

Клинические варианты проявления синдрома «сухого глаза» у женщин с климактерическим синдромом

А.С.Обрубов

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра офтальмологии факультета усовершенствования врачей, Москва (зав. кафедрой — проф. И.Б.Медведев)

Целью исследования было установление связи вида и частоты гинекологической патологии с лагримальным статусом у женщин климактерического периода. В исследование были включены 120 пациенток в возрасте от 35 до 65 лет, которые были разделены на три группы: 38 пациенток находились в позднем репродуктивном периоде (35–44 года), 56 — в перименопаузальном климактерическом периоде (45–50 лет) и 26 — в постменопаузальном климактерическом периоде (51–65 лет). Проведено индивидуальное анкетирование пациенток, все пациентки прошли гинекологический осмотр и офтальмологическое обследование, включавшее функциональные тесты на слезопroduкцию. Установлена сильная прямая корреляционная связь (коэффициент корреляции 0,818, $p < 0,05$) между частотой встречаемости эстрогенного дефицита и основной слезопroduкцией. Снижение слезопroduкции наиболее часто отмечалось у женщин в постменопаузе.

Ключевые слова: слезопroduкция, синдром «сухого глаза», менопауза, эстрогенодефицит

Clinical variants of «dry eye» syndrome in women with climacteric syndrome

A.S.Obrubov

The Russian Research Medical University named by N.I.Pirogov, Department of Ophthalmology of Doctors' Improvement Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. I.B.Medvedev)

The aim of this research was the determination of the relationship of the type and frequency of a gynecologic pathology with the lacrimal status in women of the climacteric period. Three groups of 120 patients at the age from 35 to 65 years were studied: 38 patients were in the late reproductive period (35–44 years), 56 — in the perimenopausal climacteric period (45–50 years) and 26 — in the postmenopausal climacteric period (51–65 years). Individual questionnaire, gynecologic and ophthalmologic examination, including functional tests on tear production, was administered to all the patients. There was established a strong direct correlation (correlation coefficient 0.818, $p < 0.05$) between the frequency of evidence of estrogen deficiency and basic tear production. Deficiency of tear production is most commonly seen in particular postmenopausal females.

Key words: tear production, «dry eye» syndrome, menopause, estrogen deficiency

В последние годы все большее внимание офтальмологов привлекает проблема диагностики и лечения синдрома «сухого глаза». Синдром «сухого глаза» затрагивает десятки миллионов людей во всем мире, представляя одно из самых распространенных глазных заболеваний [1]. Значительное увеличение за последние 50 лет средней продолжительности жизни сделало актуальным более подробное рассмотрение проблемы диагностики и лечения синдрома «сухого глаза» климактерического генеза [2]. Известно,

что пол и половые гормоны оказывают значительное влияние на состояние глаз, в частности на слезопroduкцию [3–5]. Вместе с тем, этиология расстройства функции слезных и мейбомиевых желез, приводящего к повышенной сухости глаза как во время естественного процесса старения организма, так и после индуцированных гипоестрогений вследствие оперативного вмешательства с вовлечением органов репродукции остается до конца не выясненной.

Цель исследования — изучить клинические варианты проявления синдрома «сухого глаза» у женщин с климактерическим синдромом.

Пациенты и методы

Исследования выполнены на базе Института пластической хирургии и косметологии (генеральный директор — д.м.н., проф. Виссарионов В.А.). Проведено

Для корреспонденции:

Обрубов Анатолий Сергеевич, аспирант кафедры офтальмологии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 123001, Москва, Мамоновский пер., 7, ГБУЗ «Офтальмологическая клиническая больница ДЗ г. Москвы»
Телефон: (495) 699-8289
E-mail: obrubovs@yandex.ru
Статья поступила 21.12.2011 г., принята к печати 17.04.2012 г.

комплексное офтальмологическое и гинекологическое обследование 120 пациенток в возрасте от 35 до 65 лет. Все пациентки были разделены на три группы: 1-я группа включала 38 пациенток, которые находились в позднем репродуктивном периоде (35–44 лет), 2-я — 56 пациенток в перименопаузальном периоде (45–50 лет), 3-я — 26 пациенток в постменопаузальном климактерическом периоде (51–65 лет).

Все пациентки прошли гинекологический и офтальмологический осмотры. Каждая пациентка заполняла индивидуальную анкету (составленную совместно с гинекологом), в которой отмечала наличие или отсутствие определенных симптомов.

Результаты обследований вносили в разработанную индивидуальную карту. В анкету входили общие вопросы с акцентом на прием гормональных препаратов. В ней также были вопросы для выявления вероятных признаков гормонального дисбаланса. Они включали регистрацию вазомоторных (приливы жара, повышенная потливость, нестабильность артериального давления), нейроэндокринных (изменение менструального цикла — укорочение, удлинение, нерегулярный; периодическое повышение температуры тела; прибавка массы тела; болезненность и напряжение в молочных железах; повышенное оволосение), нейровегетативных (ухудшение памяти — забывчивость; нарушение концентрации внимания; нарушение ритма сна; снижение работоспособности; раздражительность; слабость; утомляемость; уменьшение точности движений; сухость во рту; нарушение деятельности желудочно-кишечного тракта), кожных (ломкость ногтей, выпадение волос, морщины, сухость кожных покровов), урогенитальных (сухость, зуд, жжение в области половых органов, учащенное мочеиспускание, недержание мочи при кашле, чихании, физической нагрузке) изменений, а также проявлений остеопороза и остеоартрита (боли в костях, позвоночнике, тазобедренных суставах). Данные вопросы выявляли субъективные ощущения пациенток, которые могли быть проявлением климактерического синдрома.

В анкету входили также вопросы для выявления признаков синдрома «сухого глаза», таких как ощущение сухости, дискомфорта в глазах, плохая переносимость глазами ветра и кондиционированного воздуха, слезотечение, ухудшение зрительной работоспособности.

Все пациентки проходили детальное клиническое обследование. Гинекологический осмотр проводился к.м.н. Г.А.Обрубовой с использованием диагностической аппаратуры и цитологического исследования вагинальных мазков с целью определения гормонального фона.

Офтальмологическое обследование включало биомикроскопию переднего отрезка глаза, а также проведение функциональных и специфических тестов. При биомикроскопии конъюнктивы обращали внимание на состояние ее поверхности. При биомикроскопии роговицы оценивали ее прозрачность, наличие старых помутнений, состояние эпителия, стромы и эндотелия.

При исследовании прекорнеальной слезной пленки определяли ее полноценность, наличие включений в виде глыбок слизи, остатков эпителиальных клеток и других микрочастиц, «загрязняющих» слезную пленку, наличие «островков» сухой роговицы.

Функциональные тесты включали:

- оценку стабильности прекорнеальной слезной пленки (проба по Норну);
- оценку состояния суммарной слезопродукции (проба по Ширмеру);
- оценку состояния основной (базовой) слезопродукции (проба по Джонсу), т.е. секреции дополнительных слезных желез;
- оценку состояния рефлекторной слезопродукции, которую вычисляли путем вычитания объема основной слезопродукции из объема общей слезопродукции. Нормой считали уровень не менее 10 мм.

Специфические тесты также включали выявление нарушений целостности эпителия путем окрашивания поверхности роговицы и конъюнктивы раствором флюоресцеина натрия и 1% раствором бенгальского розового.

Обработку данных выполняли по статистическим алгоритмам с применением лицензированных программных средств Microsoft, входящих в состав пакета программ «Office 2003», и программ статистической обработки «Statistica 7.0». Определяли среднюю арифметическую величину, ошибку средней арифметической, доверительный интервал для генеральной средней, коэффициент достоверности p , проводили сравнение выборок с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Достоверной считалась разница средних величин при $p < 0,05$ (95% уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99% уровень значимости). Статистическая обработка включала также корреляционный анализ.

Результаты исследования и их обсуждение

Из анамнеза установлено, что у пациенток, находившихся в климактерическом периоде, при переходе их из позднего репродуктивного периода в пре- и постменопаузу происходило увеличение жалоб на болезненность в молочных железах, приливы жара, потливость, раздражительность, слабость, утомляемость, боли в костях, прибавку веса, морщины, ломкость ногтей и выпадение волос. По данным литературы, указанные жалобы связаны с изменяющимся в сторону дефицита уровнем эстрогенов в крови [2].

При анализе гинекологической патологии у пациенток, находившихся в различных периодах климактерия, обращало на себя внимание наличие таких заболеваний, как дисфункция яичников, климактерический синдром, вагинальная атрофия, а также опущение стенок влагалища (за счет снижения тонуса мышц тазового дна). Если у пациенток, находившихся в позднем репродуктивном периоде, гипоестрогенные проявления отмечены только в 31,6% случаев, то у

пациенток в пре- и постменопаузе клинические проявления снижения уровня эстрогенов были выявлены уже в 62,5 и 76,9% случаев соответственно.

Увеличение числа пациенток климактерического периода с жалобами на ощущение дискомфорта и сухости в глазах, слезотечение, ухудшение зрительной работоспособности побудило нас проанализировать симптомы эстрогенного дефицита и сопоставить их с объективными офтальмологическими проявлениями.

У значительного числа (71,0%) пациенток, находившихся в раннем климактерическом периоде, состояние переднего отдела глазного яблока было расценено как физиологическая норма. Для данной группы была характерна нормальная продукция слезной жидкости, наблюдавшаяся у 26 из 38 пациенток (68,4%). Доля пациенток с гиполакримией составила 32,3%.

У пациенток, находившихся в пременопаузальном периоде, выраженных клинических проявлений патологических изменений роговицы и конъюнктивы также не выявили. Однако наблюдали увеличение числа пациенток с жалобами на ощущение дискомфорта и сухости в глазах, слезотечение. У пациенток этой группы чаще обнаруживали симптомы эстрогенного дефицита по сравнению с пациентками в раннем климактерическом периоде. Значительно чаще отмечали снижение наполнения нижнего слезного мениска. Частота гиполакримии в данной группе увеличилась по сравнению с первой группой и составила 60,7%. Доля пациенток с нормальной продукцией слезной жидкости уменьшилась и составила 39,3%.

У пациенток, находившихся в постменопаузальном периоде, выраженных патологических изменений роговицы и конъюнктивы также не отмечали. Значительно чаще выявляли снижение наполнения нижнего слезного мениска у пациенток с жалобами на сухость в глазу. По сравнению с пациентками 1-й и 2-й групп чаще обнаруживали симптомы эстрогенного дефицита, сохранилась описанная выше тенденция к увеличению числа пациенток с жалобами на ощущение дискомфорта и сухости в глазах, слезотечение. Нормальная продукция слезной жидкости отмечена только у 4 пациенток (15,4%), а доля пациенток с гиполакримией увеличилась до 84,6%.

При изучении закономерностей изменения показателей слезопродукции и стабильности прекорнеальной пленки в анализируемых группах было

установлено существенное снижение стабильности прекорнеальной слезной пленки ($p < 0,01$) у пациенток, находившихся в постменопаузе, по сравнению с аналогичными показателями у пациенток 1-й и 2-й групп (таблица). Пониженной оказалась и величина основной слезопродукции ($p < 0,05$). Установлена сильная прямая корреляционная связь между частотой встречаемости эстрогенного дефицита и основной слезопродукцией (коэффициент корреляции 0,818, $p < 0,05$). Имеющиеся жалобы, клиническая картина, характер изменений основной слезопродукции и стабильности прекорнеальной пленки явились подтверждением наличия у пациенток данной группы синдрома «сухого глаза».

Обнаруженные закономерности изменения общей слезопродукции у 32,3 и 60,7% пациенток, находившихся соответственно в раннем климактерии и пременопаузе, а также у 84,6% пациенток в постменопаузальном периоде в сочетании с жалобами и клиническими признаками эстрогенного дефицита позволили распознать наличие у них латентной формы синдрома «сухого глаза».

Особое внимание обратили на себя 11 (42,3%) пациенток, находившихся в постменопаузе. Симптомы эстрогенного дефицита, жалобы на ощущение дискомфорта и сухости в глазу, изменения со стороны переднего отдела глазного яблока (умеренно выраженная фолликулярная реакция конъюнктивы, наличие глыбок слизи в слезной пленке, высота нижнего слезного мениска I–II степени) позволили определить у этих пациенток легкую форму синдрома «сухого глаза» климактерического генеза.

На наш взгляд, обнаруженные функциональные изменения связаны с морфологическими особенностями мейбомиевых желез [6]. Дефицит эстрогенов, по-видимому, способствует расширению общего выводного протока и заполнению его эозинофильным секретом плотной консистенции, уменьшению количества альвеолярных мешочков, присутствию в эпителиальном пласте выводного протока эпителиоцитов плоской формы, а также расширению сосудов всех калибров со стороны микроциркуляторного русла и присутствию клеток инфильтрата как в кровяном русле, так и периваскулярно. Расширение общего выводного протока и заполнение его эозинофильным секретом плотной консистенции — характерная особенность мейбомиево-опосредованного синдрома «сухого глаза» [7–9].

Таблица. Слезопродукция и стабильность прекорнеальной пленки у пациенток климактерического периода

Группа пациенток	Число больных	Слезопродукция, мм			Время разрыва слезной пленки, с
		основная	рефлекторная	общая	
1-я	38	14,0 ± 1,57	7,15 ± 1,02	21,51 ± 1,31	8,63 ± 0,99
2-я	56	14,3 ± 1,20	6,91 ± 0,80	20,62 ± 1,12	7,06 ± 0,82
3-я	26	9,80 ± 1,34*	5,75 ± 1,57	14,80 ± 1,47	4,91 ± 0,74**

* $p < 0,05$ при сравнении с показателями пациенток 1-й группы,

** $p < 0,01$ при сравнении с показателями пациенток 1-й и 2-й группы.

Механизмы действия эстрогенов реализуются через эстрогеновые рецепторы. Доказано присутствие эстрогеновых рецепторов α и β в клетках конъюнктивы [10–12], слезной железе [10, 13], тарзальных пластинках век [10], в эпителии роговицы [12], а также в мейбомиевых железах [14] вне зависимости от пола.

Анализ литературных источников позволяет сделать предположение, что изучение геномных и негеномных эффектов эстрогенов на уровне одной клетки, выяснение зависимости этих эффектов друг от друга может значительно расширить современные представления о действии эстрогенов на различные ткани глаза и, таким образом, открыть новые фармакологические перспективы в лечении данной патологии органа зрения.

Заключение

В результате комплексных клинических исследований у пациенток в возрасте пре- и постменопаузы установлена сильная прямая корреляционная связь между частотой встречаемости эстрогенного дефицита и основной слезопродукцией (коэффициент корреляции составил 0,818, $p < 0,05$). Наиболее распространенными клиническими вариантами синдрома «сухого глаза» у женщин в климактерическом периоде являются латентная и легкая формы.

Полученные результаты открывают перспективы для продолжения клинических исследований.

Литература

1. Schaumberg D.A., Sullivan D.A., Buring J.A., Dana M.R. Prevalence of dry eye syndrome among US women // *Am. J. Ophthalmol.* 2003. V.136. P.318–326.
2. Патология климактерия: Руководство для врачей / Под ред. Л.В.Аккер. М.: Медицинское информационное агентство, 2010. 440 с.
3. Бржевский В.В., Садовникова Н.Н. Значение половых стероидных гормонов в развитии синдрома «сухого глаза» // 5-я Всероссийская школа офтальмолога: Сб. научн. трудов. М.: РГМУ, 2006. С.442–449.
4. Schaumberg D.A., Buring J.E., Sullivan D.A., Dana M.R. Hormone replacement therapy and the prevalence of dry eye syndrome // *J.A.M.A.* 2001. V.286. P.2114–2119.
5. Sullivan D.A., Wickham L.A., Rocha E.M. et al. Influence of gender, sex steroid hormones and the hypothalamic-pituitary axis on the structure and function of the lacrimal gland // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1998. V.438. P.11–42.
6. Обрубов А.С., Обрубова Г.А., Самойлова Т.Е., Фалхут О.С. Морфологические изменения мейбомиевых желез при индуцированной гипострогении и подходы к коррекции выявленных нарушений // Экспериментальная офтальмология: морфологические основы новых технологий лечения / Под общ. ред. С.А.Обрубова, Г.В.Ставицкой, И.Б.Медведева, А.А.Древалю. М.: БИНОМ, 2011. С.122–158.
7. Hykin P.G., Bron A.J. Age-related morphological changes in lid margin and meibomian gland anatomy // *Cornea.* 1992. V.11. P.334–342.
8. Krenzer K.L., Dana M.R., Ullman M.D. et al. Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface // *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 2000. V.85. P.4874–4882.
9. Nabata H., Horiuchi H., Miyata K. et al. Histopathological study of the human meibomian glands // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1994. V.35. P.1789.
10. Spelsberg H., Klueppel M., Reinhard T. et al. Detection of estrogen receptors (ER) α and β in conjunctiva, lacrimal gland, and tarsal plates // *Eye.* 2004. V.18. P.729–733.
11. Fuchsjager-Mayrl G., Nepp J., Schneeberger C. et al. Identification of estrogen and progesterone receptor mRNA expression in the conjunctiva of premenopausal women // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004. V.43. P.2841–2844.
12. Tachibana M., Kasukabe T., Kobayashi Y. et al. Expression of estrogen receptor alpha and beta in the mouse cornea // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000. V.41. P.668–670.
13. Gligorijević J., Krstić M., Babić G. Immunohistochemical detection of estrogen and progesterone receptors in the human lacrimal gland // *Arch. Biol. Sci. (Belgrade).* 2011. V.63. №2. P.319–324.
14. Esmaeli B., Harvey J.T., Hewlett B. Immunohistochemical evidence for estrogen receptors in meibomian glands // *Ophthalmology.* 2000. V.107. P.180–184.

Учебники и монографии

Курапов П.Б., Бахтенко Е.Ю. Многообразие вторичных метаболитов высших растений и их лечебные свойства: Учебное пособие. М.: ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздравсоцразвития России, 2011. 305 с.

В пособии рассматриваются строение, распространение, классификация, пути биосинтеза, функции вторичных метаболитов высших растений: терпенов и терпеноидов, фенольных соединений, алкалоидов, гликозидов, сапонинов. Повышенное внимание уделяется вопросам практического использования вторичных метаболитов (лекарственные средства растительного происхождения, парфюмерия и ароматерапия, пряности, дубильные вещества, каучуки, растительные яды, репелленты, инсектициды, аттрактанты и т.п.). Пособие предназначено для студентов биологических, химических, фармацевтических и медицинских специальностей.

Александров А.А., Сторожаков Г.И., Чукаева И.И. Поликлиническая терапия: Учебник. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 640 с.

В учебнике даны характеристики наиболее распространенных заболеваний, описаны их диагностика и лечение. Особое внимание уделено организации диспансерной работы и экспертизе трудоспособности. Обсуждаются возможности и необходимость профилактики заболеваний. Приведены основные формы учебно-отчетной документации в поликлинике. Информация, представленная в учебнике, соответствует учебной программе по дисциплине. Учебник предназначен для студентов медицинских вузов.