

С. В. ЯНЧЕНКО^{1,2}, С. Н. САХНОВ^{1,3}, А. В. МАЛЫШЕВ^{1,2},
В. А. ШИПИЛОВ¹, Е. В. ВАРЛАШИНА¹,
А. С. РУДАШОВА¹, В. Э. ХОРОЛЬСКАЯ¹

ВЛИЯНИЕ СЛЁЗОЗАМЕСТИТЕЛЯ НА ОСНОВЕ ГИДРОКСИПРОПИЛГУАРА НА СОСТОЯНИЕ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ У БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ «СУХОГО ГЛАЗА»

¹Кафедра глазных болезней Кубанского государственного медицинского университета,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. Тел. +7 (918) 314-13-60. E-mail: vlyan2000@mail.ru;

²микрохирургическое глазное отделение Краевой клинической больницы № 1
им. проф. С. В. Очаповского,

Россия, 350000, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167. Тел. +7 (861) 252-87-29. E-mail: KKB1@mail.ru;

³Краснодарский филиал «МНТК «Микрохирургия глаза»
им. акад. С. Н. Фёдорова»,

Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6. Тел. +7 (861) 222-80-40. E-mail: nok@mail.ru

Слёзозаместительная терапия препаратом на основе гидроксипропилгуара позволяет достигнуть достоверного уменьшения выраженности субъективных симптомов (купирование интегрального показателя дискомфорта), функциональных проявлений (повышение времени разрыва слёзной плёнки); объективных признаков (нормализация индекса слёзного мениска, уменьшение показателя ксероза) изменений глазной поверхности по типу синдрома «сухого глаза». Применение слёзозаместительной терапии позволяет снизить интегральный показатель дискомфорта не менее чем на 1 балл после первой инстилляцией, не сопровождается дискомфортом при закапывании, а также не вызывает затуманивания после инстилляцией у подавляющего большинства пациентов (96,7%).

Ключевые слова: синдром «сухого глаза», дисфункция мейбомиевых желёз, возрастное снижение слёзопродукции, гидроксипропилгуар.

**S. V. YANCHENKO^{1,2}, S. N. SAKHNOV^{1,3}, A. V. MALYSHEV^{1,2}, V. A. SHIPILOV¹, A. S. RUDASHOVA¹,
E. V. VARLASHINA¹, V. Je. HOROL'SKAJA¹**

THE IMPACT OF TEAR-SUBSTITUTE ON THE BASIS OF HYDROXYPROPYL GUAR ON THE CONDITION OF THE EYE SURFACE AT PATIENTS WITH THE «DRY EYE» SYNDROME

¹Ophthalmology department of Kuban state medical university,

Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4. Tel. +7 (918) 314-13-60. E-mail: vlyan2000@mail.ru;

²microsurgical eye department of the state public health institution

«Regional clinical hospital № 1 named after professor S. V. Ochapovsky»,

Russia, 350000, Krasnodar, Pervogo Maja str., 167. Tel. +7 (861) 252-87-29. E-mail: KKB1@mail.ru;

³Krasnodar branch of the Federal state budget institution

«The Interbranch scientific-technical complex «Eye microsurgery» named after academician S. N. Fedorov»
the Health Ministry of Russia,

Russia, 350012, Krasnodar, Krasnyh partizan str., 6. Tel. +7 (861) 222-80-40. E-mail: nok@mail.ru

Tear-substituting therapy with drug application on a basis of hydroxypropyl guar allows to achieve a reliable reduction of the severity of subjective symptoms (mild integral index of discomfort), functional displays (increase the time of rupture of the tear film); objective evidence (normalization index a tear of the meniscus, reduction in the rates of xerosis) changes ocular surface on the type of «dry eye» syndrome. The use of tear-substituting therapy to reduce the integral index of the discomfort of not less than by 1 point after the first instillation, is not accompanied by discomfort in instillation, and also does not cause the fog after instillation, the overwhelming majority of patients (96,7%).

Key words: dry eye syndrome, malfunction of meibomian glands, age-specific decrease of tear production, hydroxypropyl guar.

Высокая социальная значимость изменений глазной поверхности (ИГП) по типу синдрома «сухого глаза» (ССГ) обусловлена устойчивой тенденцией к увеличению распространённости данной патологии во всех странах мира в течение нескольких последних десятилетий [2, 3, 5, 7, 8, 9, 10]. Популяционные исследования, проводившиеся на кафедре глазных болезней ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России в 2006–2010 гг., показывали, что распространённость

ИГП среди лиц 1-го и 2-го периодов зрелого возраста (классификация возрастных периодов ВОЗ, 1999) составляет 36,2%, а среди лиц пожилого возраста – 68,4% [7]. Было установлено, что наиболее распространёнными и достоверно связанными с развитием заболевания факторами риска ССГ в течение 1-го и 2-го периодов зрелого возраста являются: работа с компьютером > 6 часов в день; приём оральных контрацептивов; применение косметики, закрывающей устья мейбомиевых

желез. У лиц пожилого возраста факторы риска ССГ включают: возрастное снижение слёзопродукции; частичный возрастной андрогенодефицит; дисфункцию мейбомиевых желёз; воздействие эпителиотоксичных консервантов глазных капель при их длительном применении; глазной ишемический синдром. Также в исследовании было показано, что среди всех пациентов с ССГ преобладают пациенты с лёгкой (у лиц 1-го и 2-го периодов зрелого возраста) и средней (у лиц пожилого возраста) степенью клинической тяжести заболевания (по В. В. Бржескому, Е. Е. Сомову, 2003).

В последние годы было разработано множество терапевтических подходов для лечения ССГ, но основным методом воздействия по-прежнему остаётся слёзозамещение [1, 6, 11]. Следует отметить, что современные требования к препарату искусственной слезы включают: способность слёзозаместителя эффективно устранять субъективные, функциональные и объективные проявления ССГ; отсутствие эпителиотоксического консерванта; комфортность применения (нормальный инстилляционный режим) и отсутствие побочных эффектов.

В настоящее время наиболее распространены так называемые «жидкие» слёзозаместители. Однако их применение не лишено отрицательных сторон: 1) неудобство режима инстилляций глазных капель (8–10 закапываний препарата в течение суток); 2) эпителиотоксическое воздействие консервантов, входящих в состав препаратов; 3) риск развития медикаментозной аллергии (учитывая пожизненный характер слёзозаместительной терапии); 4) значительные расходы пациентов на проведение терапии. Альтернативой «жидким» искусственным слезам являются пролонгированные гелевые формы слёзозаместителей, однако они характеризуются худшей субъективной переносимостью [4].

Таким образом, актуальным прикладным вопросом современной офтальмологии является дальнейшее совершенствование терапии ССГ лёгкой и средней тяжести у лиц различных возрастных групп. В этом плане значительный интерес представляет изучение слёзозаместителей нового поколения – так называемых модифицированных «жидких» препаратов на основе гидроксипропилгуара (ГПГ), что и обусловило цель нашего исследования.

Цель исследования – изучить эффективность влияния препарата на основе ГПГ на субъективные, функциональные и объективные признаки изменений глазной поверхности по типу ССГ, а также оценить комфортность его применения.

Материалы и методы исследования

Дизайн: проспективное когортное исследование. Объект: больные комбинированной формой ССГ (по Г. С. Полунину и соавт., 2006) лёгкой и средней степени тяжести (по В. В. Бржескому, Е. Е. Сомову, 2003) – 30 человек (60 глаз) от 22 до 75 лет. Все наблюдавшиеся были разделены на две группы. Первую группу составили 14 женщин (28 глаз) от 22 до 45 лет с ССГ лёгкой степени. У лиц 1-й группы определялись следующие факторы риска ССГ: работа с компьютером > 6 часов в день; приём оральных контрацептивов; дисфункция мейбомиевых желёз, обусловленная применением косметики, закрывающей устья мейбомиевых желез. Во вторую группу вошли 16 женщин (32 глаза) от 55 до 74 лет с ССГ средней тяжести. Факторами риска ССГ в данной группе были: возрастное снижение слёзопро-

дукции; перименопауза; инстилляций 0,5%-ного тимолола (> 6 месяцев), содержащего бензалкония гидрохлорид (> 0,1 мг).

Пациентам обеих групп проводилась монотерапия препаратом на основе гидроксипропилгуара системн[®] ультра («Алкон», США) – 2–3 инстилляций в сутки. Кратность инстилляций пациенты определяли самостоятельно, ориентируясь на купирование субъективного дискомфорта, связанного с изменениями глазной поверхности по типу ССГ (сухость, жжение, чувство инородного тела, ощущение слёзотечения или слёзостояния). В состав вышеуказанного препарата на основе ГПГ входят: полиэтиленгликоль 0,4%-ный; пропиленгликоль 0,4%-ный; гидроксипропилгуар (ГПГ) 0,16–0,19%-ный; кислота борная 0,7%-ная; сорбитол 1,4%-ный; поликвяд (хлорид полидрония) 0,001%-ный. Компоненты препарата обеспечивают низкую вязкость во флаконе и физиологическое значение pH 7,9. При инстилляциях в конъюнктивальную полость его вязкость препарата повышается, и на поверхности глаза образуется вязкоэластичный матрикс. Указанная вязкоэластичная сеть образуется за счёт растворения сорбитола в слёзной жидкости и образования сильных связей между ГПГ и боратами, что обеспечивает адгезию эластичной сети к областям повреждённого эпителия и длительное удержание на глазной поверхности увлажняющих компонентов. К очевидным преимуществам данного препарата, предназначенного для длительной заместительной терапии, относится присутствие консерванта, не обладающего эпителиотоксичностью (хлорид полидрония).

Помимо стандартного офтальмологического обследования для оценки субъективных, функциональных и объективных признаков, характеризующих состояние глазной поверхности, всем наблюдавшимся проводили: оценку усредненного интегрального показателя субъективного дискомфорта до лечения и на фоне слёзозамещения (по В. В. Бржескому, Е. Е. Сомову, 2003, в баллах 4-балльной шкалы); оценку времени (с) и интенсивности затуманивания после инстилляций препарата на основе ГПГ (в баллах 4-балльной шкалы: 0 – отсутствие признака; 1 – лёгкие проявления признака; 2 – умеренные проявления; 3 – выраженные или нестерпимые проявления признака); оценку суммарной слёзопродукции (тест Ширмера-1, мм); учёт времени разрыва слёзной плёнки (тест Норна, с); расчёт индекса нижнего слёзного мениска (по В. В. Бржескому и соавт., 2006; условные единицы); оценку показателя ксероза конъюнктивы и роговицы (по Bijsterveld, 1969; баллы 9-балльной шкалы); окрашивание лиссаминовым зелёным; компьютерную морфометрическую оценку показателя ксероза с помощью авторской программы для ЭВМ, разработанной на кафедре глазных болезней ГБОУ ВПО КубГМУ.

Статистическая обработка включала расчёт средних показателей (M) и их стандартного квадратического отклонения (s). Контролем служили референтные показатели до начала слёзозаместительной терапии. Достоверность различия средних показателей до и после терапии (M±s) оценивали при помощи критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Для лучшего понимания результаты исследования представлены на рисунках 1, 2, 3, 4, 5.

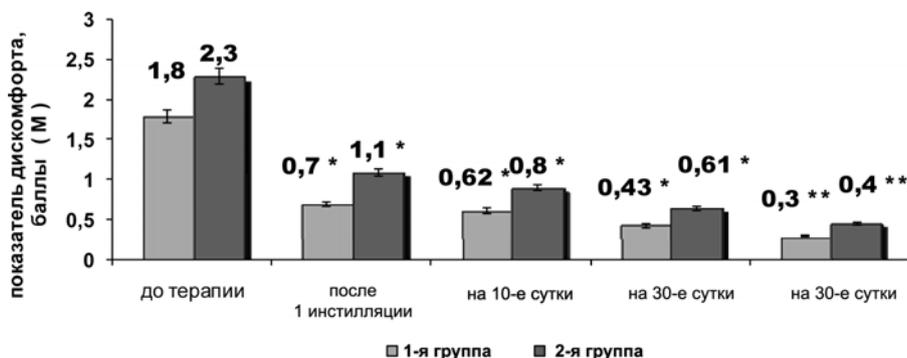


Рис. 1. Динамика интегрального показателя субъективного дискомфорта у больных с изменениями глазной поверхности по типу ССГ на фоне терапии ГПГ

Примечание: * – достоверность различий средних до и после терапии: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01 \pm s$ (среднее квадратичное отклонение).

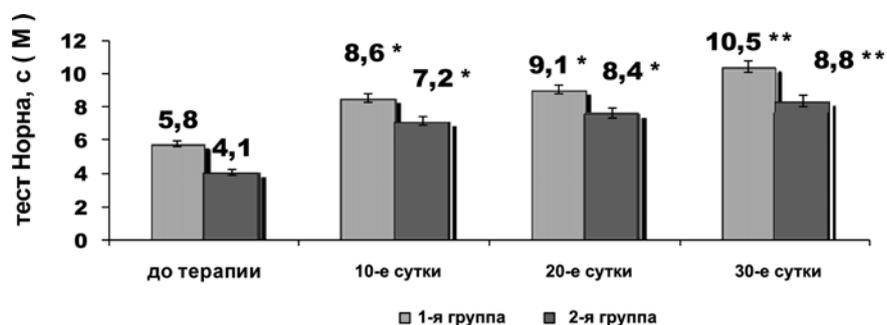


Рис. 2. Динамика стабильности слёзной плёнки (тест Норна) у больных с изменениями глазной поверхности по типу ССГ на фоне терапии ГПГ

Примечание: * – достоверность различий средних до и после терапии: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01 \pm s$ (среднее квадратичное отклонение).

Как показано на рисунке 1, применение слёзозаместителя на основе ГПГ приводило к достоверному снижению интегрального показателя субъективного дискомфорта уже после первой инстилляцией лекарственного препарата в обеих группах наблюдения, то есть как при лёгкой, так и при средней тяжести клинических проявлений ССГ. На протяжении всего срока наблюдения тенденция к дальнейшему снижению субъективного дискомфорта сохранялась в обеих группах наблюдения. Необходимо отметить, что на фоне применения слёзозаместителя на основе ГПГ дискомфорт после инстилляцией отсутствовал у всех пациентов, а преходящее затуманивание после однократной инстилляцией проявилось в 3,3% (1 пациент, 1 балл – 4 секунды) случаев.

По всей видимости, достоверное снижение уровня субъективного дискомфорта у пациентов обеих групп наблюдения было связано с повышением стабильности прероговичной слёзной плёнки. На рисунке 2 продемонстрировано, что данные изменения оказались достоверными к 10-м суткам слёзозаместительной терапии у больных первой и второй групп. Данная тенденция имела место в течение всего периода наблюдения. При этом стабильность слёзной плёнки достигала своих нормальных показателей у лиц 1-й группы к 30-м суткам лечения. У больных 2-й группы указанные изменения были менее выраженными, и к 30-м суткам терапии проба Норна достигала субнормального уровня.

Что же касается динамики суммарной слёзопродукции (рис. 3), то она оставалась недостоверной в течение всего срока наблюдения, что свидетельствовало об отсутствии нормализации функционального состояния добавочных слёзопродуцирующих желез конъюнктивы и, следовательно, о необходимости дальнейшего проведения слёзозамещения.

Вместе с тем адекватное замещение водно-муцинового слоя слёзной плёнки и её достоверная стабилизация явились причиной редукции объективных признаков ССГ в обеих группах наблюдения. Так, на рисунке 4 показано, что у больных 1-й группы достоверное снижение высоты нижнего слёзного мениска (до субнормальных значений) было зафиксировано уже к 10-м суткам терапии. Менее выраженными были положительные изменения прероговичной слёзной плёнки у больных ССГ средней тяжести. Достоверное увеличение слёзного мениска у лиц данной группы было зафиксировано лишь к 20-м суткам лечения, при этом индекс нижнего слёзного мениска оставался крайне невысоким (1,0). Необходимо отметить, что тенденция увеличения слёзного мениска у больных ССГ средней тяжести сохранялась в течение всего времени наблюдения, однако к 30-му дню терапии индекс слёзного мениска оставался сниженным (1,5) и не достигал даже субнормальных показателей.

Что же касается динамики показателя ксероза, косвенно характеризующего морфологический статус

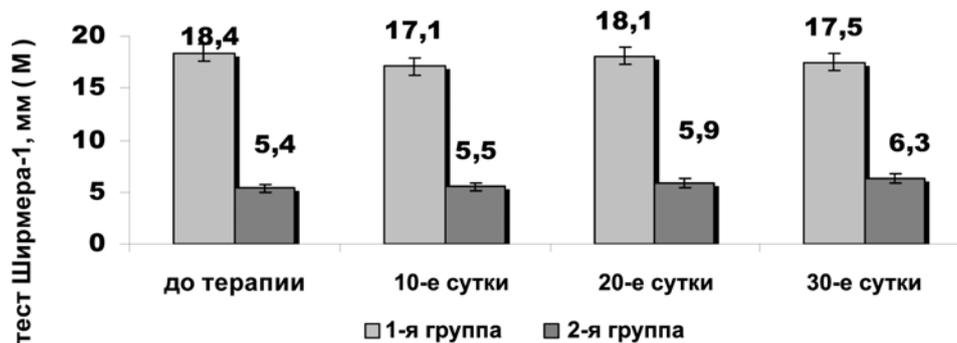


Рис. 3. Динамика суммарной слёзопродукции (тест Ширмера) у больных с изменениями глазной поверхности по типу ССГ на фоне терапии ГПГ

Примечание: $\pm s$ (среднее квадратичное отклонение).

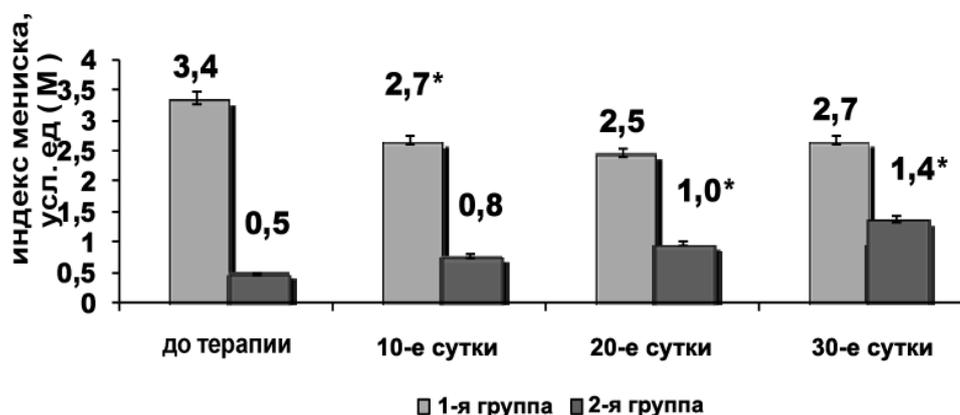


Рис. 4. Динамика индекса слёзного мениска у больных с изменениями глазной поверхности по типу ССГ на фоне терапии ГПГ

Примечание: * – достоверность различий средних до и после терапии: * – $p < 0,05 \pm s$ (среднее квадратичное отклонение).

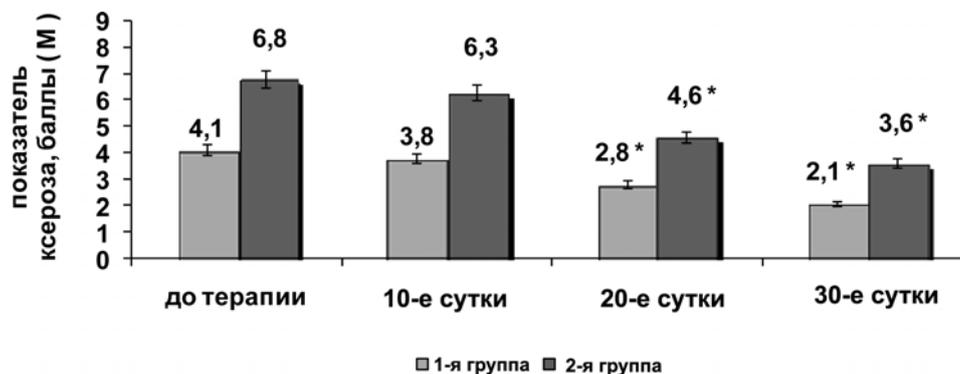


Рис. 5. Динамика показателя ксероза у больных с изменениями глазной поверхности по типу ССГ на фоне терапии ГПГ

Примечание: * – достоверность различий средних до и после терапии: * – $p < 0,05 \pm s$ (среднее квадратичное отклонение).

эпителиальной выстилки глазной поверхности, то его достоверное снижение было зафиксировано у больных обеих групп к 20-м суткам терапии, а указанная тенденция сохранялась и к 30-м суткам лечения. Необходимо отметить, что у больных ССГ лёгкой степени показатель ксероза достигал субнормальных значений к 30-м суткам наблюдения, а у пациентов с ССГ средней тяжести, несмотря на тенденцию к снижению, оставался повышенным.

Таким образом, слёзозаместительная терапия препаратом на основе ГПГ приводила к достоверному снижению субъективных проявлений изменений глазной поверхности по типу ССГ уже после первой инстилляцией препарата. При этом среднее количество необходимых для купирования жалоб инстилляций у больных обеих групп было вполне приемлемым (в 1-й группе – $2,2 \pm 0,1$, во 2-й группе – $3,1 \pm 0,1$), а использование препарата практически не сопровождалось по-

бочными эффектами, характерными для пролонгированных гелевых слёзозаменителей (затуманивание, «слипание» ресниц). В указанные сроки наблюдения у больных обеих групп отмечались достоверная стабилизация слёзной плёнки, достоверное улучшение состояния нижнего слёзного мениска и достоверное, но незначительное улучшение морфологического состояния тканей глазной поверхности (снижение показателя ксероза). Вместе с тем достоверных изменений функциональных свойств конъюнктивальных слёзных желез (повышение уровня слёзопродукции) зафиксировано не было.

Монотерапия слёзозаменителем на основе ГПГ (2–3 инстилляции в течение суток) приводит к достоверному снижению выраженности субъективных (показатель дискомфорта), функциональных (тест Норна) и объективных (индекс слёзного мениска, показатель ксероза) изменений глазной поверхности по типу ССГ. Полученные нами результаты свидетельствуют о высокой клинической эффективности и безопасности препарата на основе ГПГ для проведения слёзозамещения у больных ССГ лёгкой и средней степени тяжести, а также о комфортности его применения для пациентов.

Вместе с тем после месяца слёзозаменительной терапии всё же не отмечается улучшения функциональных свойств дополнительных конъюнктивальных желез у больных ССГ лёгкой и средней степени тяжести (повышения слёзопродукции), равно как и полной нормализации слёзного мениска и показателя ксероза у пациентов с ССГ средней тяжести. Указанные факты свидетельствуют о необходимости дальнейшего проведения слёзозаменительной терапии у данной категории пациентов с целью более полного купирования изменений поверхности глаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисов С. Э., Киселева Т. И., Лагутина Ю. М. и др. Влияние вазоактивных препаратов на зрительные функции и глаз-

ной кровотоков у больных с ранними проявлениями возрастной макулярной дегенерации // Вестн. офтальмол. – 2007. – № 3. – С. 26–28.

2. Бржеский В. В., Сомов Е. Е. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение). – СПб: «Левша», 2003. – 157 с.

3. Ерёмченко А. И., Янченко С. В. Влияние синокаротидных блокад на величину слёзопродукции у больных синдромом «сухого глаза» // Фундаментальн. исслед. – 2006. – № 9. – С. 49–50.

4. Ерёмченко А. И., Янченко С. В. Оптимизация терапии возрастной формы синдрома «сухого глаза» // Офтальмол. ведомости – 2010. – Т. III. № 2. – С. 73–80.

5. Майчук Д. Ю. Патогенетическая роль воспаления в формировании вторичного «сухого глаза» // Современные методы диагностики в офтальмологии: Сборник научных статей. – Москва, 2006. – С. 412–414.

6. Полунина Г. С., Сафонова Т. Н., Полунина Е. Г. Особенности клинического течения различных форм синдрома «сухого глаза» – основа для разработки адекватных методов лечения // Вестн. офтальмол. – 2006. – № 5. – С. 17–20.

7. Янченко С. В., Ерёмченко А. И., Шипилов В. А. и др. Популяционное исследование уровня заболеваемости синдромом «сухого глаза» среди жителей Краснодарского края // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Том XV. № 3. – С. 137–139.

8. McCarty C. A., Bansal A. K., Livingstone P. M., et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia // Ophthalmology. – 1998.

9. Moss S. E., Klein R., Klein B. E. K. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome // Arch. ophthalmol. – 2000. – Vol. 118. – P. 1264–1268.

10. Schirra F., Ruprecht K. W. Dry eye. An update on epidemiology, diagnosis, therapy and new concepts // Ophthalmologie. – 2004.

11. Senddecka M., Baryluk A., Polz-Dacewicz M. Prevalence and risk factors of dry eye syndrome // Epidemiol. – 2004. – P. 227–233.

Поступила 17.10.2012