

Столярова В.В., Жданович И.В., Разгулин А.С.,
Рудакова Г.В. Рудаков С.А.

Изучение эффективности патогенетической терапии синдрома «сухого глаза»

ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород

Stolyarova V.V., Zhdanovich I.V., Razgulyn A.S., Rudakova G.V., Rudakov C.A.

The study of the effectiveness of pathogenetic treatment of «dry eye» syndrome

Резюме

В представленной работе исследовалась эффективность схем терапии транзиторного роговично-конъюнктивального ксероза, у пациентов после проведенной операции ЛАЗИК, включающих традиционную комплексную терапию с применением антибактериальных, стероидных противовоспалительных и заместительных средств и схем с иммуномодулирующими средствами. Был произведен сравнительный анализ клинических симптомов, результатов визиометрии, данных лабораторного обследования, показателей продукции слезной жидкости, фактора местной иммунной защиты при применении лекарственных средств, содержащих иммуномодуляторы в форме глазных капель в комплексной схеме терапии роговично-конъюнктивального ксероза. Фармацевтическое взаимодействие исключалось путем соблюдением временных интервалов. Предложенная схема повышала секрецию слезной жидкости и фактор местной иммунной защиты эпителия слизистой глаза пациентов. При этом происходило снижение клинических симптомов заболевания, уменьшение чувствительности роговицы к внешним факторам, положительная динамика лабораторных показателей, уменьшение побочных эффектов стероидных противовоспалительных средств и антибактериальных средств, выражающихся в повышении местного иммунитета и улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: иммуномодуляторы, слезная жидкость, роговично-конъюнктивальный ксероз

Summary

In research we investigated the effectiveness of therapy associated with transient corneal conjunctival xerosis: the patients after surgery a Lasik, includes traditional complex therapy with antibiotic, steroid anti-inflammatory and agents for substitution therapy and combinative therapy with immunomodulators and antioxidant agents. The comparative analysis of clinical symptoms, results of visometry, data of laboratory examination, indicators of production of lacrimal liquid, factor of local immune protection at application of the medicines containing immunomodulators and antioxidants in the form of eye drops in the complex scheme of therapy of corneal-conjunctival xerosis was made. Pharmaceutical interaction was excluded by observing time intervals. The proposed scheme increased the secretion of lacrimal fluid and the factor of local immune protection of the epithelium of the mucous eye of patients. In this case, there was a decrease in clinical symptoms of the disease, a decrease in the sensitivity of the cornea to external factors, a positive dynamics of laboratory parameters, a decrease in the side effects of steroid anti-inflammatory drugs and antibacterial agents, which are expressed in increasing local immunity and improving the quality of life of patients.

Key words: immunomodulatory agents, tear fluid, corneal conjunctival xerosis

Введение

Роговично- конъюнктивальный ксероз (РКК) (синдром «сухого глаза») это функциональное и морфологическое нарушение структур эпителия конъюнктивы и роговицы, возникшее, как следствие недостаточности слезообразования и повышения осмолярности слезной жидкости, ведущих к изменениям слезной пленки. Тяжелая форма СКК по степени выраженности болевого

синдрома сопоставима со среднетяжелыми формами стенокардии [1]. По данным различных авторов, частота синдрома «сухого глаза» у пациентов, планирующих операцию ЛАЗИК, составляет от 38 % до 75 % случаев [2,3,4]. Одной из важнейших задач современной клинической офтальмофармакологии и медицинской химии является проблема взаимодействия лекарственных средств, влияющих на качество их применения. Важное значение

это имеет в офтальмологии, поскольку местное действие лекарств на слизистую оболочку глазного яблока целиком определяется физико-химическими показателями качества лекарственных средств и условиями их взаимодействия между собой и с конъюнктивой глаза. Это имеет большое практическое значение в комплексной терапии роговично-конъюнктивального кероза, поскольку в этом случае наблюдается повышенная чувствительность слизистой глаза к действию раздражающих факторов. Чаще всего дефицит слезообразования, сопряженный с гиперосмолярностью слезной жидкости, имеет место в раннем послеоперационном периоде: около 95 % пациентов отмечают дискомфорт в глазу, сухость или избыточное компенсаторное слезообразование после хирургического вмешательства. Указанное состояние может сохраняться в течение длительного времени, негативно влияя на качество жизни пациента. Это приводит к снижению производительности труда, особенно при выполнении работы, требующей высоких зрительных функций [4]. Клинические проявления обычно сопровождаются морфологическими изменениями конъюнктивы и роговицы, от минимальных дистрофических изменений эпителия до глубокого деструктивного процесса в тяжелых случаях [5,6]. При этом при послеоперационном РКК вследствие нежелательного побочного действия лекарственных средств, входящих в послеоперационную терапию, имеет место многофакторность механизмов развития РКК [7,8]. Как следствие появляются нарушения вторичного местного иммунного ответа, сопряженные симптомами воспаления. В схемах терапии синдрома «сухого глаза» с применяются препараты искусственной слезы в качестве заместительной терапии [9]. Инсталлированная в полость конъюнктивы жидкость образует на роговице специфическую пленку, включающую и компоненты натуральной слезной жидкости, если ее продукция имеется [9]. Актуальность проблемы лечения синдрома «сухого глаза» не уменьшается, несмотря на наличие большого количества заместительных препаратов [10,11,12]. Дисфункция любого компонента глазной поверхности и срыв компенсаторных и защитных реакций глаза приводит к развитию РКК. Чем больше структур глазной поверхности вовлечено в патологический процесс, тем тяжелее стадия РКК. Учитывая сложный многоуровневый механизм патогенеза и тяжесть клинических проявлений РКК, терапия данного заболевания должна быть комплексной, своевременной и патогенетически направленной [13,14,15].

Задачи исследования.

Выявить нарушения функции слезных желез, снижение иммунологических показателей пациентов, страдающих послеоперационным роговично-конъюнктивальным керозом, для обоснования фармакологической иммунокоррекции путем проведения сравнения данных показателей пациентов с показателями здоровых волонтеров.

Провести сравнительное исследование значения фактора местной иммунной защиты слезной жидкости у пациентов с послеоперационным транзитным роговично-конъюнктивальным керозом, получавших стан-

дартную схему терапии: тобрамицин и дексаметазон, декстран-70 и гипромелазу; в сопровождении препарата, содержащего парааминобензойную кислоту (иммуномодулятор), и препарата, содержащего гиалуронат натрия и янтарную кислоту (антиоксидант) в сопровождении стандартной терапии.

Оценить влияние препарата, содержащего парааминобензойную кислоту, и препарата, содержащего гиалуронат натрия и янтарную кислоту в стандартных рекомендуемых дозах в сопровождении традиционной терапии на восстановление функции слезных желез, сравнить динамику восстановления указанных показателей при проведении традиционной терапии и при комплексном использовании совместно с традиционной схемой, выявить корреляционную связь зависимости динамики восстановления функции слезных желез, а также регенераторной активности эпителия.

Материалы и методы

Объектами исследования явились показатели продукции слезной жидкости, результаты теста Ширмера (определение суммарной слезопродукции), результаты пробы Джонса (оценка основной слезопродукции), результаты пробы Норна (исследование времени разрыва прекорнеальной слезной пленки), лабораторные показатели: фактора неспецифической иммунной защиты слезной жидкости.

Использовались: инструментальный (визиометрия), биомикроскопия (оценка качества слезной пленки, конъюнктивы, глазного яблока, роговицы), иммунологические методы (нефелометрический). Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы «Statistic».

В исследовании были включены 15 условно здоровых волонтеров (контрольная группа) и 40 пациентов (30–50 лет), с послеоперационным транзитным роговично-конъюнктивальным керозом. Исследуемые показатели были выявлены до начала терапии и через 4 недели после ее начала. Согласно дизайну были выделены следующие группы: сравнения 20 больных, получающих стандартную схему: тобрамицин и дексаметазон и препарат, содержащий действующие вещества декстран-70 и гипромелазу; и основная 20 больных, получающая в качестве, стандартной терапии тобрамицин и дексаметазон, декстран-70 и гипромелазу, а также наряду со стандартной терапией препарат, содержащий парааминобензойную кислоту, и препарат, содержащий гиалуронат натрия и янтарную кислоту.

Результаты и обсуждение

До начала терапии роговично-конъюнктивальный кероз был выявлен у всех пациентов инструментальным и лабораторными методами. У всех испытуемых, страдающих РКК было выявлено снижение слезопродукции, имеющие достоверное статистическое различие ($p < 0,05$) по сравнению с показателями контрольной группы (условно-здоровых лиц), что явилось одним из критериев включения пациентов в исследование, при этом наблю-

Таблица 1. Показатели пациентов контрольной, основной групп и группы сравнения.

№	Группы/п		Параметры		
			Тест Ширмера (мм)	Проба Норна (секунды)	Активность фактора неспецифической иммунной защиты %
1.	Контрольная 10 (20глаз)		17,02±0,1	15,5±0,08	67,0±0,08
2.	Основная 10(20глаз)	до терапии	4,8±0,04 **	7,3±0,**	20,8±0,01**
		после терапии	17,08± 1,2	15,4± 1,1	56,03± 1,6
3.	Группа сравнения 10(20глаз)	до терапии	4,6±0,21 **	6,94±1,04**	23,6±0,25 **
		после терапии	12,2± 0,5* *	9,1± 0,6 *	32,2± 0,03* *

*Примечание: * – различия по сравнению с показателями группы контроля значимы при p<0,05 и ** – при p<0,001*

дались снижение фактора неспецифической иммунной защиты. Фактор неспецифической иммунной защиты слезной жидкости пациентов, имеющих роговично-конъюнктивальный ксероз был ниже уровня данного показателя условно здоровых пациентов. (см. табл. 1)

Таблица 1.

Показатели пациентов контрольной, основной групп и группы сравнения.

Примечание: * – различия по сравнению с показателями группы контроля значимы при p<0,05 и ** – при p<0,001

Это согласуется с данными литературы, так как при нарушении слезообразовании нарушается трофика эпителия, при этом уменьшается функция клеток, секретирующих фактор неспецифической местной иммунной защиты (лизоцим), регенерацию эпителия и местный иммунный ответ, вызванный воспалительным процессом. При контрольном исследовании, проведенном спустя 4 недели после завершения терапии активность фактора неспецифической иммунной защиты у пациентов основной группы, увеличилась на 53,2% при достоверном статистическом различии с исходным показателем и показателями группы сравнения (p=0,0014); при этом была выявлена прямая корреляционная связь (r=0,73) между восстановлением суммарной слезопродукции и показателями активности лизоцима пациентов основной группы. В группе сравнения статистически значимой динамики активности лизоцима не было выявлено (табл.1).

Заключение

На основе комплексного сравнительного исследования особенностей действия иммуномодулирующих средств при проведении сравнительного исследования активности слезных желез были выявлены нарушения функции слезных желез, снижение иммунологических показателей у пациентов, страдающих послеоперационным роговично-конъюнктивальным ксерозом. Это явилось обоснованием назначения фармакологической им-

мунокоррекции.

В ходе исследования было проведено сравнительное исследование значения фактора местной иммунной защиты слезной жидкости у пациентов с послеоперационным транзиторным роговично-конъюнктивальным ксерозом, получавших стандартную схему терапии: тобрамицин и дексаметазон и пациентов, получавших наряду со стандартной терапией препарат, содержащий действующие вещества декстран-70 и гипромелазу; и препарат, содержащий действующее вещество парааминобензойную кислоту, и препарат, содержащий гиалуронат натрия и янтарную кислоту в сопровождении стандартной терапии. В результате было выявлено, что указанная схема повышает значение фактора неспецифической иммунной защиты

Обнаружено, что препарат, содержащий парааминобензойную кислоту, и препарат, содержащий гиалуронат натрия и янтарную кислоту в стандартных рекомендуемых дозах в сопровождении традиционной терапии на восстановление функции слезных желез оказывает более положительное влияние на функцию слезообразования по сравнению с традиционной терапией, что подтверждает динамика восстановления показателей слезообразования. ■

Сталярова Валентина Васильевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" МЗ РФ г.Нижний Новгород., Жданович Илья Владимирович, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" МЗ РФ г.Нижний Новгород врач офтальмолог, Визус 1. Международная клиническая больница им.Б.И. Филоненко, г. Нижний Новгород, Разулин Алексей Сергеевич, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" МЗ РФ г.Нижний Новгород.

Рудакова Галина Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" МЗ РФ г.Нижний Новгород .

Рудаков Сергей Александрович, кандидат юридических наук, доцент кафедры экономики и экономической безопасности, "Нижегородская академия Министерства внутренних дел" РФ г.Нижний Новгород

Литература:

1. Miljanovic, B., Dana, R., Sullivan, D.A., Schaumberg, D.A. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *Am. J. Ophthalmol.* 2007; Vol. 143. (3) 409-415.
2. Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров А.Е. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2016.
3. Бржеский В.В., Маїчук Д.Ю. Новые возможности иммуносупрессивной терапии у больных с синдромом «сухого глаза». *Офтальмологические ведомости.* 2012; 5(2): 69-74.
4. Шавалеева К.Р., Азнабаев Р. А. Синдром «сухого глаза» при планировании лазер: причины и методы диагностики. *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2015; 12 (18): 287-291.
5. Столярова В.В., Разгулин А.С., Жданович И.В. Патогенетические основы терапии послеоперационного транзитного роговично-конъюнктивального кератита. *Медицинский альманах.* 2016; 1 (41)3: 89-92
6. Столярова В.В., Разгулин А.С., Жданович И.В., Рудакова Г.В., Малиновская С.В. Применение метода оптической когерентной томографии в комплексной сравнительной оценке результатов терапии послеоперационного транзитного роговично-конъюнктивального кератита. *Медицинский альманах.* 2016; 2 (42): 159-162.
7. Столярова В.В., Разгулин А.С., Жданович И.В., Лапшин Р.Д., Лобач А.Р. Обоснование комплексной терапии синдрома «сухого глаза» по данным фармакоэкономического анализа и экспериментальной модели. *Уральский медицинский журнал.* 2016; 11(144): 46-50.
8. Столярова В.В., Жданович И.В., Разгулин А.С., Рудакова Г.В., Чекалова Н.Г., Лапшин Р.Д., Лобач А.Р. Исследование действия препаратов с иммуномодулирующим и антиоксидантным эффектами в комплексной терапии при экспериментальном воспроизведении роговично-конъюнктивального кератита. *Уральский медицинский журнал.* 2017; 1(145): 115-119.
9. Столярова В.В., Жданович И.В., Разгулин А.С., Малиновская С.Л., Рудакова Г.В., Чекалова Н.Г., Лапшин Р.Д., Лобач А.Р., Жерард М. Акледи. Исследование эффективности включения иммуномодулятора и антиоксиданта в комплексную терапию синдрома «сухого глаза». *Медицинский альманах.* 2017; 1 (46): 78-81.
10. Столярова В.В., Рудакова Г.В., Разгулин А.С., Жданович И.В., Савченко М.Д., Жерард Мудиага Акледи. Анализ фармакоэкономических показателей терапии роговично-конъюнктивального кератита с применением иммуномодулятора и антиоксиданта. *Уральский медицинский журнал.* 2017; 3(147): 55-58.
11. Столярова В.В., Разгулин А.С., Жданович И.В., Чекалова Н.Г., Савченко М.Д. Оптимизация терапии роговично-конъюнктивального кератита и оценка фармакоэкономической эффективности. *Уральский медицинский журнал.* 2017; (147): 58-61.
12. Столярова В.В., Рудаков А.С., Рудакова Г.В., Сорочкина Ю.А., Жданович И.В. К вопросу рационального взаимодействия лекарственных средств в комплексной терапии синдрома "сухого глаза". *Уральский медицинский журнал.* 2017; 9(153): 137-141.
13. Столярова В.В., Рудаков С.А., Рудакова Г.В., Жданович И.В., Разгулин А.С. Оптимизация и фармакоэкономические аспекты терапии синдрома "сухого глаза". *Уральский медицинский журнал.* 2017; 9(153): 141-145.
14. Warcoin E, Clouzeau C, Brignole-Baudouin F, Baudouin C. Hyperosmolarity: Intracellular effects and implication in dry eye disease. *J Fr Ophthalmol.* 2016; 39(7): 641-651.
15. Barabino S, Chen Y, Chauhan S, Dana R. Ocular surface immunity: homeostatic mechanisms and their disruption in dry eye disease. *Progress in Retinal and Eye Research.* 2012; 31: 271-285.