропивакаина гидрохлорида	2% р-р лидокаина гидрохлорида	0,5% р-р проксиметакаина гидрохлорида	Достоверность (p)
Нет боли (0 баллов)	144 (32,3%)	98 (62,8%)	46 (28,3%)	0	0,001
Незначительная боль (1-2 балла)	113 (25,3%)	45 (28,9%)	45 (27,8%)	23 (18,0%)	0,001
Боль средней интенсивности (3-5 баллов)	155 (34,7%)	11 (7,0%)	65 (40,2%)	79 (61,7%)	0,399
Интенсивная боль (6-10 баллов)	34 (7,6%)	2 (1,3%)	6 (3,7%)	26 (20,3%)	0,740

При выполнении анестезии 0,75% раствором ропивакаина гидрохлорида в ходе операции ФЭК внутривенное введение анальгетика потребовалось 2 больным (1,2% случаев), медиана интенсивности боли у которых в ходе операции составила 7,5 баллов (7; 7,5). При выполнении операции с анестезией 2% раствором лидокаина гидрохлорида дополнительное внутривенное обезболивание потребовалось 6 больным (3,7% случаев), медиана интенсивности

боли у которых составила 6,5 баллов (6; 8). При выполнении операции под эпibuльбарной анестезией 0,5% раствором проксиметакаина гидрохлорида дополнительное внутривенное обезболивание потребовалось в 24 случаях (18% случаев). Медиана интенсивность боли при этом составила 7,5 баллов (6; 8) ( $\chi^2=41,7$ ,  $p<0,001$ ).

Ниже приведены данные по интенсивности болевого синдрома у пациентов, которым потребовалось применение ирис-ретракторов в ходе операции. В группе больных, у которых операция ФЭК выполнялась с субтеноновой анестезией 0,75% раствором ропивакаина гидрохлорида, ирис-ретракторы применялись у 18 больных (11,5%), у пациентов с субтеноновой анестезией 2% раствором лидокаина гидрохлорида – в 19 случаях (11,7%), у больных с эпibuльбарной анестезией 0,5% раствором проксиметакаина гидрохлорида – у 19 пациентов (14,8%). При сравнении интенсивности интраоперационного болевого синдрома в группах с субтеноновой анестезией 0,75% раствором ропивакаина гидрохлорида и эпibuльбарной анестезией 0,5% раствором проксиметакаина гидрохлорида установлены значимые различия ( $U=4,184$ ;  $p<0,001$ ). При выполнении операции с использованием ирис-ретракторов при анестезии 0,75% раствором ропивакаина гидрохлорида медиана интенсивности боли по ВАШ составила 3,5 балла (2; 5), при анестезии 0,5% раствором проксиметакаина гидрохлорида 7,5 баллов (6; 8) ( $p<0,001$ ). При сравнении интенсивности интраоперационной боли в группах с субтеноновой анестезией 2% раствором лидокаина гидрохлорида (медиана 5,0 баллов (5; 5)) и эпibuльбарной анестезией 0,5% раствором проксиметакаина гидрохлорида (медиана 7,5 баллов (6; 8)) выявлены значимые различия ( $U=3,843$ ,  $p<0,001$ ).

При сравнении интенсивности болевого синдрома у больных после ФЭК в раннем послеоперационном периоде получены следующие результаты. Интенсивность болевого синдрома в группах больных с субтеноновой анестезией 0,75% раствором ропивакаина гидрохлорида (медиана 0 (0; 2,25)) и эпibuльбарной анестезией 0,5% раствором проксиметакаина гидрохлорида

(медиана 3,0 балла (2; 4))статистически значимо различалась ( $U=2,89; p<0,001$ ). При сравнении групп больных с субтеноновой анестезией 2% раствором лидокаина гидрохлорида (медиана 1,0 балл (0; 3))и эпibuльбарной анестезией 0,5% раствором проксиметакаина гидрохлорида (медиана 3,0 балла (2; 4))также выявлены различия ( $U=2,54, p<0,012$ ). Риск возникновения болевого синдрома после операции при использовании 2% раствора лидокаина гидрохлорида, по сравнению с 0,75% раствором ропивакаина гидрохлорида, выше в 1,7 раза [1,2-2,3] (на 19%).

Для определения безопасности 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида в клинической практике изучили остроту зрения до и после операции и количество экссудативных реакций после операции. Острота зрения до операции в группе больных с анестезией 0,75% раствором ропивакаина гидрохлорида составила  $0,1\pm 0,01$ ; у больных с анестезией 2% раствором лидокаина гидрохлорида –  $0,15\pm 0,02$ ; у больных с анестезией 0,5% раствором проксиметакаина гидрохлорида  $-0,1\pm 0,02$  ( $p>0,05$ ). После операции во всех трех группах наблюдалось значительное повышение остроты зрения. В группе с анестезией 0,75% раствором ропивакаина гидрохлорида острота зрения после ФЭК составила  $0,9\pm 0,02$ ; в группе с анестезией 2% раствором лидокаина гидрохлорида –  $0,7\pm 0,02$ ; в группе с анестезией 0,5% раствором проксиметакаина гидрохлорида  $0,6\pm 0,01$  ( $p<0,001$ ). У 18 пациентов возникли осложнения в виде экссудативных реакций в раннем послеоперационном периоде. Частота экссудативных реакций в группах распределилась следующим образом. В группе больных с анестезией 0,75% раствором ропивакаина гидрохлорида выявлен 1 случай экссудативной операции после операции (0,6%), в группе больных с анестезией 2% раствором лидокаина гидрохлорида было 7 случаев экссудативных реакций (4,3%), в группе больных с анестезией 0,5% раствором проксиметакаина гидрохлорида установлено 10 таких случаев (7,8%) ( $p<0,05$ ).

Таким образом, установлена более высокая эффективность субтеноновой

анестезии 0,75% раствором ропивакаина гидрохлорида при выполнении ФЭК в сравнении с субтеноновой анестезии 2% раствором лидокаина гидрохлорида и эпibuльбарной анестезии 0,5% раствором проксиметакаина гидрохлорида, в том числе при операциях в осложненных случаях (миоз, задние синехии и др.), потребовавших применения ирис-ретракторов.

## Глава 5

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ  
РЕАКЦИИ ПОСЛЕ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ КАТАРАКТЫ  
(РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)**

Все операции ФЭК прошли по плану. Получено повышение остроты зрения с исходных  $0,1 \pm 0,005$  до  $0,8 \pm 0,01$  после операции ( $p < 0,005$ ). У большинства оперированных пациентов послеоперационный период протекал гладко, без воспалительной реакции. Только у 0,6% пациентов ( $n=1$ ) с субтеновой анестезией 0,75% раствором ропивакаина гидрохлорида развилась легкая экссудативная реакция в виде нитей фибрина в передней камере, на поверхности ИОЛ, отека радужки. У 4,3% пациентов ( $n=7$ ) с субтеноновой анестезией 2% раствором лидокаина гидрохлорида развилась послеоперационная экссудативная реакция. В группе больных с эпibuльбарной анестезией 0,5% раствором проксиметакаина гидрохлорида послеоперационное воспаление развилось у 7,8% пациентов ( $n=10$ ) ( $p=0,516$ ,  $\chi^2=4,166$ ).

В связи с поставленной задачей изучения риска развития послеоперационной воспалительной реакции на основании состава слезной жидкости и клинических данных была построена модель прогнозирования с помощью метода логистической регрессии.

В таблице 6 представлена динамика концентраций белков слезной жидкости у пациентов, оперированных по поводу катаракты.

**Таблица 6**

***Динамика концентраций белков слезной жидкости у пациентов,  
оперированных по поводу катаракты***

Период	Концентрация белков в слезе больных
--------	-------------------------------------

наблюдения	Альбумин, мг/л	$\alpha_2$ -МГ, мг/л	IgG, мг/л	Лактоферрин, мг/л
До операции	13,4±2,64	1,18±0,12	4,24±0,46	57,84±5,89
1-е сутки после ФЭК	27,83±3,97 W=3,391 p <sub>1</sub> =0,001	2,02±0,18 W=3,675 p <sub>1</sub> <0,001	7,39±0,76 W=3,586 p <sub>1</sub> <0,001	69,45±6,62 W=1,707 p <sub>1</sub> =0,088
7-е сутки после ФЭК	10,38±1,87 W=0,957 p <sub>3</sub> =0,339 $\chi^2=20,347$ p <sub>4</sub> <0,001	1,31±0,15 W=0,549 p <sub>3</sub> =0,583 $\chi^2=24,0$ p <sub>4</sub> <0,001	3,87±0,39 W=0,568 p <sub>3</sub> =0,570 $\chi^2=25,837$ p <sub>4</sub> <0,001	60,16±7,35 W=0,196 p <sub>3</sub> =0,845 $\chi^2=2,361$ p <sub>4</sub> =0,307
Больные с воспалительной реакцией в послеоперационном периоде				
До операции	11,0±2,59 U=0,324 p <sub>2</sub> =0,746	1,91±0,197 U=3,308 p <sub>2</sub> =0,001	4,56±0,64 U=0,290 p <sub>2</sub> =0,772	56,06±9,5 U=0,363 p <sub>2</sub> =0,717
1-е сутки после ФЭК	18,0±3,6 W=1,047 p <sub>1</sub> =0,295 U=1,515 p <sub>2</sub> =0,13	2,07±0,28 W=0,893 p <sub>1</sub> =0,372 U=0,187 p <sub>2</sub> =0,852	6,98±1,0 W=2,156 p <sub>1</sub> =0,031 U=0,373 p <sub>2</sub> =0,709	70,4±9,14 W=1,285 p <sub>1</sub> =0,199 U=0,073 p <sub>2</sub> =0,942
7-е сутки после ФЭК	10,74±2,59 W=0,129 p <sub>3</sub> =0,897 $\chi^2=2,4$ p <sub>4</sub> =0,301 U=0,613 p <sub>3</sub> =0,540	1,60±0,22 W=1,241 p <sub>3</sub> =0,214 $\chi^2=3,444$ p <sub>4</sub> =0,179 U=1,846 p <sub>2</sub> =0,065	5,95±0,96 W=0,893 p <sub>3</sub> =0,372 $\chi^2=7,444$ p <sub>4</sub> =0,024 U=0,247 p <sub>2</sub> =0,014	75,4±11,4 W=1,113 p <sub>3</sub> =0,266 $\chi^2=0,535$ p <sub>4</sub> =0,765 U=0,944 p <sub>2</sub> =0,345

p<sub>1</sub> –различие исходного показателя в сравнении с первыми сутками после операции; p<sub>2</sub>– различия содержания белков слезы у больных с воспалительной послеоперационной реакцией в сравнении с основной группой (без осложнений); p<sub>3</sub> –сравнение значений белков в слезе больных на 7-е сутки после операции с исходными данными; p<sub>4</sub> –различия белков в динамике.

Как следует из данных таблицы, в 1-е сутки после операции в слезной жидкости больных резко, почти в 2 раза возрастает концентрация альбумина и увеличивается содержание  $\alpha_2$ -МГ. Альбумин является низкомолекулярным

белком, «свидетелем» высокой проницаемости гематофтальмического барьера. Повышение концентрации  $\alpha_2$ -МГ в раннем послеоперационном периоде, вероятно, связано с его ролью регулятора ряда компонентов иммунитета в ответ на операционную травму [43, 44]. Известно, что  $\alpha_2$ -МГ, является высокомолекулярным полифункциональным гликопротеином, синтезируемым преимущественно печенью [212]. Иммуноглобулины – белки, содержащиеся в сыворотке крови и тканевых жидкостях, играют роль не только связывания с патогеном, но и осуществляют эффекторные функции. Однако при воспалительной реакции наблюдаются явления экссудации и происходит «подтекание» не только низкомолекулярных, но и высокомолекулярных белков из кровотока. В частности,  $\alpha_2$ -МГ рекомендуется для оценки селективности проницаемости тканей или как маркер экссудации при заболеваниях лор-органов [169].

При анализе данных концентраций белков слезной жидкости установлено (таблица 6), что в динамике у пациентов без воспалительной реакции значительно изменялась концентрация только IgG и  $\alpha_2$ -МГ (увеличивалась на первые сутки после операции и возвращалась практически к исходным значениям на седьмые сутки).

В группе больных с воспалением изменялась концентрация только IgG в слезе больных. Исходные значения концентрации  $\alpha_2$ -МГ значительно различаются у пациентов без воспаления и с воспалением. На первые сутки после операции значимых различий между группами по концентрации белков не было. На седьмые сутки значительно различалась в группах концентрация IgG. В динамике в группе больных без воспаления изменялась концентрация альбумина, IgG и  $\alpha_2$ -МГ (увеличивалась на первые сутки и возвращалась практически к исходным значениям на седьмые сутки). В группе больных с воспалением такая закономерность выявлена только у больных с IgG. Таким образом, сделано предположение, что исходная концентрация  $\alpha_2$ -МГ может быть маркером послеоперационного воспаления.

В работе проводилась разработка алгоритма прогноза послеоперационной внутриглазной воспалительной реакции с учетом исходного клинико-иммунологического статуса больных с возрастной катарактой. Прогнозируемая величина – наличие воспаления, кодировали – 1, отсутствие воспаления – 0.

### **Построение математической модели риска развития послеоперационного воспаления**

Выборка включает в себя 49 больных с возрастной катарактой (49 глаз). Из них 20,5% пациентов (n=18) в раннем послеоперационном периоде была выявлена воспалительная реакция. У 79,5% больных (n=31) послеоперационный период протекал без осложнений. Входные переменные представлены как качественными, так и количественными признаками. Для количественных признаков была проведена процедура оптимальной категоризации в 2 этапа. На первом этапе рассчитали статистически значимые различия величины анализируемого признака в зависимости от исхода программы (с помощью критерия Манна-Уитни – U). На втором этапе для тех переменных, у которых выявленные различия статистически значимы, рассчитали веса категорий (WOE). Расчет весов категорий - это процедура поиска критических точек, которая заключается в итерационном разбиении всего диапазона изменения количественной величины на отдельные интервалы, между которыми различия частоты встречаемости зависимого признака максимальные [102].

Все качественные переменные были преобразованы в бинарные dummy-переменные, где для каждой категории исходного показателя создается своя переменная, в которой 1 указывает на наличие у пациента данного признака, 0 – отсутствие. Всего в итоге было получено 12 входных переменных.

*Таблица 7*

*Диапазоны значений  $\alpha_2$ -МГ в слезе и возраста больных, доля пациентов с послеоперационным воспалением и спокойным послеоперационным периодом ( $\chi^2$ )*

Показатель	U(p)	Критические Точки	Доля больных с послеоперационным воспалением	$\chi^2$ (p)
$\alpha_2$ -МГ, г/л	2,36 (p=0,018)	$\leq 1,03$ г/л	5% (1/20)	12,43 (p<0,001)
		$> 1,03$ г/л	59% (17/29)	
Возраст больных, лет	3,31 (p=0,001)	$\leq 62$ года	8% (1/13)	4,83 (p=0,028)
		$> 62$ года	47% (17/36)	

Для построения прогнозирующей модели всю выборку разделили на обучающую и тестовую, в целях исключения переобучения модели. На обучающей выборке определяли параметры и коэффициенты модели, а на тестовой осуществляли проверку качества. Как правило, соотношение обучающей и тестовой выборки составляет 8:2, разделение на выборки проводится методом рандомизации. Таким образом, в обучающую выборку попало 40 наблюдений, а в тестовую 9. Распределение прогнозируемой переменной в обучающей и тестовой выборках приведено в таблице 8.

**Таблица 8**

***Распределение прогнозируемой переменной в обучающей и тестовой выборках***

Выборка	Прогнозируемая переменная				Всего
	0 – воспаления нет		1 – воспаление есть		
	абс.	%	абс.	%	
Обучающая	25	63	15	37	40
Тестовая	6	67	3	33	9
Всего	31	63	18	37	49

Распределение прогнозируемой переменной в обучающей и тестовой выборках статистически значимо не отличается  $\chi^2=0,06$ , p=0,815.

Следующая задача – это отбор переменных для включения в модель. Число переменных зависит от объема выборки и соотношения «плохих» (есть воспаление) и «хороших» (нет воспаления) случаев, и определяется по формуле 1 [211].

$$k = \frac{N * p}{10} + 1 \quad , \text{ где}$$

$k$  – максимальное число входных переменных, включенных в модель,

$N$  – объем выборки,

$p$  – минимальное из значений, характеризующих долю «плохих» и «хороших» случаев.

В нашем случае объем выборки составляет 49 случаев, доля «плохих случаев» – 37%, доля хороших – 63%. Исходя из формулы, рекомендуемое число входных переменных для включения в модель равно 3.

В качестве метода моделирования выбрана логистическая регрессия со штрафом (penalized logistic regression). Выбор метода объясняется необходимостью оценки вклада каждого фактора в прогнозируемый эффект и дихотомической шкалой измерения выходной величины. Результаты моделирования представлены статистической значимостью входных переменных ( $p$ ), оцененной с помощью теста Вальда ( $W$ ), скорректированным относительным риском ( $RR$ ) с указанием его 95% доверительного интервала и скорректированным абсолютным риском ( $ARR$ ). Скорректированный относительный риск показывает, во сколько раз наличие данного фактора увеличивает риск возникновения послеоперационной воспалительной реакции с учетом влияния всех остальных факторов, включенных в модель [239]. Скорректированный абсолютный риск показывает, на сколько процентов наличие указанного фактора увеличивает вероятность возникновения послеоперационного воспаления [215]. Результаты моделирования представлены в таблице 9.

**Таблица 9**

***Параметры модели прогноза развития воспаления***

Факторы	B	W	P	RR	ARR
Пол: мужской	0,39	3,85	0,050	1,3[1,01-2,93]	8,4%
Зрелость: зрелая катаракта	0,64	3,90	0,048	1,5[1,01-3,92]	15,8%
$\alpha_2$ -МГ > 1,03 г/л	1,27	13,00	<0,001	3,1[1,78-7,06]	11%
Возраст > 62 лет	0,82	5,54	0,019	2,1[1,15-4,49]	8,4%
Константа	-2,32	18,91	<0,001	-	-

*Примечание:* b – регрессионный коэффициент; W– тест Вальда; p–статистическая значимость входных переменных; RR- скорректированный относительный риск; ARR– скорректированный абсолютный риск.

Общая оценка согласия модели и реальных данных оценивалась с использованием теста Хосмера-Лемешова  $\chi^2_{HL}=3,2$ ,  $p=0,786$ . Результаты теста свидетельствуют о том, что модель и реальные данные статистически значимо не различаются. В качестве критерия, определяющего возможность классификации с помощью построенной модели, использовался критерий Колмогорова-Смирнова для двух выборок. Полученные значения ( $D=0,633$ ,  $p<0,001$ ) свидетельствуют о том, что кумулятивные распределения вероятностей для «хороших» и «плохих» случаев различаются статистически значимо, то есть модель обладает статистически значимой классифицирующей способностью. Итоговое уравнение модели прогноза развития воспаления выглядит следующим образом:

$$p = 1/(1 + \exp(-(-2,32 + 0,39 * x_1 + 0,68 * x_2 + 1,27 * x_3 + 0,82 * x_4))) * 100$$

$p$  – Риск развития воспаления

Где

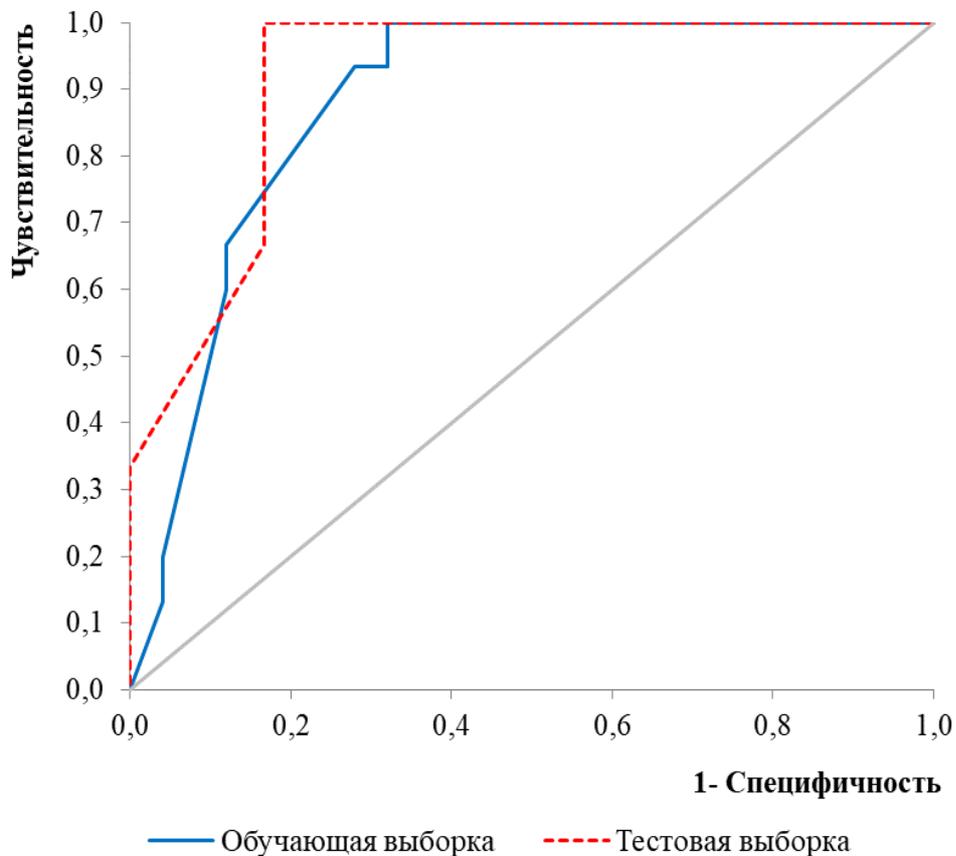
$x_1$  – Пол пациента: мужской ( $x_1=1$ ;  $x_1=0$  в обратном случае)

$x_2$  – Зрелость катаракты: зрелая ( $x_2=1$ ;  $x_2=0$  в обратном случае).

$x_3$  –  $\alpha_2$ -МГ > 1,3 мг/мл ( $x_3=1$ ;  $x_3=0$  в обратном случае)

$x_4$  – Возраст > 62 лет ( $x_4=1$ ,  $x_4=0$  при первой попытке)

Качество модели оценивалось с помощью ROC-кривой, оценка проводилась на обучающем и тестовом множестве (рисунок 16).



**Рис. 16. ROC-кривые для обучающего и тестового множества модели прогноза развития воспаления**

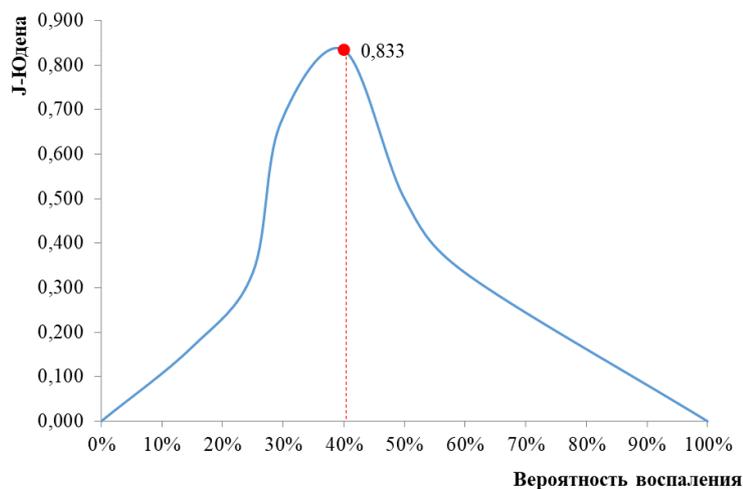
Показатель AUC (площадь под ROC-кривыми) на обучающем множестве равен 0,88, на тестовом – 0,92. В таблице 10 приведена лингвистическая оценка качества модели в зависимости от величины AUC [240].

**Лингвистическая оценка качества модели в зависимости от величины  
AUC**

Интервал AUC	Качество модели
0,9-1,0	Отличное
0,8-0,9	Очень хорошее
0,7-0,8	Хорошее
0,6-0,7	Среднее
0,5-0,6	Неудовлетворительное

В соответствии с таблицей 10 качество построенной модели оценивается как очень хорошее на обучающем множестве и отличное на тестовом.

Для каждого конкретного пациента определяются наличие приведенных в таблице 9 факторов, затем, по формуле 1, рассчитывается риск развития воспаления. Если полученное значение выше некоторого порога, то прогноз отрицательный (высокий риск развития воспаления), если ниже, то прогноз положительный. Определение порогового значения осуществлялось с помощью показателя J-Юдена, основанного на специфичности и чувствительности модели. Оптимальной пороговой точкой является то значение, в котором J-статистика Юдена принимает максимальное значение - в нашем случае это точка 40%, где  $J=0,83$  (рисунок 17).



**Рис.17. J-статистика Юдена для модели прогноза развития п/о внутриглазного воспаления**

Построенная модель апробирована на тестовой выборке. Для каждого пациента, включенного в тестовую выборку, по формуле 2 была рассчитана вероятность развития воспаления. Если полученное значение было выше (либо равно) 40%, то прогноз считался отрицательным (воспаление будет), если ниже, то прогноз был положительным – воспаления не будет. Сравнение результатов, полученных с помощью прогнозирующей модели, и реальных данных представлено в таблице 11.

**Таблица 11**

***Реальные значения и полученный с помощью модели прогноз развития послеоперационного воспаления на тестовой выборке***

Прогнозные значения	Реальные данные		
	воспаления нет	воспаление есть	всего
Воспаления не будет	5	0	5
Воспаление будет	1	3	4
Всего	6	3	9

Точность модели (общая доля верно выявленных случаев) составляет 89% (8/9). Чувствительность модели - способность модели предсказывать воспаление (характеризуется долей пациентов, с прогнозируемым воспалением, среди всех пациентов у которых действительно оно есть) составляет 100% (3/3). Специфичность модели – способность предсказывать отсутствие воспаления (характеризуется долей пациентов с прогнозом отсутствия воспаления, среди всех пациентов, у которых воспаления действительно не было) составляет 83% (5/6). Прогностическая ценность положительного результата – вероятность того, что воспаление действительно будет, если модель предсказала его (доля пациентов, у которых действительно есть воспаление, среди всех пациентов с

прогнозируемым воспалением) составляет 75% (3/4). Прогностическая ценность отрицательного результата – вероятность того, что воспаления не будет, если модель предскажет это (доля пациентов с отсутствием воспаления, среди всех пациентов с таким прогнозом) составляет 100% (5/5).

**Адаптация математической модели к практическому использованию:  
разработка скрининговой шкалы и прогнозирующего алгоритма**

На основе построенной модели вероятности развития воспаления была разработана скрининговая шкала, баллы, соответствующие каждому фактору риска, представлены в таблице 12.

*Таблица 12*

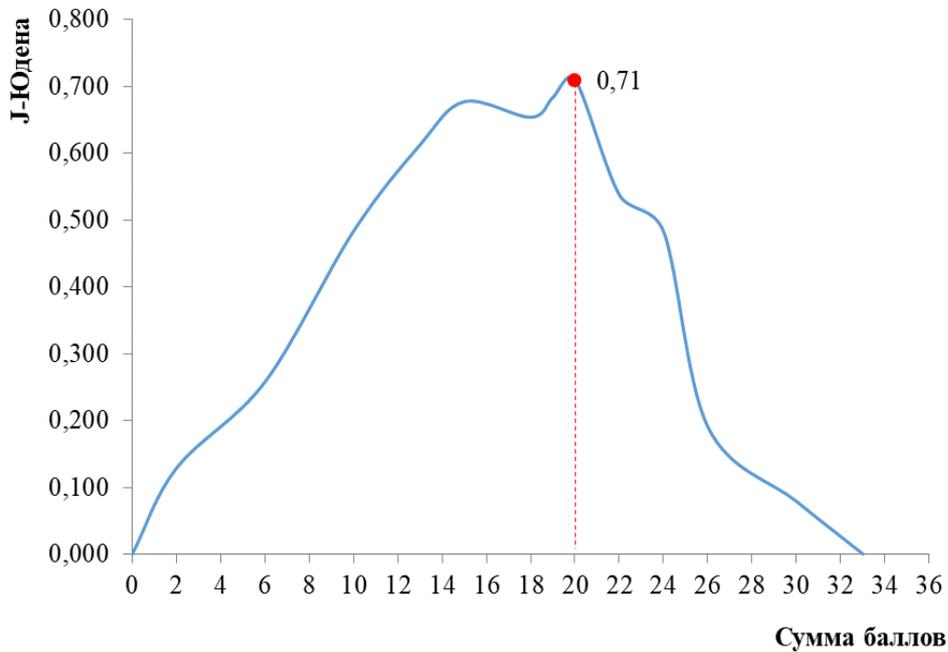
***Баллы, соответствующие факторам риска в прогнозной шкале  
развития воспаления***

ФАКТОРЫ РИСКА		
Пол	Мужской	+4
	Женский	0
Зрелость катаракты	Зрелая	+6
	Незрелая	0
$\alpha_2$ -МГ, г/л	$\leq 1,03$ г/л	0
	$> 1,03$ г/л	+13
Возраст, лет	$\leq 62$ года	0
	$> 62$ года	+8

Пороговая сумма баллов (сумма баллов, после которой вероятность развития воспаления превышает 40%) определялась с помощью индекса Юдена (рисунок18).

Оптимальной пороговой точкой является сумма баллов, соответствующая

20 ( $J=0,71$ ). Таким образом, если сумма баллов по всем факторам риска превышает (либо равна) 20, то у пациента высокая вероятность развития воспаления.



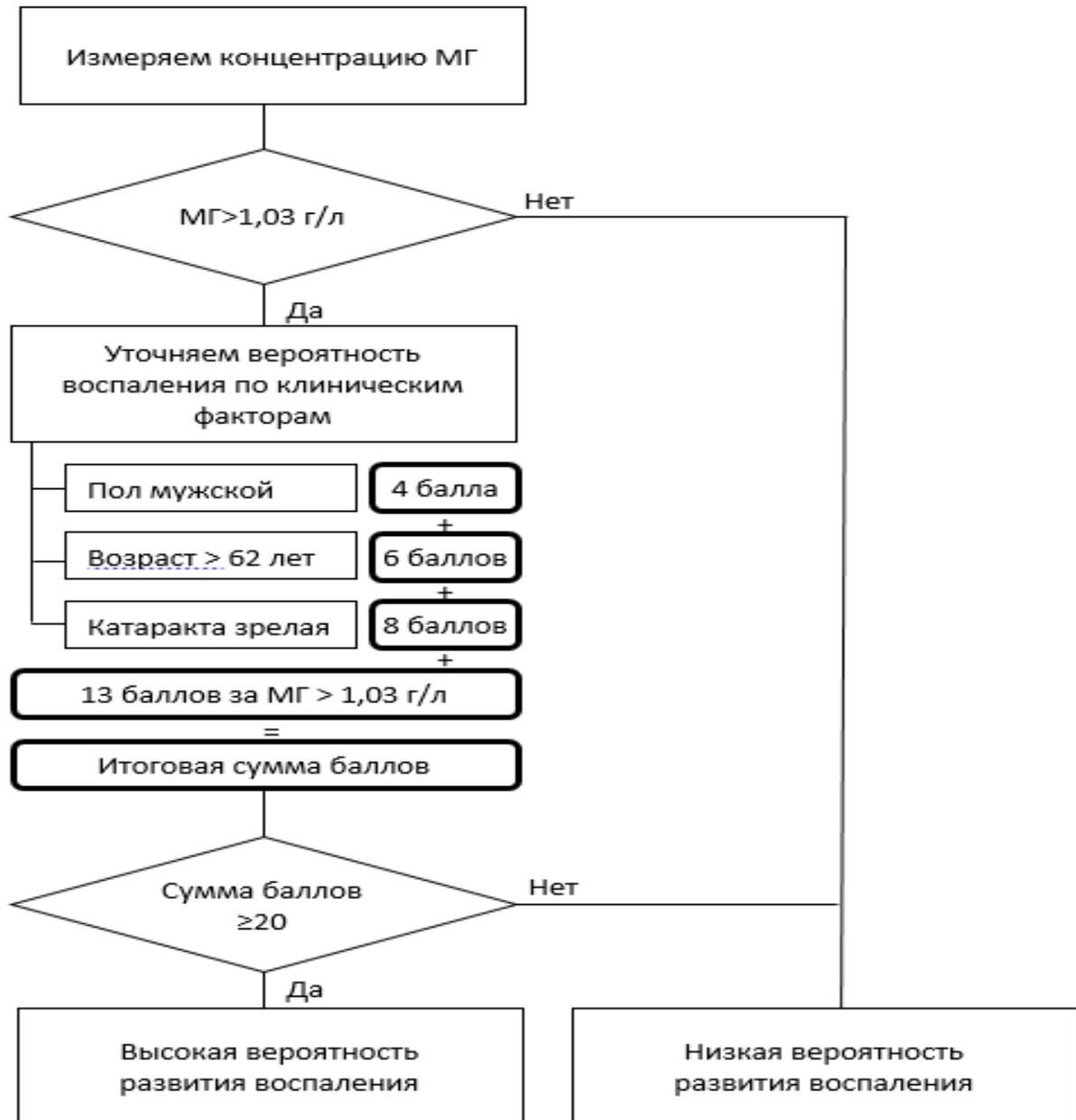
**Рис.18. J-статистика Юдена для прогнозной шкалы развития воспаления**

На основе построенной шкалы был разработан следующий прогнозирующий алгоритм развития послеоперационного внутриглазного воспаления:

1) определяем концентрацию  $\alpha_2$ -МГ в слезной жидкости глаз больных катарактой до операции. Если он ниже 1,03 г/л, то вероятность воспаления низкая (т.к. сумма остальных факторов риска в любом случае не превышает 20 баллов).

2) Если исходное значение  $\alpha_2$ -МГ в слезе больных больше 1,03 г/л, то уточняем вероятность послеоперационного воспаления глазного яблока по клиническим факторам риска.

3) Находим итоговую сумму баллов (с учетом уровня  $\alpha_2$ -МГ и клинических факторов риска), если она выше (либо равна) 20, то вероятность воспаления высокая.



**Рис.19. Схема прогнозирования риска развития послеоперационного воспаления после ФЭК с имплантацией ИОЛ**

Итак, если концентрация  $\alpha_2$ -МГ в слезной жидкости больного больше 1,03 г/л и итоговая сумма баллов (с учетом уровня  $\alpha_2$ -МГ и клинических факторов риска), если она выше (либо равна) 20, то прогнозируем риск развития послеоперационного воспаления после ФЭК как высокий, рекомендуем дополнительное лечение и переносим сроки оперативного лечения. Это снижает частоту осложнений в послеоперационном периоде (рис.19).

Если концентрация  $\alpha_2$ -МГ в слезной жидкости глаз больных катарактой до

операции ниже 1,03 г/л, то вероятность воспаления низкая (т.к. сумма остальных факторов риска в любом случае не превышает 20 баллов). Соответственно выполняем ФЭКбез дополнительного предоперационного медикаментозного лечения.

Предлагаемый способ не травматичный, малоинвазивный, обладает высокой специфичностью, позволяет оценить готовность к ФЭК до операции, основываясь не только на оценке клинических проявлений со стороны глазного яблока и организма в целом, но и на объективных данных клинико-лабораторных исследований, а также математическом моделировании прогностически значимых показателей.

Предварительная оценка риска развития послеоперационной воспалительной реакции позволяет сохранить зрительные функции больных, минимизировать сроки зрительной реабилитации, а также материальные затраты на дополнительное лечение (консервативное, хирургическое) в случае развития осложнений путем переноса сроков оперативного вмешательства и назначения дополнительного лечения, что позволяет существенно снизить частоту осложнений в виде послеоперационных экссудативных реакций и эндофтальмитов и улучшить зрительный прогноз.

### ***Клинические примеры***

*Больная А.*, 56 лет с диагнозом: Зрелая катаракта левого глаза. Незрелая катаракта правого глаза. Сопутствующий диагноз: гипертоническая болезнь. При поступлении острота зрения ОД=0,1 н/к; OS=движение руки н/к. ВГД ОД =19 мм.рт. ст.; ВГД OS =19 мм. рт. ст. А-сканирование левого глаза: ПЗО= 24,90 мм; глубина передней камеры= 3,03 мм; толщина хрусталика = 4,04 мм. Явлений воспаления не наблюдается. За 3 дня до операции по указанной методике взята проба слезной жидкости на  $\alpha_2$ -МГиз конъюнктивальной полости левого глаза. Значение в слезной жидкости составило 0,87 мг/л, а концентрация IgG=2,77 мг/л. Общее число баллов - 6. Прогнозируем низкий риск развития воспалительной реакции и благоприятное течение послеоперационного периода.

Выполнена операция ФЭК с имплантацией ИОЛ левого глаза. В первые сутки воспалительная реакция отсутствует. Дальнейший послеоперационный период без особенностей. Острота зрения левого глаза после операции на 5-е сутки составила 0,9.

*Пациент Д.*, 70 лет с диагнозом: Зреющая катаракта правого глаза. При поступлении острота зрения ОД = 0,05 н/к; OS = 0,6 н/к. ВГД ОД = 19 мм.рт. ст.; ВГД OS = 18 мм. рт. ст. А-сканирование правого глаза ПЗО = 24,05 мм; глубина передней камеры = 3,02 мм; хрусталик = 4,00 мм. Проявления воспалительных реакций не наблюдается. За трое суток до операции по указанной методике взята проба слезной жидкости из конъюнктивальной полости правого глаза. Концентрация  $\alpha_2$ -МГ в слезной жидкости составила 6,02 мг/л, а концентрация IgG – 5,48 мг/л. Общая сумма баллов составила 31, прогнозируем высокий риск развития воспалительной реакции, рекомендуем дополнительное лечение и перенос сроков операции. При проведении обследования в общем анализе мочи выявлена бактериурия. Назначено дополнительное лечение: супракс солютаб 400мг 1 раз в день в течение 5 дней, неванак 0,1% по 1 капле 3 раза в день в оба глаза в течение 7 дней, сигницеф 0,5% по 1 капле 4 раза в день в оба глаза в течение 7 дней. После проведенного лечения была выполнена операция ФЭК с имплантацией ИОЛ правого глаза. В первые сутки воспалительная реакция отсутствует. Дальнейший послеоперационный период без осложнений. Острота зрения правого глаза после операции на 5-е сутки составила 0,9.

Таким образом, прогнозирование риска развития послеоперационного воспаления после ФЭК на основании анализа белкового состава слезной жидкости и клинически значимых критериев (возраст больных, стадия зрелости катаракты и др.) позволяет выявить наличие вялотекущих и малозаметных при клиническом осмотре (биомикроскопия, офтальмоскопия и пр.) проявлений воспалительной реакции в тканях, способных негативно повлиять на течение послеоперационного периода и привести к развитию осложнений вплоть до

эндофтальмита. Разработанный способ прогнозирования на основе математического моделирования позволяет сохранить зрительные функции больных, минимизировать сроки зрительной реабилитации, а также материальные затраты на дополнительное лечение (консервативное, хирургическое) в случае развития осложнений путем переноса сроков оперативного вмешательства и назначения дополнительного лечения, что позволяет существенно снизить частоту осложнений в виде послеоперационных экссудативных реакций и эндофтальмитов и улучшить зрительный прогноз.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФЭК в настоящее время является «золотым стандартом» оперативного лечения катаракты. Ежегодно в мире выполняется несколько миллионов операций ФЭК. Актуальным остается разработка более эффективных и безопасных способов анестезии при оперативном лечении этой распространенной патологии. До настоящего времени практически не были изучены факторы риска, влияющие на интенсивность интра- и послеоперационного болевого синдрома при операции ФЭК. По данным литературы, на интенсивность боли влияют множество факторов, таких как пол, возраст, тип личности, повышенное содержание эстрогенов и др. В работе была поставлена задача – выявить факторы риска развития болевого синдрома в ходе операции ФЭК и в раннем послеоперационном периоде.

По данным проведенного исследования установлено, что женщины чаще оперируются по поводу возрастной катаракты (62,1% и 37,9% соответственно,  $p < 0,05$ ). Вероятно, это связано с низкой ожидаемой продолжительностью жизни мужчин в России и сокращением доли мужчин в пожилом и старческом возрасте. В ходе исследования гендерных различий в восприятии боли не было получено. У мужчин и женщин уровень восприятия боли в ходе операции и в раннем послеоперационном периоде не отличался ( $p > 0,05$ ). По данным литературы, у женщин болевой порог ниже, но не всегда прослеживалась данная закономерность. При оценке боли по ВАШ во время операции с учетом применяемого анестетика интенсивность боли воспринималась одинаково и женщинами и мужчинами. При применении 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида интенсивность боли была значительно меньше по сравнению с субтеноновой анестезией 2% раствором лидокаина гидрохлорида и эпibuльбарной анестезией 0,5% раствором проксиметакаина гидрохлорида.

О совершенствовании техники экстракции катаракты свидетельствует сокращение доли «зрелых» катаракт (до 13,7%) и увеличение доли

оперированных пациентов в незрелой стадии (86,3%) в нашем исследовании. Из-за технологически совершенной ФЭК в настоящее время акцент в терминологии переносят с «хирургии катаракты» на термин «факохирургия», подразумевая, в частности, замену прозрачного нативного хрусталика на ИОЛ с рефракционной целью или по другим показаниям (первичная закрытоугольная глаукома).

Другой проблемой современной медицины, которую необходимо учитывать при планировании техники операции, вида анестезии, в том числе, и офтальмохирургам, является полиморбидный фон у больных пожилого и старческого возраста. В нашем исследовании у офтальмохирургических больных выявлена сопутствующая соматическая патология - артериальная гипертония (65% случаев), сахарный диабет 2 типа (12,1%), ишемическая болезнь сердца (12,5%) и другая патология (ХОБЛ, бронхиальная астма, онкозаболевания). Несомненно, на выбор лечебной тактики, технические особенности проведения операции при катаракте, выбор метода анестезии оказывают влияние сопутствующие глазные заболевания. Первичная глаукома выявлена в 15,4% случаев, миопия в 11,7%; ВМД в 3,4% случаев, другая офтальмопатология в 2% случаев. Нередко наши больные страдали 5-7 заболеваниями и принимали более 10 лекарственных препаратов (внутри и инстилляций глазных капель).

При исследовании больных с сопутствующей первичной глаукомой не выявлено усиления болевого синдрома в интра- и послеоперационном периоде ( $p > 0,05$ ). Вероятно, это связано с тем, что пациенты длительное время применяли гипотензивные глазные капли, содержащие консерванты (бензалкония хлорид). Данные консерванты негативно влияют на структуру глазной поверхности, в том числе и на нервные окончания, расположенные в роговице и конъюнктиве.

В нашем исследовании наличие сопутствующей артериальной гипертонии не влияло на восприятие боли как во время операции, так и в раннем послеоперационном периоде ( $p > 0,05$ ).

Известно, что при сахарном диабете из-за развития полинейропатии снижается болевая чувствительность. У офтальмохирургических больных, страдающих сахарным диабетом, статистически значимых различий по восприятию боли не выявлено ( $\chi^2=0,020$ ,  $p=0,887$ ). Вероятно, различия в восприятии боли не выявлены, так как все пациенты были с компенсированным сахарным диабетом 2 типа. У этих пациентов не было выявлено признаков диабетической ретинопатии и поражения других органов-мишеней при сахарном диабете.

В ходе проведенного исследования установлено, что болевой синдром во время операции, так и в раннем послеоперационном периоде зависит от применяемого анестетика. При применении 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида болевой синдром выявляется реже и интенсивность боли ниже, чем при использовании 2% раствора лидокаина гидрохлорида ( $p<0,001$ ). При определении риска развития болевого синдрома при выполнении операции ФЭК применили статистический показатель оценки шансов. Риск развития болевого синдрома при операции ФЭК при использовании 2% раствора лидокаина гидрохлорида в сравнении с 0,75% раствором ропивакаина гидрохлорида выше в 2 раза [1,5—2,4] на 34%.

В послеоперационном периоде пациенты испытывали болевой синдром значительно реже при выполнении ФЭК с анестезией 0,75% раствором ропивакаина гидрохлорида. Это свидетельствует о том, что анестезия раствором ропивакаина гидрохлорида не требует дополнительного обезболивания в раннем послеоперационном периоде. Следовательно, этот анестетик можно рекомендовать к применению при ФЭК тем пациентам, которым противопоказано применение НПВС.

При оценке сравнительной эффективности анестетиков при ФЭК было установлено, что при применении субтеноновой анестезии 0,75% раствором ропивакаина гидрохлорида больные в 62,8% случаев не испытывали боль во время операции. Только в 39,2% случаев пациенты испытывают незначительную

боль. При применении эпibuльбарной анестезии все пациенты испытывали болевой синдром при операции ФЭК. Кроме того, этим больным после выполнения эпibuльбарной анестезии потребовалось дополнительное введение анальгетика внутривенно в ходе операции ( $p < 0,01$ ). Больные, которым потребовалось наложение ирис-ретракторов в ходе операции, после эпibuльбарной анестезии испытывали более интенсивную боль в сравнении с пациентами, которым применили субтеноновую анестезию. В связи с этим, пациентам с ядерными катарактами III-V степени по Буратто, осложненными миозом, задними синехиями, приращением зрачка, необходимостью применения ирис-ретракторов (глаукома, ПЭС и др.) операцию ФЭК целесообразно выполнять под субтеноновой анестезией 0,75% раствором ропивакаина гидрохлорида.

При проведении малоинвазивных офтальмохирургических вмешательств необходимо использовать эффективные и малотравматичные способы анестезии. По данным литературы, таким методом является внутрикамерная анестезия. Она исключает повреждения глазного яблока, нервов, крупных сосудов в ходе инъекции. Раствор анестетика вводится непосредственно в переднюю камеру через парацентез. Субтеноновая анестезия также является методом выбора при ФЭК, но при проведении субтеноновой анестезии у 25 больных получили осложнение в виде гипосфагмы (7,8% случаев). В литературе известны эти осложнения субтеноновой анестезии. У наших пациентов появление гипосфагмы было обусловлено подъемом АД в ходе анестезии, развитием интраоперационного стресса у гипертоников. Последующее снижение АД анестезиологом позволило во всех случаях успешно выполнить основные этапы операции. Некоторых пациентов из этой группы беспокоил косметический дефект из-за гипосфагмы. Осложнений в виде повреждения вортикозных вен, описанных в литературе, у наших пациентов не было.

Внутрикамерная анестезия исключает такие осложнения. По данным

литературы, могут встречаться осложнения в виде токсического влияния анестетика на задний эпителий роговицы. По сравнению с капельной анестезией внутрикамерная является более эффективной. При внутрикамерном введении анестетика блокируются нервные окончания радужки и цилиарного тела, которые определяют развитие интраоперационного болевого синдрома. В настоящее время в Российской Федерации нет разрешенных к интраокулярному применению анестетиков, поэтому было запланировано экспериментальное исследование по изучению безопасности для внутриглазных структур анестетика ропивакаина гидрохлорида.

В эксперименте 1 центральная толщина роговицы кроликов статистически значимо не различалась после введения в переднюю камеру 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида и 0,9% раствора натрия хлорида. Отмечалось незначительное увеличение ЦТР в первые сутки и возвращение практически к исходной толщине на седьмые сутки. При проведении эндотелиальной микроскопии не было значимой потери клеток заднего эпителия роговицы. В среднем плотность клеток эндотелия роговицы кроликов исходно составила  $2421,9 \pm 15,25$  кл/мм<sup>2</sup>, на 7-е сутки после введения 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида в переднюю камеру глаза  $2409,4 \pm 14,6$  кл/мм<sup>2</sup>. После внутрикамерной анестезии раствором ропивакаина гидрохлорида плотность клеток заднего эпителия роговицы в среднем составила  $2422,3 \pm 15,24$  кл/мм<sup>2</sup>, а после введения 0,9% раствора натрия хлорида -  $2397,2 \pm 14,29$  кл/мм<sup>2</sup>. При внешнем осмотре и при биомикроскопии экссудативных воспалительных реакций на внутрикамерное введение ропивакаина гидрохлорида в концентрации 7,5 мг/мл не выявлено.

При морфологическом исследовании глаз кроликов после интраокулярного введения 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида в эксперименте 2 структура всех глаз была сохранена. Выявлено незначительное утолщение роговицы, утолщение базальной мембраны. Это связано с фиксацией энуклеированных глазных яблок в растворе формалина. Площадь клеток заднего

эпителия роговицы не различалась при сравнении глаз кроликов после введения ропивакаина гидрохлорида и 0,9% раствора натрия хлорида ( $\chi^2=0,099$ ;  $p=0,753$ ). Выявлен отек радужной оболочки, гиалиноз сосудов радужки у кроликов, которым препараты вводили через плоскую часть цилиарного тела. В группе животных, которым вводили 0,75% раствор ропивакаина гидрохлорида в переднюю камеру и в контрольной группе (ничего не вводили) воспалительных явлений не было. У кроликов, которым препараты вводили через плоскую часть цилиарного тела, отмечались воспалительные явления в цилиарном теле как реакция на повреждение склеры и цилиарного тела инъекционной иглой (77 воспалительных клеток в цилиарном теле). Структура сетчатки была сохранена во всех группах. Толщина сетчатки в группах животных не различалась ( $\chi^2=1,614$ ;  $p=0,204$ ). Сосудистая оболочка была не изменена, не утолщена ( $\chi^2=2,880$ ;  $p=0,411$ ). В ходе экспериментальных исследований доказана безопасность интраокулярного введения 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида для внутриглазных структур кролика. Раствор ропивакаина гидрохлорид в концентрации 7,5 мг/мл рекомендуется к внутрикамерному введению в качестве анестетика при факоемульсификации катаракты даже в случаях подвывихов хрусталика и слабости цинновых связок. Этот анестетик не оказывает токсического влияния на задний эпителий роговицы, ткани сетчатки, хориоидеи и цилиарного тела.

Таким образом, раствор ропивакаина гидрохлорида является эффективным анестетиком. Рекомендуется к применению при офтальмологических операциях в виде субтеноновой анестезии. Внутрикамерное введение 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида безопасно для внутриглазных структур экспериментальных животных. После дополнительных исследований 0,75% раствора ропивакаина гидрохлорида можно рекомендовать для внутрикамерной анестезии при ФЭК без риска воздействия на задний эпителий роговицы и при подвывихах хрусталика без опасного воздействия на сетчатку и сосудистый тракт.

ФЭК – наиболее часто выполняемая операция в мире, которая приводит к полной медицинской и социальной реабилитации больных. Но даже после такой современной малоинвазивной операции могут развиваться осложнения в виде экссудативных реакций вплоть до эндофтальмита. В литературе рассматривают составляющие послеоперационного воспаления: нарушение гематофтальмического барьера и реакцию иммунной системы организма на антигены глаза при различных иммунодефицитных состояниях. Особенно актуальным сегодня представляется поиск критериев прогнозирования послеоперационного воспаления. Проблема прогнозирования послеоперационных воспалительных реакций после ФЭК была решена с помощью построения математической модели риска развития воспаления. Моделирование провели с помощью метода логистической регрессии. С помощью данной модели прогнозирования впервые выявлены следующие факторы риска развития послеоперационных экссудативных реакций: мужской пол, зрелая катаракта, концентрация  $\alpha_2$ -макроглобулина в слезной жидкости больных более 1,03 г/л, возраст старше 62 лет. Каждый из факторов риска вносит определенный «вес» в развитие воспаления: мужской пол +4 балла, зрелая катаракта +6 баллов, концентрация  $\alpha_2$ -макроглобулина в слезе более 1,03 г/л +13 баллов и возраст старше 62 лет +8 баллов. Сумма баллов показывает риск развития воспаления после операции. Так, если сумма баллов 20 либо выше, то риск развития воспаления высокий и необходимо принять меры для профилактики таких осложнений. Таким образом, прогнозирование риска развития послеоперационного воспаления после ФЭК на основании анализа белкового состава слезной жидкости и клинических критериев (пол, возраст больных, стадия катаракты и др.) позволяет выявить малозаметные при осмотре (биомикроскопия, офтальмоскопия и пр.) проявления воспалительной реакции, способные отрицательно повлиять на течение послеоперационного периода и привести к развитию осложнений вплоть до эндофтальмита. Разработанный способ на основе математического моделирования позволяет сохранить зрительные функции больных,

минимизировать сроки зрительной реабилитации, а также материальные затраты на дополнительное лечение (консервативное, хирургическое) в случае развития осложнений. Это достигается путем переноса сроков оперативного вмешательства и назначения противовоспалительного лечения. Данный способ обладает высокой специфичностью, позволяет оценить готовность к ФЭК, основываясь на оценке клинических проявлений со стороны глазного яблока и организма в целом, и на результатах клинико-лабораторных исследований, а также математическом моделировании прогностически значимых показателей.

## ВЫВОДЫ

1. Доказано, что внутрикамерное введение ропивакаина гидрохлорида (0,75% раствора) кроликам не вызывает потери эндотелиальных клеток роговицы (исходно  $2421,9 \pm 11,9$  кл/мм<sup>2</sup>; 7-е сутки после введения  $2420,3 \pm 15,4$  кл/мм<sup>2</sup>;  $p > 0,05$ ) и сопоставимо с внутрикамерным введением натрия хлорида (0,9% раствора) (исходно  $2400,0 \pm 12,3$  кл/мм<sup>2</sup>; 7-е сутки после введения -  $2399,6 \pm 12,4$  кл/мм<sup>2</sup>;  $p > 0,05$ ).

2. Установлено, что внутрикамерное и интравитреальное введение ропивакаина гидрохлорида (0,75% раствора) не изменяет структуру сетчатки и увеального тракта кроликов. Морфометрически толщина сетчатки кролика после введения ропивакаина гидрохлорида (0,75% раствора) ( $218,6 \pm 1,4$  мкм) сопоставима с контролем ( $216,1 \pm 1,2$  мкм) ( $p > 0,05$ ).

3. Доказано, что субтеноновая анестезия ропивакаином гидрохлоридом (0,75% раствором) при выполнении факоемульсификации катаракты является достоверно более эффективной в сравнении с субтеноновой анестезией лидокаином гидрохлоридом (2% раствором) и эпibuльбарной анестезией проксиметакаином гидрохлоридом (0,5% раствором): по купированию болевого синдрома при выполнении факоемульсификации катаракты (0 баллов (0; 1); 2,0 балла (0; 4) и 4,0 балла (3; 5) соответственно,  $p < 0,001$ ) и в течение первых суток после факоемульсификации катаракты (0 баллов (0; 2,25); 1,0 балл (0; 3); 3,0 балла (2; 4) соответственно,  $p < 0,05$ ), а также по снижению частоты послеоперационных экссудативных реакций (0,64%; 4,3% и 7,8% соответственно,  $p < 0,05$ ), что позволяет получить высокий оптический результат операции ( $0,9 \pm 0,02$ ;  $0,7 \pm 0,02$  и  $0,6 \pm 0,01$  соответственно,  $p < 0,001$ ).

4. Установлено, что интенсивность болевого синдрома при ФЭК после выполнения субтеноновой анестезии ропивакаином гидрохлоридом (0,75% раствором) не зависит от пола (у мужчин - 2,0 балла (2; 4); у женщин - 2,5 балла (1; 4)  $p > 0,05$ ), возраста больных (средний возраст - 2,0 балла (2; 4); пожилой возраст - 2,0 балла (2; 3); старческий возраст - 3,0 балла (1; 4);  $p > 0,05$ ), сопутствующих соматических заболеваний (артериальная

гипертензия - 2,0 балла (2; 4); сахарный диабет - 2,0 балла (2; 4);  $p > 0,05$ ), сопутствующих глазных заболеваний (глаукома - 2,0 балла (1; 4); ВМД - 3,0 балла (3; 4); миопия - 3,0 балла (3;4);  $p > 0,05$ ), стадии катаракты (зрелая - 2,0 балла (1; 3); незрелая - 2,0 балла (2; 4);  $p > 0,05$ ).

5. Доказано, что субтеноновая анестезия ропивакаинном гидрохлоридом (0,75% раствором) при факоэмульсификации катаракты в осложненных случаях (миоз, круговая задняя синехия, применение ирис-ретракторов (3,5 балла (2; 5)) является достоверно более эффективной в сравнении с субтеноновой анестезией лидокаином гидрохлоридом (2% раствором) (5 баллов (5; 5) и эпibuльбарной анестезией проксиметакаином гидрохлоридом (0,5% раствором) (7,5 балла (6; 8) ( $p < 0,001$ ).

6. Установлено, что относительный риск развития послеоперационного внутриглазного воспаления после факоэмульсификации катаракты повышается у пациентов мужского пола в 1,3 раза, при зрелой катаракте в 1,5 раза, возрасте больных старше 62 лет в 2,1 раза и повышении концентрации альфа-2-макроглобулина в слезе более 1,03 г/л повышает риск воспаления в 3,1 раза.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для профилактики интра- и послеоперационного болевого синдрома операцию ФЭК целесообразно выполнять под субтеноновой анестезией ропивакаином гидрохлоридом (0,75% раствором) (патент РФ на изобретение № 2649534 от 03.04.2018) вне зависимости от возраста, пола, сопутствующих соматических (артериальная гипертензия, сахарный диабет) и глазных (глаукома, ВМД, миопия, стадия катаракты) заболеваний по причине выраженных (достоверных) преимуществ по обезболиванию в сравнении с субтеноновой анестезией 2% раствором лидокаина гидрохлорида и эпibuльбарной анестезией 0,5% раствором проксиметакаина гидрохлорида.

2. У больных катарактами, осложненными миозом, задними синехиями, круговой задней синехией, необходимостью применения ирис-ретракторов (глаукома, ПЭС и др.) операцию ФЭК рекомендуется проводить под субтеноновой анестезией ропивакаином гидрохлоридом (0,75% раствором) по причине выраженных (достоверных) преимуществ по обезболиванию в сравнении с субтеноновой анестезией лидокаином гидрохлоридом (2% раствором) и эпibuльбарной анестезией проксиметакаином гидрохлоридом (0,5% раствором).

3. Для оценки риска развития послеоперационного воспаления при ФЭК перед операцией рекомендуется определять уровень концентрации  $\alpha_2$ -МГ в слезной жидкости больных. Если уровень концентрации ниже 1,03 г/л, то вероятность воспаления низкая.

4. Риск развития послеоперационного воспаления после ФЭК следует прогнозировать при наличии таких факторов как концентрация  $\alpha_2$ -МГ в слезной жидкости больных более 1,03 г/л (13 баллов), мужской пол (4 балла), зрелая катаракта (8 баллов), возраст старше 62 лет (баллов). Если итоговая сумма баллов  $\geq 20$ , то вероятность воспаления высокая, поэтому рекомендуется дополнительное лечение и перенос сроков оперативного лечения.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Адашинская Г.А. Различия в восприятии боли мужчинами и женщинами/ Г.А. Адашинская, Е.Е. Мейзеров, С.Н. Ениколопов// Психологический журнал. – 2007. - № 28 (6). – С. 82-90.
2. Азнабаев М.Т., Гизатуллина М.А., Оренбуркин О.И./ Клиническая офтальмология// -2006. Т 7, №3.- С. 113-115.
3. Азнабаев Б.М. Ультразвуковая хирургия катаракты – фактоэмульсификация/ Б.М. Азнабаев. – М., 2005. -136 с.
4. Акира Момозе. Внутрикамерная анестезия: новый метод анестезии при внутриглазной операции/ Акира Момозе, Кейко Момозе, Ксиа Ксяо-Хонг, Райеш Кумар Шарма// Офтальмохирургия. – 1998.-№1. –С. 47-54.
5. Архипова Л.Т. Клинико-иммунологические факторы прогнозирования ранней экссудативной реакции после экстракции сенильной катаракты с имплантацией эластичных интраокулярных линз// Вестник офтальмологии. - 1999. - №2. – С. 25-27.
6. Барбаш А. Стимуляция репаративных процессов при повреждениях и последствиях заболеваний роговой оболочки. Автореф. дис. ... канд. мед.наук. – Москва, 1998.- 23 с.
7. Беликова Е.И. Биоптическое хирургическое лечение пресбиопии у пациентов с катарактой на фоне аномалий рефракции высокой степени/ Е.И. Беликова, С.В. Антонюк, С.А. Кочергин// Офтальмохирургия. – 2010. №3. –С. 4-9.
8. Белый Ю.А. Интравитреальная фотодинамическая терапия в лечении экспериментального эндофтальмита/ Ю.А. Белый, А.В. Терещенко, М.А. Плахотный, А.В. Шацких, Г.К. Игнатенко // Офтальмохирургия. – 2009. - №3. С. 47-52.
9. Белькова А. Г.// Вестник офтальмологии 2001 №6. С. 7-9.

10. Берсенёв С.В. Геморрагические осложнения ретробульбарной анестезии: факторы риска развития и влияние на исход операции/ С.В. Берсенёв, П.М. Рылов, С.Б. Костарев, В.А. Комлев// Отражение. – 2016. - №2. С. 56-57.

11. Бикбов М.М. Оценка эффективности факоэмульсификации катаракты с первичным задним капсулорексисом/ М.М. Бикбов, В.К. Суркова, А.А. Акмирзаев// Офтальмология. – 2013. - №1. – С. 21-25.

12. Бойко Э.В. О лечении эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы методом панкорнеальной коагуляции излучением иттербий-эрбиевого лазера/ Э.В. Бойко, М.М. Шишкин, Ю.П. Гудаковский, А.В. Ян. // Офтальмохирургия. -2002. -№2. –С. 3-7.

13. Бочаров В.Е. Лазерная корреляционная спектроскопия слезной жидкости в оценке семиотического характера послеоперационной воспалительной реакции и степени ее тяжести у больных сахарным диабетом с имплантацией интраокулярных линз/ В.Е. Бочаров, А.В. Большунов, П.И. Ганцовский. // Вестник офтальмологии. -2003.- №6. – С. 30-33.

14. Бочаров В.Е., Иванов Н.М., Ганцовский П.И., Федоров А.А./ Экспресс-метод прогнозирования фиброзного иридоциклита в раннем послеоперационном периоде при артифакции //Вестник офтальмологии. – 2002. - №2.- С. 6-8.

15. Бранчевский С.Л. Распространенность нарушения зрения вследствие катаракты по данным исследования РААВв Самаре/ С.Л. Бранчевский, Б.Э. Малюгин// Офтальмохирургия. -2013. -№3.- С. 82-85.

16. LucioBuratto. Хирургия катаракты.переход от экстракапсулярной экстракции катаракты к факоэмульсификации. FabianoEditore. -1999. - С. 18-19.

17. Ван Роенн Дж.Х.Диагностика и лечение боли/ Дж.Х. Ван Роенн, Дж.А. Пэйс, М.И. Преодер. - М: Издательство БИНОМ, 2012.- 496 с.

18. Вейн А.М. Депрессия в неврологической практике/ А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская, В.Л. Голубев. - М: МИА. – 2007. – 208 с.

19. Веселовская З. Ф. Прогнозирование и предупреждение развития воспалительной реакции глаза после экстракции катаракты с имплантацией искусственного хрусталика. Дис ... д-ра мед.наук. – Одесса, 1989. -297 с.

20. Веселовская З.Ф. Катаракта/ З.Ф. Веселовская, М. Блюменталь, Н.Ф. Боброва. –К.: Книга плюс. - 2002. -208 с.

21. Вит В.В. Строение зрительной системы человека: учебное пособие. – Одесса: астропринт. – 2010. -664 с.

22. Водовозов А.М. Операция ревазуляризации хориоидеи с мобилизацией двух русел кровоснабжения глаза/А.М. Водовозов. Л.С. Кондаурова, О.А. Фишер// Офтальмохирургия. - 1993. -№2. - С. 50-56.

23. Выленгала Э. Субъективная оценка методов эпibuльбарной и ретробульбарной анестезии при факоэмульсификации катаракты/ Э. Выленгала, А. Юревич, Д. Тарнавска, А. Донцов, Б. Билиньска, А. Янковский // Вестник офтальмологии. -2005. - №1. – С. 16-18.

24. Гаврилов. С.Г. Механизмы формирования хронической тазовой боли при венозном полнокровии / С.Г. Гаврилов, А.В. Балашов, А.М. Янина, П.Р. Камчатнов// Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. - №2. - С. 71-75.

25. Галенко-Ярошевский А.П. Местная анестезия/ А.П. Галенко-Ярошевский, В.В. Пономарев // Кубанский научный медицинский вестник: спецвыпуск. -2000. -№4. – С. 10-11.

26. Галенко-Ярошевский А. П. Взаимодействие местных анестетиков/ А.П. Галенко-Ярошевский, В.В. Пономарев, В.В. Хоронько, В.Л. Попков// Бюллетень экспериментальной биологии: приложение. -2001. – С. 34-42.

27. Галенко-Ярошевский А. П. Фармакокинетика местных анестетиков/ А.П. Галенко-Ярошевский, В.В. Хоронько, В.В. Пономарев, Н.Б. Перерва// Бюллетень экспериментальной биологии: приложение 2. -2001. – С. 20-27.

28. Голубев В.Л. Болевые синдромы в неврологической практике. М.: МЕДпресс-информ. - 2010. -336 с.

29. Горячев Ю.Е. Применение 2% инъекционного раствора анилокаина в офтальмологии/ Ю.Е. Горячев, Л.Г. Веретенникова, Н.А. Собянин, В.И. Панцуркин // Вестник офтальмологии. – 2003. - №5. – С. 48-49.
30. Гринев А.Г. Послеоперационное воспаление в хирургии катаракты с интраокулярной коррекцией // Вестник офтальмологии. -2003. -№ 2. - С. 47-49.
31. Данилов А. Б. Нейропатическая боль/ А.Б. Данилов, О.С. Давыдов. - М: БОРГЕС. – 2007. – 191 с.
32. Данилов А.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход/ А.Б. Данилов, Ал.Б. Данилов. – Москва. - 2012. – С. 10-19.
33. Дога А.В. LASIK при миопии и миопическом астигматизме на установке «Микроскан»// Офтальмохирургия. – 2003. - №3. – С. 8-10.
34. Евграфов В.Ю. Катаракта/ В.Ю. Евграфов, Ю.Е. Батманов. –М.: ОАО «Издательство «Медицина». - 2005. -368 с.
35. Егоров Е.А. Глаукома. Национальное руководство. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2014. - 824 с.
36. Егорова Э.В. Прогностическое значение тканеспецифических антител при экстракции различной этиологии/ Э.В. Егорова, И.Э. Йошин, Т.И. Власова и др// Вестник офтальмологии.– 1993. - №4. - с. 26-28.
37. Есин Р.Г. Миогенная боль, центральные и периферические механизмы, терапия. Дисс. ... д-ра мед.наук. – Казань. – 2006. – 207 с.
38. Замыров А.А. Результаты лентивитректомии с имплантацией интраокулярной линзы при сублюксации хрусталика 3 степени или люксации хрусталика в стекловидное тело/ А.А. Замыров, А.Д. Чупров, В.А. Сычников, Ю.В. Кудрявцева // Офтальмохирургия. – 2011. - №4. – С. 9-13.
39. Захаров А. И. Как преодолеть страхи у детей. - М.: Просвещение. – 1986. – 109 с.

40. Захаров В.Д. Комбинированное хирургическое лечение отслойки сетчатки при помутнениях роговицы/ В.Д. Захаров, И.М. Горшков // Офтальмохирургия. – 2000. - №4. – С. 39-45.

41. Захаров В.Д. Хирургическое лечение свежей отслойки сетчатки методом пневморетингопексии/ В.Д. Захаров, Э.О. Султанова, Д.Г. Узунян, Э.М. Миронова // Офтальмохирургия. – 1995. - №2. – С. 30-35.

42. Запускалов И.В. Результаты применения нового метода хирургического лечения тромбоза центральной вены сетчатки в клинической практике/ И.В. Запускалов, А.А. Крылова, О.И. Кривошеина// Офтальмохирургия. – 2015. - №3. – С. 28-31.

43. Зорина В.Н. Белковые компоненты врожденного иммунитета в защите от патогенной инвазии/ В.Н. Зорина, Н.А. Зорин // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии. - 2013. - № 3. - С. 111-117.

44. Зорин Н.А. Эволюция белков семейства макроглобулинов - от бактерий до приматов/ Н.А. Зорин, В.Н. Зорина// Журнал эволюционной биохимии и физиологии. - 2017. -Т. 53, № 6. - С. 389-397.

45. Ивачев Е. А. Эффективность модифицированной непроникающей глубокой склерэктомии в лечении первичной открытоугольной глаукомы// Офтальмология. – 2015. - №1. – С. 57-62.

46. Ивашина А.И. Перилимбальная анестезия/ А.И. Ивашина, Н.Н. Пивоваров, В.В. Агафонова, В.А. Средняков // Офтальмохирургия. -1998. - №4. – С. 44-48.

47. Измайлова С.Б. Тактика лечения и исхода осложнений имплантации роговичных сегментов при кератоктазиях различного генеза/ С.Б. Измайлова, Б.Э. Малюгин, С.А. Проникина, Д.Е. Мерзлов, Е.П. Поручикова // Офтальмохирургия. – 2014. - №2. – С. 16-23.

48. Иошин И.Э. Факоэмульсификация. –М.: Апрель. - 2012. -102 с.

49. Йехиа М.С Мостафа. Новая технология выполнения первичного заднего капсулорексиса / М.С. Йехиа Мостафа, М.Х. Хода Мостафа // Офтальмохирургия. – 2005. - №2. – С. 15-17.

50. Калюжный Л. В. Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности. - М: Медицина. – 1984 . -215 с.

51. Камчатнов П.Р. Синдром хронической тазовой боли / П.Г. Камчатнов, Г.В. Селицкий, С.Б. Извозчиков// Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. - №5. – С. 71-74.

52. Каттерал У. Местные анестетики/ У. Каттерал, К. Мэки// Клиническая фармакология по Гудману и Гилману: Пер. с англ./ Под общей редакцией А.Г. Гилмана. – М.: Практика. - 2006. – С 291-306.

53. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология. – М.: Бином, Диалект. 2007. – 648 с.

54. Кацнельсон Л.А. Увеиты/ Л.А. Кацнельсон, В.Э. Танковский// М.: 4-й филиал Воениздата. – 1998. – 208 с.

55. Качалина Г.Ф. Применение современных лазерных технологий при комбинированной патологии радужки на факичном глазу клинический пример/ Г.Ф. Качалина. Л.А. Крыль, Е.К. Педаннова// Офтальмохирургия. – 2014.- №4. – С. 87-89.

56. Кашникова О.А. Состояние слезной жидкости и способы стабилизации слезной пленки в фоторефракционной хирургии. Автореф. дис.канд. мед. наук. - Москва, 2000. – 21 С.

57. Коваленко Ю.В. Оценка эффективности региональных вегетативных блокад в офтальмохирургии/ Ю.Ф. Коваленко, Л.Ф. Линник, Н.А. Коврижных и др// Офтальмохирургия. -1991. -№1. – С. 49-58.

58. Ковалькова Д.А. Экссудативные инридоциклиты и эндофтальмиты, развивающиеся после экстракции катаракты и имплантации ИОЛ/ Д.А. Ковалькова, О.Б. Ченцова// Вестник офтальмологии. – 2008. - №4. – С. 58-60.

59. Корнилаева Г.Г. Связь предоперационной подготовки и анестезиологического пособия при антиглаукоматозных операциях/ Г.Г. Корнилаева, А.Д. Князев, В.Д. Малоярославцев// Офтальмохирургия. – 1996. - №4. – С. 16-18.
60. Краснов М.Л. Анестезия в офтальмологии. – Медгиз, 1959. - 137 с.
61. Крушинин М.В. Оптимизация регионарной анестезии в амбулаторной хирургии катаракты/ М.В. Крушинин// Вестник уральской медицинской академической науки. – 2011. -№4. – С. 106-107.
62. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. - М: Медицина, 1997. – 350 с.
63. Кузнецов Ю.Е. К вопросу об эффективности блокад крылонебной ямки/ Ю.Е. Кузнецов, Ю.В. Битюков, О.В. Казанкова// Актуальные проблемы и современные технологии в офтальмологии: Сборник научных трудов. - Краснодар, 2002. – С. 113-115.
64. Кукушкин М.Л. Механизмы патологической боли/ М.Л. Кукушкин, В.К. Решетняк// Боль и ее лечение. – 1999. -№ 11. –С. 2-6.
65. Кукушкин М.Л. Общая патология боли. Руководство для врачей. М.Л. Кукушкин, Н.К. Хитров// М.: Медицина, 2004. – 144 с.
66. Курушина В.А. Хронические болевые синдромы (боль-болезнь). Труды ВТНЦ. – Волгоград, 1984. - 35 с.
67. Линник Л.Ф. Роль регионарных блокад в лечении неврита зрительного нерва/ Л.Ф.Линник, Н.А. Ковроижных, А.П. Тюляев, О.В. Макаров// Офтальмохирургия. – 1993. - №4. – С. 33-39.
68. Линник Л.Ф. Усовершенствованный способ анестезии для обеспечения глазных операций/ Л.Ф. Линник, Н.А. Коврижных, А.П. Тюляев, О.В. Макаров // Офтальмохирургия. – 1993. - №2. – С. 42-49.
69. Лихванцева В.Р. Клинико-иммунологические факторы у больных катарактой при имплантации ИОЛ. Автореф. дис. ... канд. мед.наук. - Москва, 1992. – 20 с.

70. Логвиненко В.В. О связи психотипа личности, послеоперационной боли и качества течения ближайшего послеоперационного периода в травматологии и ортопедии/ В.В. Логвиненко, Н.П. Шень, А.Н. Ляшенко, Р.М. Рахматуллин// Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2013. - №2. – Т. 7. – С. 23-27.

71. Логай И.М. Возможные осложнения при парабульбарных инъекциях/ И.М. Логай, Р.Н. Павлович // Офтальмологический журнал. – 1992. - №4. – С. 252-253.

72. Лысенков С.П. Неотложные состояния и анестезия в акушерстве. Клиническая патофизиология и фармакотерапия, 2-е изд./ С.П. Лысенков, В.В. Мясникова, В.В. Пономарев// СПб.: ООО Элби-СПб, 2004. – 600 с.

73. Максимова М.Ю. Эмоциональные и личностные нарушения при атипичной лицевой боли/ М.Ю. Максимова, Е.Т. Суанова// Журнал неврологии и психиатрии. – 2015. -№ 12. – С. 65-69.

74. Малюгин, Б.Э. Проблемы хирургического лечения катаракты и интраокулярной коррекции афакии по результатам 20-летней работы МНТК «Микрохирургия глаза»/ Б.Э. Малюгин, Э.В. Егорова, В.Г. Копаева, А.И. Толчинская// Офтальмохирургия. -2007.-№1. – с. 10-16.

75. Малюгин Б.Э. Современные стандарты хирургии катаракты с имплантацией интраокулярной линзы. Обзор литературы/ Б.Э. Малюгин, А.В. Терещенко, Ю.А. Белый, С.К. Демьянченко// Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2010. -№3. – С. 4-9.

76. Малюгин Б.Э. Хирургия катаракты и интраокулярная коррекция афакии: достижения, проблемы и перспективы развития. Вестник офтальмологии. - 2006. -№1. – С. 37-41.

77. Малюгин Б.Э. Хирургия катаракты и интраокулярная коррекция на современном этапе развития офтальмохирургии. Вестник офтальмологии. -2014. -№6. – С. 80-88.

78. Малюгин Б.Э. Хирургия катаракты и интраокулярная коррекция: итоги и перспективы. Съезд офтальмологов России, 9-ый: сборник Научных трудов. –М.: 2010. –с. 192-195.

79. Малюгин Б.Э. Проблемы хирургии катаракты и интраокулярной коррекции: достижения отечественной школы и современные тенденции развития/ Б.Э. Малюгин, Л.Ф. Линник Л.Ф, Э.В. Егорова// Вестник РАМН. - 2007. -№8. –С. 9-16.

80. Малюгин Б.Э. Хирургия катаракты: клиникофармакологические подходы/ Б.Э. Малюгин, А.А. Шпак, Т.А. Морозова// М.: Издательство «Офтальмология», 2015. -82 с.

81. Максимов В.Ю., Федорищева Л. Е.// Клиническая офтальмология 2004 Т5, №3 стр 125-127.

82. Малрой Майкл. Местная анестезия иллюстрированное практическое руководство. М.: Бином Лаборатория знаний, 2009. – 304 С.

83. Мамиконян В.Р. Новый метод макрофрагментации плотных хрусталиковых ядер с помощью петлевого фрагментатора/ В.Р. Мамиконян, С.Э. Аветисов, Юсеф Наим Юсеф, А.С. Введенский, Саид Наим Юсеф// Вестник офтальмологии. -2004. - №2. – С. 3-4.

84. Махинов К.А. Лицевая боль/ К.А. Махинов, А.Н. Баринов, М.Г. Жестикова, Л.Р. Мингазова, Е.В. Пархоменко// Журнал неврологии и психиатрии. -2015. -№7. –С.79-87.

85. Мачекин В. А. М-LASIK на установке «Профиль-500»/ В.А. Мачекин, М.Г. Яблоков, М.Г. Колотов, И.Ю. Сырых // Офтальмохирургия. – 2002. - №2. – С. 8-10.

86. Мелзак Р. Загадка боли. М: Медицина, 1981. – 232 с.

87. Назаренко К.А. Наш опыт лечения пролиферативной диабетической ретинопатии с применением коллализина (клинический случай)/ К.А. Назаренко, А.А. Березовская, И.В. Запускалов// Офтальмохирургия. -2006. - №2. - С. 37-40.

88. Назаров В.М. Эпидуральная фармакотерапия боли/ В.М. Назаров, С.Д. Богомолов, В.Д. Трошин, В.А. Жилияев// Н. Новгород: Издательство НГМА, 2001. -208 с.
89. Насонов Е.Л. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус/ Е.Л. Насонов, Н.Н. Яхно, Л.И. Алексеева и др//Научно-практическая ревматология. – 2016. - №54 (3). – С. 247-265.
90. Онищенко А.Л. Лечебные блокады в офтальмологии. Новокузнецк, 2001. 16 с.
91. Павлюченко К. П. Возможности прогнозирования и профилактики послеоперационных воспалительных осложнений при интраокулярной коррекции. К.П. Павлюченко, Т.Е. Мареева, Т.Л. Заведя // Вестник офтальмологии. – 1989. - №5. – С. 22-23.
92. Паштаев Н.П. Наш опыт комбинированного лазерного лечения с прямой коагуляцией решетчатой дистрофии сетчатки/ Н.П. Паштаев, И.В. Мутиков// Офтальмохирургия. -1999. - №1. – С. 39-42.
93. Першин К.Б. Занимательная факоэмульсификация записки катарактального хирурга. М.: Борей Арт, 2007. – 133 с.
94. Пикуза А.Х. Клиническое значение местных показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных после экстракции катаракты/ А.Х. Пикуза, М.В. Кузнецова, Л.Е. Зиганшина, И.Х. Валеева// Вестник офтальмологии. – 2008. - №1. – С. 19-21.
95. Питер С. Херш. Офтальмохирургия/ Питер С. Херш, Брюс М. Загельбаум//М.: Медицинская литература, 2016. – 400 с.
96. Прокопьев М.А. Особенности выполнения крылонебно-орбитальной блокады / М.А. Прокопьев, В.А. Пислегина, А.Л. Зайцев, Е.В. Ивашкина, А.В. Корепанов // Вестник ОГУ. – 2011. - №14. –С. 314-315.

97. Ражев С.В. Этюды региональной анестезии у детей/ С.В. Ражев, С.М. Степаненко, А.И. Лешкевич, О.С. Геодакаян, Э.Г. Агавелян// М.: ИнтерМедЛайн; ОЛМА-ПРЕСС, 2001. – 192 с.

98. Рачин А. П. Зависимость параметров когнитивного потенциала Р300 и эмоционального состояния у пациентов с хронической болью/ А.П. Рачин, А.А. Аверченкова// Журнал неврологии и психиатрии. – 2015. - №10. – С. 77-81.

99. Решетняк В.К. Различия восприятия боли в зависимости от возраста и пола/ В.К. Решетняк, М.Л. Кукушкин// Анестезиология и реаниматология. – 2003. -№2. – С. 67-69.

100. Робертс К.В. Антибактериальная терапия и внутриглазная хирургия: проблемы и решения/ К.В. Робертс// Новое в офтальмологии. -2004. -№2. – С. 44-49.

101. Самойлова Н.В. Возможности лечения и реабилитации пациентов с болевым синдромом в многопрофильной хирургической клинике / Н.В. Самойлова, А.В. Гнездилов, О.И. Загорулько, Л.А. Медведева// Хирургия. -2013. - №3. – С. 75-78.

102. Сиддики Н. Скоринговые карты для оценки кредитных рисков. Разработка и внедрение интеллектуальных методов кредитного скоринга. М.: Манн, Иванов и Фербер, 2013. 288 с.

103. Синг А.Д. Ультразвуковая диагностика в офтальмологии. М.: МЕДпресс-информ, 2015. -280 с.

104. Синеок А.Е. Сравнительная оценка ранних послеоперационных результатов непроникающей экваториальной склеротомии с органосохраняющими методиками при терминальной глаукоме/ А.Е. Синеок, Р.А. Васильев, Е.В. Карлова, А.В. Золотарев, Е.С. Мильдин // Офтальмохирургия. – 2011. - №2. – С. 34-37.

105. Сичкарь С.Ю. Применение инфузии 205 липофундина при проявлении токсических свойств 2 мг/мл ропивакаина у ребенка 1.5 месяцев в

послеоперационном периоде при продленной эпидуральной анальгезии / С.Ю. Сичкарь, И.И. Афуков, О.В. Кошко, Н.В. Елисеева // Анестезиология и реаниматология. -2016. -№1. – С. 51-53.

106. Соболев Н.П. Опыт клинического применения переднекамерной факичной ИОЛ AcrySof Cachet для хирургической коррекции миопии высокой степени / Н.П. Соболев, Б.Э. Малюгин, Д.Ф. Покровский, Х.М. Патахова // Офтальмохирургия. – 2013. - №4. – С. 20-24.

107. Соков Е.Л. Гендерные различия переживания хронической боли в спине/ Е.Л. Соков, Л.Е. Корнилова, Р.С. Соков, А.П. Артюков, А.И. Нестеров// Фундаментальные исследования. – 2013. - №1. – С. 331-335.

108. Сомов В.Е. Кристаллографические методы исследования слезной жидкости/ В.Е. Сомов, В.В. Бржеский, А.Б. Кирпичникова, А.А. Фокина, В.А. Рейтузов// Офтальмологический журнал. – 1994. - №3. –С. 159-161.

109. Сташкевич С. В. Факоэмульсификация катаракты (опыт 10 тысяч операций)/ С.В. Сташкевич, Н.Я. Сенченко, М.А. Шантурова, С.А. Алпатов, А.П. Якимов, А.Г. Щуко // Офтальмохирургия. -2003. - №3. – С. 26-31.

110. Страхов В.В. Непроницающий циклотрабекулодиализ–новая антиглаукоматозная операция/ В.В. Страхов, С.М. Косенко, В.В. Алексеев// Офтальмохирургия. -2006. - №2. – С. 41-43.

111. Суслина З.А. Атипичная лицевая боль/ З.А. Суслина, М.Ю. Максимова, М.Ю. Шаров, Н.А. Синева, Е.Т. Суанова// Материалы научной конференции «Болевые синдромы в области головы, лица, полости рта». Смоленск, 2010. – С. 61-78.

112. Тахтаев Ю.В. Факоэмульсификация катаракты вчера, сегодня, завтра/ Ю.В. Тахтаев// Окулист. -2000. -№1. – С.8.

113. Тахчиди Х.П. Анестезия в офтальмологии. Х.П. Тахчиди, С.Н. Сахнов, В.В. Мясникова, П.А. Галенко-Ярошевский// М: Медицинское информационное агентство, 2007. - 552 с.

114. Терещенко А.В. Оптимизация энергетических параметров ультразвуковой и лазерной хирургии катаракты с помощью предварительного транскорнеального эндокапсулярного ИАГ-лазерного воздействия на ядра катарактальных хрусталиков/ А.В. Терещенко// Вестник офтальмологии. -2003. - №5. – С. 22-24.

115. Терещенко Ю.А. Технические трудности и возможности хирургической профилактики интраоперационных осложнений при факоэмульсификации возрастной катаракты в глазах с короткой передне-задней осью / Ю.А. Терещенко, В.В. Егоров, Е.А. Сорокин// Офтальмохирургия. – 2013. - №4. – С. 30-33.

116. Терещенко Ю.А. Поиски возможностей применения местной анестезии при хирургии осложненной катаракты/ Ю.А. Терещенко, С.И. Уткин, Е.Л. Сорокин// Вестник ОГУ. -2011. - №14. – С.370-372.

117. Терещенко А.В. Технология транскорнеальногоэндокапсулярного ИАГ-лазерного воздействия на ядра катарактальных хрусталиков различной степени твердости у больных разных возрастных групп как предварительный этап энергетической хирургии катаракты/ А.В. Терещенко// Офтальмохирургия. -2003. - №1. – С. 24-27.

118. Толчинская А.И. Использование тоннельной экстракции катаракты при удалении осложненных катаракт// Сборник научных статей «Современные технологии хирургии катаракты -2001». –М., -2001. – С. 203-211.

119. Трошин В.Д. Миграция ноциогенной зоны в соматосенсорной системе человека/ В.Д. Трошин, М.В. Шпагин, Е.Н. Жулев, А.Г. Суслов// Журнал неврологии и психиатрии. – 2014. - №4. – С. 82-84.

120. Трубилин В.Н. Новая комбинированная методика одномоментной факоэмульсификации и вакуумной трабекулопластики abinterno/ В.Н. Трубилин, Н.А. Каира// Офтальмология. – 2014. - №1. – С. 28-36.

121. Федеральные клинические рекомендации по оказанию

офтальмологической помощи пациентам с возрастной катарактой. Экспертный совет по проблеме хирургического лечения катаракты. ООО «межрегиональная ассоциация врачей-офтальмологов». –М.: Офтальмология. -2015. -32 с.

122. Федоров С.Н. Ошибки и осложнения при имплантации искусственного хрусталика/ С.Н. Федоров, Э.В. Егорова// – М., 1992.

123. Федоров С.Н. Техника лазерной экстракции катаракты/ С. Н. Федоров, В.Г. Копаева, Ю.В. Андреев, Э.Г. Богдалова, А.В. Беликов// Офтальмохирургия. – 1999. - №1. – С. 3-12.

124. Федоров С.Н. Миопический кератомилез *insitu* –как хирургический метод коррекции высокой близорукости/ С.Н. Федоров, И.Б. Медведев, В.К. Зуев, В.И. Федосеев// Офтальмохирургия. – 1994. - №3. – С. 4-8.

125. Филатова Е.С. Нейрогенные механизмы хронической суставной боли/ Е.С. Филатова, Е.Ф. Туровская, Л.И. Алексеева, Ш.Ф. Эрдес, Е.Л. Насонов// Журнал неврологии и психиатрии. -2013. - №12. – С. 45-49.

126. Хафизова Г.В. Оптимизация имплантации эластичных интраокулярных линз при факоэмульсификации в зависимости от вида катаракты. Автореф. дис. ...мед.наук. - Москва, 2008. -24 с.

127. Чухраев А.М. Анестезия и прериоперационное ведение в офтальмохирургии/ А.М. Чухраев, С.Н. Сахнов, В.В. Мясникова// М: Практическая медицина, 2018. - 480 с.

128. Югай М.П. Особенности динамических изменений заднего отдела глазного яблока после факоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы/ М.П. Югай, А.А. Рябцева, О.М. Андрюхина// Офтальмология. – 2017. -№3. – С. 210-214.

129. Юсеф С.Н. Модифицированная технология гибридной факоэмульсификации/ С.Н. Юсеф// Вестник офтальмологии. -2015. -№3. – С. 56-59.

130. Юсеф С.Н. Сравнительное исследование состояния заднего эпителия

роговицы при применении различных технологий факоэмульсификации при катаракте/ С.Н. Юсеф// Вестник офтальмологии. – 2012. -№6. – С. 34-37.

131. Юсеф С.Н. Сравнительная оценка новой методики фрагментации ядра хрусталика при факоэмульсификации плотных катаракт/ С.Н. Юсеф, Н.Ю. Юсеф// Вестник офтальмологии. – 2012. -№5. – С. 18-20.

132. Яхно Н.Н. Боль. Руководство для врачей и студентов/ Н.Н. Яхно// М: Медпресс-информ, 2009. – 304 с.

133. Ahn J. Subarachnoid injection as a complication of retrobulbar anesthesia/ J. Ahn, J. Stanley// Am J Ophthalmol. -1987. - № 103. - P. 225-230.

134. Alio J.L. Minimizing incisions and maximizing outcomes in cataract surgery/ J.L. Alio, I.H. Fine// New York: Springer, 2010. - 314 p.

135. Alio J. Outcomes of microincision cataract surgery versus coaxial phacoemulsification/ J. Alio, J.L. Rodriguez-Prats, A. Galal, M. Ramzy// Ophthalmology. -2005. –Vol. 112, №11. –P. 1997-2003.

136. Alio J.L. Sayans J.A., Chipont E.//Ibid. 1997. - Vol 23 N6. - P.935-939.

137. Althaus A. Development of risk index for the prediction of chronic post-surgical pain// A. Althaus, A. Hinrichs-Rocker, R. Champan, O. Arranz Becker [et al]// Eur J Pain. – 2012. -№16. – P. 901-910.

138. Anderson C. Circumferential perilimbal anesthesia/ C. Anderson// J Cataract Refract Surg. – 1996. - №22. – P. 1009-1012.

139. Anita Y.N. What of guidelines for osteoarthritis? / Y.N. Anita, L. Doherty// Rheumatic Diseases. – 2011. - №14. – P. 136-144.

140. Anothaisintawee T. Management of chronic prostatitis chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network metaanalysis/ T. Anothaisintawee, J. Attia, J. Nickel [et al.]// JAMA. – 2011. - Vol. 305, № 1. – P. 78-86.

141. Arshinoff S.A. Incidence of postoperative endophthalmitis after immediate sequential bilateral cataract surgery/ S.A. Arshinoff, P.A. Bastianelli// J Cataract Refract Surg. – 2011. –Vol. 37, №12. – P. 2105-2114.

142. Arnold P. Prospective study of a single-injection peribulbar technique/ P.

Arnold// J Cataract Refract Surg. – 1992. -№18. – P. 157-161.

143. Bonica J. J. General consideration of pain in the head. In: J. J. Bonica (Ed) The management of pain. Philadelphia. – 1990. –P. 651-675.

144. Brian G. Cataract blindness –challenges for the World Health Organization/ G. Brian, H. Taylor// Bull World Health Organ. -2001. -Vol. 79. -№3. – P. 249-256.

145. Brod R. Transient central retinal artery occlusion and contralateral amaurosis after retrobulbar anesthetic injection/ R. Brod// Ophthalmic Surg. – 1989. - №20. – P. 643-646.

146. Chaban V. Estrogen and Visceral Nociception at the Level of Primary Sensory Neurons/ V. Chaban// Pain Res Treat. – 2012. - Jan 1. –P. 2012.

147. Chee S.P. Postoperative inflammation: extracapsular cataract extraction versus phacoemulsification/ S.P. Chee, S.E. Ti, M. Sivicumar, D.T. Tan// J Cataract Refract Surg. -1999. –Vol.25, -№9. –P.1280-1285.

148. Chishti K. Anaesthesia for Ophthalmic Surgery. Part 1: Regional Techniques/ K. Chishti, A. Varvinski// World Anaesth. - 2009.

149. Clausen S. The effect of Topical anesthesia on Pharmacological Mydriasis in Diabetic Patients Depends on the Presence of Retinopathy/ S. Clausen, C.M. Jorgensen, T. Bek// Austin J ClinOphthalmol. – 2015. -№ 2. – P. 1056.

150. Coelcho E. Prilocaine: an old anesthetic agent and a new ophthalmic procedure/ E. Coelcho, E.Gomes, H. Martins, B. de Sousa// Ophthalmic Surg. – 1993. № 24. – P. 612-616.

151. Davis D. Posterior peribulbar anesthesia: an alternative to retrobulbar anesthesia/ D. Davis, M.Mandel// J Cataract Refract Surg. – 1995. - №21. – P. 666-671.

152. Davis J.L. Diagnostic dilemmas in retinitis and endophthalmitis/ J.L. Davis// Eye (Lond). – 2012. – Vol. 26, №2. – P. 194-201.

153. Dawn A.M. Chronic pain. A primary care guide to practical management/ A.M. Dawn// Pittsburg: Humana Press. - 2009.

154. Dorner, T.E. The impact of socio-economic status on pain and the perception of disability due to pain/ T.E. Dorner, J. Muckenhuber, W.J. Stonegger, E. Rasky, B. Gustorff, W. Frieidi// *Eur. J. Pain.* – 2011. – Vol. 15, №1. – P. 103-9.

155. Duker J. Inadvertent globe perforation during retrobulbar and peribulbar anesthesia. Patient characteristics, surgical management, and visual outcome/ J. Duker, J. Belmont, W. Benson [et al.]// *Ophthalmology.* - 1991. –Vol. 98. – P. 519-526.

156. El-Harazi, S.M. A randomized double-masked trial comparing ketorolac tromethimine 0,5%, diclofenac sodium 0,1%, and prednisolone acetate 1% in reducing post-phacoemulsification flare and cells/ S.M. El-Harazi, R.M. Feldman, A.Z. Chuang et al.// *Ophthal. Surg. Lasers.* – 1998. - Vol. 29, №5. - P.380-384.

157. Erie J. Acquired Brown's syndrome after peribulbar anesthesia (letter)/ J. Erie// *Am J Ophthalmol.* -1990. – Vol. 109. – P. 349-350.

158. Ernest P.H. Technique using square incision with topical anesthesia and IV sedation/ P.H. Ernest// *Ocular surgery news.* -1994. –№ 15. – P. 20.

159. Englbrecht M. Measuring pain and efficacy of pain treatment in inflammatory arthritis: A systematic literature review/M. Englbrecht, I. Tarner, van der Heijde D., et al.// *J Rheumatol Suppl.* – 2012. – 90- P. 3-10.

160. Fichman R.A. Use of topical anesthesia alone in cataract surgery/ R.A. Fichman// *J Cataract Refract Surg.* – 1996. – Vol. 22, №5. – P. 612-614.

161. Fine I. Clear corneal cataract surgery and topical anesthesia/ I. Fine, R. Fichman, H. Grabow// *Thorofare: Slack Inc., 1993.*- P. 101-104.

162. Forster R.K. Etiology and diagnosis of bacterial postoperative endophthalmitis/ R.K. Forster// *Ophthalmology.* -1978. – Vol. 85, №4. – P. 320-326.

163. Fukasaku H. Pinpoint anesthesia: a new approach to local ocular anesthesia/ H. Fukasaku, J. Marron// *J Cataract Refract Surg.* – 1994. - №20. – P. 468-471.

164. Fukasaku H. Pinpoint Anesthesia. I, II, III/ H. Fukasaku// *Jpn. J. Ophthalmic Surg.* -1993.- Vol. 6. –P. 649-653.

165. Garcia A. Preservative-free lidocaine 1% anterior chamber irrigation as an

adjunct to topical anesthesia/ A. Garcia. F. Loureiro, A. Limao A, A. Sampaio, J. Iharco// J. Cataract Refract. Surg.- 1998. -Vol. 24. –P. 403-406.

166. Gills G. Advantage of Marcaine for topical anesthesia (letter)/ G. Gills, D. Williams// J Cataract Refract Surg. -1993. -Vol. 19. – P. 819.

167. Gills J.P. Optical zone size/ J.P. Gills, R.E. Fenzl// J. Cataract Refract. Surg., Consultation Section -1996 –Vol 22 –P 1135-1136.

168. Gills J.P. Unpreserved lidocaine to control discomfort during cataract surgery using topical anesthesia/ J.P. Gills, M. Cherchio, M.G. Raanan// J. Cataract Refract. Surg. -1997. –Vol. 23 – P. 545-550.

169. Greiff L. Loss of size-selectivity at histamine-induced exudation of plasma proteins in atopic nasal airways/ L. Greiff, M. Andersson, J.S. Erjefalt, C. Svensso, C.G. Persson// Clin Physiol Funct Imaging. – 2002.- Vol. 22, №1. – P. 28-31.

170. Guise P.A. Sub-Tenon anesthesia: a prospective study of 6000 blocks/ P.A. Guise, F.R.C.A., F.A.N.Z.C.A.// Anesthesiology. – 2003. – Vol. 98, № 4. – P. 964-968.

171. Gunja N. Brainstem anaesthesia after retrobulbar block: a rare cause of coma presenting to the emergency department/ N. Gunja, K. Varshney// Emerg Med Australas. – 2006. – Vol. 18, №1. – P. 83-85.

172. Haddad D.E. Does prior instillation of a topical anaesthetic alter the papillarymydriasis produced by tropicamide (0,5%)?/ D.E. Haddad, M. Rosenfield, J.K. Portello, D.M. Krumholz// Ophthalmic Physiol Opt. - 2007. -Vol. 27. – P. 311-314.

173. Hamilton R. Brainstem anesthesia following retrobulbar blockade/ R. Hamilton// Anesthesiology. -1985. – Vol. 63. – P. 688-690.

174. Hedelin H. Pain associated with the chronic pelvic pain syndrome is strongly related to the ambient temperature/ H. Hedelin, K. Jonsson, D. Lundh// Scand J UrolNephrol. – 2012. - №4. –P. 279-283.

175. Hersch M. Optic nerve enlargement and central retinal artery occlusion

secondary to retrobulbar anaesthesia/ M. Hersch, G. Baer, J. Dieckert [et al.]// *Ann Ophthalmol.* – 1989. – Vol.21. – P. 195-197.

176. Hoffman R. Transient no light perception visual activity after intracameral lidocaine injectection/ R. Hoffman, I. Fine// *J cataract refract Surg.* – 1996. – Vol. 23. – P. 957-958.

177. Hustead R. Periocular local anesthesia: medial orbital as an alternative to superior nasal injection/ R. Hustead, R. Hamilton, R. Loken// *J Cataract Refract Surg.* -1994. – Vol. 20. – P. 197-201.

178. IASP subcommittee on taxonomy. Pain term: a list with definitions and notes on usage. *Pain.* – 1999. – Vol. 6, №1. – P. 449-452.

179. Iskedjian M. Anticonvulsants, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants in management of neuropathic pain: a Meta-Analysis and Economic Evaluation. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health/ M. Iskedjian, T. Einarson, J. Walker et al.// - 2009.

180. Jindra L. Blidness following retrobulbar anesthesia for astigmatic keratotomy/ L. Jindra// *Ophthalmic Surg.* – 1989. – Vol. 20. – P. 433-435.

181. Judge A. Corneal endothelial toxicity of topical anesthesia/ A. Judge, K. Najafi, D.A. Lee, K.M. Miller// *Ophthalmology.* – 1997. – Vol. 104. – P. 1373-1379.

182. Kandavel R. Local anesthesia for cataract surgery/ R. Kandavel// In: Colvard M.D. *Achieving excellence in cataract surgery: a step-by-step approach.* USA, 2009. - P. 1-10.

183. Kato S. Oshica T., Numaga J. et al.// *British J. Ophthalmol* 2001 Vol 85 P 21-23.

184. Kelman C.D. Phacoemulsification and aspiration. A report of 500 consecutive causes/ C.D. Kelman// *Am. J. Ophthalmol.* -1973.- Vol. 75, №5. –P. 764-768.

185. Kershner R. Topical anesthesia for small incision self-sealing cataract surgery: a postoperative evaluation of the first 100 patients/ R. Kershner// *J cataract refract Surg.* -1993. – Vol.19. – P. 290-292.

186. Kershner R.M. Topical anesthesia cataract surgery/ R.M. Kershner// *Ophthalmic Practice*. -1993. – Vol.11, №4. – P. 160-165.
187. Kim T. The effects of intraocular lidocaine on the corneal endothelium/ T. Kim, G.P. Holley, J.H. Lee [et al.]// *Ophthalmology*. – 1998. – Vol.105, №1. – P. 125-130.
188. Kimble J. Globe perforation from peribulbar injection/ J. Kimble, R. Morris, C. Witherspoon, R. Feist// *Arch Ophthalmol*. -1987. – Vol.105. – P. 749.
189. Klein M. Central retinal artery occlusion without retrobulbar haemorrhage after retrobulbar anaesthesia/ M. Klein, L. Jampol, P. Condon [et al.]// *Am J Ophthalmol*. -1982. –Vol. 93. –P. 573-577.
190. Koch P.S. Stop and chop phacoemulsification./ P.S. Koch, L.E. Katzen// *J Cataract Refract Surg*. -1994. – Vol. 20. – P. 566-570.
191. Kongsap P. Superior subconjunctival anesthesia for manual small-incision cataract surgery in a residency training program: a randomized controlled trial/ P. Kongsap// *ClinOphthalmol*. -2012. -№ 6. –P. 1981-1986.
192. Kruger A. Inflammation after phacoemulsification in patients with type 2 diabetes mellitus without retinopathy prospective study/ A.J. Kruger, J. Scha-uersberger, V. Petternel, M.Amon// *J. Cataract Refract. Surg*. -1999 - №2. - P. 227-232.
193. Kumar C.M. Evaluation of the Greenbaum sub-Tenon's block/ C.M. Kumar, C. Dodds// *Br J Anaesth*. - 2001. – Vol. 87, №4. – P. 631-633.
194. Kunimoto D.Y. Eye retina Service. Incidence of endophthalmitis after 20- and 25-gauge vitrectomy/ D.Y. Kunimoto, Kaiser R.S. Wills// *Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 114, №12. – P. 2133-2137.
195. Lopez I. Masked depression/ I. Lopez// *Brit J Psychiatry*. – 1992. –Vol. 120, №2. - 245-258.
196. Macrae W. A. Chronic pain after surgery/ W.A. Macrae// *Br J Anaesth*. – 2011. – Vol.81. – P. 88-98.
197. Mallow R.M. Anxiety and pain response changes across treatment: sensory decision analysis/ R.M. Mallow, J.A. West, P.B. Sutker// *Pain*. – 1989. –Vol.

38. – P.35-44.

198. Mantyselka P. Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finish primary health care/ P. Mantyselka, E. Kumpusalo, R. Ahonen [et al.]// *Ibid.* – 1997. – Vol. 89. – P. 175-180.

199. McCracken L. Prediction of pain in patients with chronic low back pain: Effects of inaccurate prediction and pain-related anxiety/ L. McCracken// *Behavior Research and Therapy.* -1993. –Vol. 31. –P. 647-652.

200. Melis M. Atypical odontalgia: a review of the literature/ M. Melis, S. Lobo, C. Ceneviz, K. Zawawi, E. Al-Badawi, G. Maloney, N. Mehta// *Headache; the journal of head and face pain.* – 2003. – Vol. 43, №10. – P. 1060-1074.

201. Melzack R. From the gate to the neuromatrix/ R. Melzack// *Pain.* – 1999. – Vol. 82. –P.121-126.

202. Melzack R. Pain and stress: A new perspective. In R. J. Gatchel& D. C. Turk (Eds.), *Psychological factors in pain: Critical perspectives/ R. Melzack// New York: Guilford Press.* - 1999. – P. 89-106.

203. Melzack R. Sensory, motivational and central control determinants of pain: A new conceptual model. In D. Kenshalo (Ed.), *The skin senses/ R. Melzack, K.L. Casey// Springfield, IL: Thomas, 1968.* –P. 423-443.

204. Merskey H. Bogduk N. (eds). *Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms, 2<sup>nd</sup> ed.* Seattle: IASP Press 1994.

205. Miller S. A physiologically based pharmacokinetic model for the intraocular distribution of pilo-carpine in rabbits/ S. Miller, K. Himmelstein, T. Patton// *J Pharmacokinet Biopharm.* -1981. -№ 9. –P. 653-677.

206. Nagata S. Comparative Evaluation of Methods of Local Anesthesia for Cataract Surgery/ S. Nagata, K. Yamada, N. Nezu, K. Segawa// *Jpn. Rev. Clin. Ophthalmol.* -1994.- Vol. 88. – P. 1029-1031.

207. Ochno M. Case of central retinal artery occlusion after retrobulbar anesthesia/ M. Ochno, F. Kobayashi, K. Ohki, K.A. Kitahara// *Folia ophthalmol. Jpn.* -

1994.-Vol 45. – P. 1305-1308.

208. Ohara K. Biomicroscopy of surface deposits resembling foreign-body giant cells on implanted intraocular lenses// *Am. J. Ophthalmol.* - 1985. – Vol. 99. - P.304-311.

209. Pallan L. Sutureless scleral tunnel cataract surgery using topical and low dose perilimbal anesthesia/ L. Pallan, E. Kondrot, R. Stout// *J Cataract Refract Surg.* - 1995. – Vol. 21. –P. 504-507.

210. Pautler S. Wing G. Blindness from retrobulbar injection into the optic nerve/ S. Pautler, W. Grizzard W, L. Thomson// *Ophthalmic Surg.* -1986. -№ 17. – P. 334-337.

211. Peduzzi P. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis/ P. Peduzzi, J. Concato, E. Kemper, T.R. Holford, A.R. Feinstein// *Journal of Clinical Epidemiology.* – 1996. –Vol. 49. –P. 1373-1379.

212. Petersen C.M. Alpha 2-macroglobulin and pregnancy zone protein/ Serum relation to immunology. *Dan. Med Bull.* – 1993. – Vol. 40. –P. 409 -446.

213. Petersen W. Subconjunctival anesthesia: an alternative to retrobulbar and peribulbar techniques/ W. Petersen, M. Yanoff// *Ophthalmic Surg.* -1991. – Vol. 22. – P. 199-201.

214. Ramsay R. Ocular perforation following retrobulbaranaesthesia for retinal detachment surgery/ R. Ramsay, W. Knobloch// *Am J Ophthalmol.* – 1978. –Vol.86. – P. 61-64.

215. Ranganathan P. Common pitfalls in statistical analysis: Absolute risk reduction, relative risk reduction, and number needed to treat/ P. Ranganathan, C.S. Pramesh, R. Aggarwal// *Perspectives in Clinical Research.* -2016. – Vol. 7, №1. –P. 51-53.

216. Renaer M. Chronic pelvic pain without obvious pathology in women/ M. Renaer// *Europ J Obset Gynaecreprod Biol.* – 1999. –Vol. 10, №6. –P. 415-463.

217. Renaer M. Reflection on chronic pain in gynecologic practice/ M.

Renaer// *Europ J Obset Gynaecreprod Biol.* – 1984. –Vol. 15, №6. –P. 245-254.

218. Ripart J. Peribulbar versus retrobulbar anesthesia for ophthalmic surgery: An anatomical comparison of extraconal and intraconal injections// J. Ripart, J.Y. Lefrant, J.E.de La Coussaye [et al.] // *Anesthesiology.* -2001. –Vol. 94. –P. 56.

219. Roman S. Topical versus anesthesia in cataract surgery/ S. Roman, F. Auclin, M. Ullern// *J Cataract Refract Surg.* -1996. –Vol. 22. –P. 1121-1124.

220. Rosenblatt R. Cardiopulmonary arrest after retrobulbar block/ R. Rosenblatt, D. May, K. Barsoumian// *Am J Ophthalmol.* -1980. –Vol. 90. –P. 425-427.

221. Sawa M. New quantitative method to determine protein concentration and cell number in aqueous in vivo/ M. Sawa, Y. Tsurimaki, T. Tsuru, H. Shimizu// *Jpn. J. Ophthalmol.* – 1988. - Vol.32. - P.132-142.

222. Sawaguchi K. Sub-Tenon's Anesthesia for Cataract, Glaucoma and Strabismus Surgery/ K. Sawaguchi, K. Takeda, Y. Ohkatsu, R. Watanabe, M. Hirota, A. Shirakashi// *Jpn. Rev. Clin. Ophthalmol.* -1993. –Vol. 87. – P. 1959-1972.

223. Sawaguchi Y. Vitreal hemorrhage followed by sub-tenon's anesthesia/ Y. Sawaguchi, R. Watanabe, K. Takeda// *IOL.* – 1994. -Vol. 8. –P.107-110.

224. Shimizu N. Tenon's Capsule Anesthesia and Topical Anesthesia at Cataract Surgery// N. Shimizu, H. Tsuneoka, K. Kitahara// *Jpn. J. Ophthalmic Surg.* - 1994. – Vol. 7.- P. 667-681.

225. Stevens J. D. A new local anesthesia technique for cataract extraction by one quadrant sub-tenon's infiltration/ J.D. Stevens// *Br. J. Ophthalmol.* -1992. –Vol. 76. –P. 670-674.

226. Sullivan K. Retrobulbar anesthesia and retinal vascular obstruction/ K. Sullivan, G. Brown, A. Forman [et al.]// *Ophthalmology.* -1983. – Vol. 90. –P. 373-377.

227. Szaflik J. Cataract –most common cause of reversal blindness/ J. Szaflik,

J. Isdebska, A. Zaleska// *Przew Lek.* -2000. –Vol.2.- P. 78-86.

228. Taban M. Acute endophthalmitis following cataract surgery. A Systematic Review of the Literature/ M. Taban, A. Behrens, R.L. Newcomb [et al.]// *Atch Ophthalmol.* -2005. –Vol. 123. –P. 613-620.

229. Tanaka T. Topography changes associated with sublamellar epithelial ingrowth after laser in situ keratomileusis/ T. Tanaka, N. Yamakawa, T. Mizusawa, M. Usui// *J. Cataract refract. Surg.* -2000. – Vol. 26. –P. 1413-1416.

230. The Royal Collage of Anaesthetists and the Royal Collage of Ophthalmologists. Joint guidelines. Local anaesthesia in ophthalmic surgery. London, UK, 2012.

231. Tielsch J.M. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States The Eye Diseases Prevalence Research Group./ J. M. Tielsch, A. Sommer// *Arch. Ophthalmology.* -2004. -Vol. 112, №4.- P. 477-487.

232. Tolesa K. Brainstem Anesthesia after Retrobulbar Block: A Case Report and Review of Literature/ K. Tolesa, G.W. Gebreal// *Ethiop J Health Sci.* -2016. – pVol. 26, №6. –P.589-594.

233. Werner L.P. Toxicity of Xylocaine to rabbit corneal endothelium/ L.P. Werner, J.M. Legeais, C. Obsler C [et al.]// *J Cataract Refract Surg.* -1998. –Vol. 24, №10. –P. 1371-1376.

234. West E.S. The incidence of endophthalmitis after cataract surgery among the USMedicare population increased between 1994 and 2001/ E.S. West, A. Behrens, P.J. McDonnel [et al.]// *Ophthalmology.* -2005. – Vol. 112. –P. 1388-1394.

235. Wittpenn J. Respiratory arrest following retrobulbaranaesthesia/ J. Wittpenn, P. Rapoza, P. Steinberg [et al.]// *Ophthalmology.* -1986. –Vol. 93. –P. 867-870.

236. Won A. Non-immersive, virtual reality mirror visual feedback for treatment of persistent idiopathic facial pain/ A. Won, T. Collins// *Pain medicine.* - 2012. –Vol.13, №9. –P. 1257-1258.

237. Young E.E. Genetic basis of pain variability: recent advances/ E.E. Yong, W.R. Lariviere, I.J. Belfer// *Med. Genet.* -2012. –Vol. 49, №1. –P.1-9.

238. Zehetmayer M. Topical anesthesia with pH-adjusted versus standard lidocaine 4% for clear corneal cataract surgery/ M. Zehetmayer, G. Rainer, K. Turnheim [et al.]// *J Cataract Refract Surg.* -1996. –Vol.23. –P. 1390-1393.

239. Zhang J. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes/ J. Zhang, K.F. Yu// *JAMA.*- 1998. –Vol. 280. – P. 1690-1691.

240. Zhu W. Sensitivity, specificity, accuracy, associated confidence interval and roc analysis with practical SAS® implementations/ W. Zhu, N. Zeng, N. Wang// In: *NESUG Proceedings: Health Care and Life Sciences 14-17 November 2010.* Baltimore, Maryland, 2010. p. 1-9.