



ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА «СУХОГО ГЛАЗА» НА ФОНЕ ПРИЕМА ГОРМОНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

© Д. М. Нефедова

Кафедра офтальмологии с клиникой СПбГМУ им. академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург

✧ В статье представлены результаты исследования по влиянию гормональных препаратов, наиболее часто используемых в современной гинекологии, на развитие синдрома сухого глаза (ССГ). В обследование было включено 60 женщин в возрасте от 18 до 66 лет, которые в зависимости от получаемого препарата были разделены на четыре равные группы: в первую группу вошли пациентки, принимавшие «Бусерелин» (Россия), во вторую — «Жанин» (Германия), в третью — «Дюфастон» (Нидерланды) и в четвертую — «Климанорм» (Германия). Помимо традиционного офтальмологического обследования в целях выявления симптомов ССГ проводили оценку высоты слезного мениска над нижним веком, биомикроскопию роговицы и конъюнктивы с их предварительным окрашиванием раствором флюоресцеина натрия 2 %; ставили тест Норна и количественную пробу на слезопродукцию Ширмера I. Симптомы ССГ в той или иной степени были выявлены у всех пациенток из групп 1, 2, и 3 уже через месяц после начала гормональной терапии. В группе 4 эти симптомы отсутствовали даже через шесть месяцев от начала гормонального лечения. Данные результаты говорят о целесообразности своевременного выявления ССГ у женщин, получающих «Бусерелин», «Жанин» или «Дюфастон» и назначения им препаратов искусственной слезы.

✧ **Ключевые слова:** синдром сухого глаза, гормональная заместительная терапия, Бусерелин, Жанин, Дюфастон, Климанорм.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Синдром «сухого глаза» (ССГ), характеризующийся недостаточной секрецией слезной жидкости или изменением ее состава, в последние несколько лет стал одним из самых распространенных заболеваний в офтальмологической практике. По данным литературы он отмечается у 12 % больных офтальмологического профиля моложе 50 лет, а старше этого возраста — в 67 % случаев [1, 2]. По данным других авторов [3] при первичном обращении к офтальмологу ССГ выявляется у 55 % пациентов.

К числу многочисленных этиологических факторов, способствующих развитию данного синдрома, относится прием гормональных контрацептивов [5, 8]. Эти препараты, обладающие антиэстрогенной, гестаген-эстрогенной или прогестагенной активностью, в настоящее время широко назначаются гинекологами не только с целью контрацепции, но и для лечения таких заболеваний, как эндометриоз, миома матки, дисфункциональные маточные кровотечения и др. В то же время в имеющейся отечественной современной литературе данный вопрос мало освещен. Нет достаточного клинического материала об особенностях проявления ССГ при приеме различных современных гормональных препаратов, используемых в гинекологической практике, и возможных мерах его профилактики у данной категории пациентов.

Имеющиеся в иностранной литературе данные по этой проблеме достаточно противоречивы.

В настоящее время известно, что гормональный фон влияет на качественные параметры слезной пленки: в тканях глаза обнаружены рецепторы к андрогенам, эстрогенам, прогестерону и пролактину. Эти гормоны оказывают влияние на функцию слезных и мейбомиевых желез [10].

Scott G. с соавт. (2005) на основании проведенного ими обследования женщин с ССГ, находившихся в постменопаузе и получавших комбинации эстрогена и метилтестостерона, определили положительный эффект в виде уменьшения симптомов ССГ [13].

Altintas и соавт. (2004) проводили оценку влияния менопаузы и заместительной гормонотерапии на качество и количество слезной жидкости и определили снижение этих параметров в первом случае и улучшение во втором [6].

Группой исследователей под руководством Versura P. (2007) было обнаружено, что появление субъективных симптомов, снижение слезопродукции и стабильности слезной пленки в значительной степени связано с повышением уровня эстрогенов в крови во время фолликулярной фазы менструального цикла, что особенно значимо для пациентов с ССГ [17].

Также имеются данные о дефиците андрогенов у женщин, страдающих синдромом Шегрена [14].

Таблица 1.

Этиологические факторы ССГ, выявленные до начала гормонотерапии

Фактор риска развития ССГ	Количество человек
Ношение контактных линз	9
Офисный синдром	5
Тиреотоксическая офтальмопатия	2
Лазерная рефракционная операция в анамнезе	1
Инстилляций В-блокаторов	4
Хронический мейбомиевый блефарит	1
Всего	22

Ряд работ показал положительный эффект заместительной гормональной терапии при менопаузе на течение ССГ в виде уменьшения субъективных симптомов, повышения количества и стабильности слезной пленки [9, 11, 15]. В то же время в литературе имеются данные, говорящие и об обратном [7, 12, 16].

Исходя из актуальности вышеизложенной темы, была сформулирована цель данного исследования.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить влияние наиболее часто применяемых в гинекологии гормональных препаратов на развитие и течение ССГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основную группу исследования вошли 60 женщин в возрасте от 18 до 66 лет. У 48 из них гормональные препараты были назначены с целью лечения различных гинекологических заболеваний, а у 12 — с целью контрацепции. В зависимости от применяемого препарата все пациентки основной группы были разделены на 4 подгруппы по 15 человек.

В *первую подгруппу* вошли женщины в возрасте от 20 до 42 лет, получавшие в качестве лечения препарат *Бусерелин* (Россия), обладающий антиэстрогенным эффектом. Показаниями к его назначению являлись гиперпластические процессы эндометрия, миома матки, бесплодие (при проведении программы экстракорпорального оплодотворения). Длительность приема препарата составляла от 3 до 6 месяцев.

Во *вторую подгруппу* были включены пациентки в возрасте от 18 до 52 лет, получавшие комбинированный эстроген-гестагенный контрацептивный препарат *Жанин* (Германия) более 3 месяцев.

Третью подгруппу составили женщины в возрасте от 32 до 52 лет, принимавшие более 1 месяца препарат с прогестагеновой активностью — *Дюфастон* (Нидерланды). Показаниями для назначения этого препарата являлись эндометриоз, дисфункциональные маточные кровотечения, заместительная гормональная терапия при расстройствах, обуслов-

ленных естественной или хирургической менопаузой при интактной матке.

В *четвертую подгруппу* вошли женщины в возрасте от 43 до 66 лет, получавшие более 3 месяцев препарат *Климонорм* или его аналог *Климадинон* (Германия) с преимущественным эстрогенным эффектом в качестве заместительной терапии в пре- и постменопаузе, а также для лечения климактерического синдрома.

При обследовании пациентов всех подгрупп были использованы традиционные офтальмологические методы исследования: визометрия, определение рефракции, периметрия, обследование состояния век, переднего отрезка глазного яблока и оптических сред, офтальмоскопия.

Диагноз ССГ устанавливался по имеющимся жалобам, анамнезу и результатам обследования состояния прекорнеальной слезной пленки [3]. Для этого проводили оценку высоты слезного мениска над нижним веком, биомикроскопию роговицы и конъюнктивы с их предварительным окрашиванием раствором флюоресцеина натрия 2 %; ставили тест Норна (M. S. Norn, 1969) и количественную пробу на слезопродукцию Ширмера I.

Все пациентки находились под наблюдением гинеколога, с проведением контроля уровня гормонов (эстрогенов и прогестеронов) в крови не реже 1 раза в месяц в течение первых трех месяцев курса гормональной терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 52 пациенток основной группы до начала приема гормонов жалоб, характерных для ССГ, не было. Несмотря на то, что у 22 из них в анамнезе имелись и другие факторы риска развития ССГ (табл. 1).

ССГ в первой подгруппе выявлялся у всех 15 пациенток уже через 1 месяц от начала лечения. Все они жаловались на нарастающие дискомфорт, чувство «песка» за веками, «сухость» глаз постоянного характера, что и послужило поводом обратиться к офтальмологу. При осмотре у них отмечались гиперемия конъюнктивы и участки прокрашивающегося



Рис. 1. Пациентка П. из подгруппы 1: А — гиперемия конъюнктивы в области внутреннего угла глаза; Б — проба Ширмера I (5 мм), установленная при первичном обращении к офтальмологу, после месячного лечения препаратом Бусерелин.



Рис. 2. Внешний вид больной К. из подгруппы 2: видны расширенные и закупоренные протоки мейбомиевых желез на верхнем веке.

эпителия при флюоресцеиновой пробе. Особенностью протекания ССГ в этой подгруппе, помимо уменьшения времени разрыва слезной пленки, было значительное снижение слезопродукции до 5 мм (рис. 1). К концу первого месяца применения Бусерелина ССГ легкой степени был диагностирован у 4 человек, средней степени — у 11 человек (это были лица, где изначально имелись и другие факторы риска развития ССГ, отмеченные в таблице 1). У всех пациенток уровень прогестерона в крови достигал максимальных (постклимактерических) значений.

Во второй подгруппе ССГ легкой степени развился через 1 месяц от начала приема Жанина у 3 человек (все имели факторы риска ССГ), через 3 месяца — еще у 12 человек. У больных в этой подгруппе отмечались жалобы на жжение, светобоязнь, дискомфорт за веками. Клиническая картина ССГ у больных в этой подгруппе характеризовалась наличием выраженного мейбомиевого блефароконъюнктивита с резко расширенными, закупоренными протоками мейбомиевых желез (рис. 2). Отмечались

утолщение и гиперемия краев век, гиперемия конъюнктивы. В то же время клинически ССГ в этой подгруппе носил транзиторный характер — отмечалась цикличность его протекания, с жалобами и клиническими проявлениями преимущественно во вторую фазу менструального цикла (что соответствовало максимальным значениям прогестерона в крови по возрасту).

ССГ в третьей подгруппе развивался также через месяц от начала лечения и отмечался у всех женщин в легкой степени, преимущественно в виде мейбомиевого блефароконъюнктивита. При этом у 5 пациенток имелись факторы риска ССГ. Клинически его проявления носили, как и в подгруппе 2, транзиторный характер и были связаны с гормональным фоном женщины. У всех пациенток определялись максимальные возрастные значения прогестерона в крови, характерные для 2-й фазы цикла.

В четвертой подгруппе симптомы ССГ отсутствовали даже через 6 месяцев от начала лечения препаратом; у всех пациенток отмечалось возрастание уровня эстрогенов в крови. Более того, у 4 из них на фоне месячного приема Климонорма имевшиеся ранее признаки ССГ, связанные, по всей видимости, с другими этиологическими факторами, купировались. Проба Ширмера I и тест Норна у них были в норме.

Полученные результаты позволили на основании комбинированного нарушения слезопродукции и стабильности прероговичной слезной пленки диагностировать к концу 3-го месяца лечения у данной группы пациенток симптоматический ССГ легкой степени у 34 человек и средней степени у 11 человек. Во всех случаях развитие ССГ сопровождалось нулевым (в первой подгруппе) или крайне низким уровнем эстрогенов в крови и высоким уровнем прогестерона.

ВЫВОДЫ

В настоящее время проблему синдрома «сухого глаза» следует рассматривать уже не только как офтальмологическую. Основываясь на результатах исследования, целесообразно рекомендовать при назначении гормональных препаратов с антиэстрогенным и прогестагенным эффектом (Бусерелин, Дюфастон, Жанин) профилактическое применение препаратов искусственной слезы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бржеский В. В., Сомов Е. Е. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение) // СПб., 2003. — С. 23–32, С. 112–113.
2. Бржеский В. В., Астахов Ю. С., Кузнецова Н. Ю. Заболевания слезного аппарата: Пособие для практикующих врачей // СПб, 2007. — С. 33.
3. Линник Е. А., Линник А. Л. Синдром «сухого глаза» — можно ли его предупредить? // Журнал Синдром сухого глаза. — 2003. — № 4. — С. 3–4.
4. Мошетьева Л. К., Корецкая Ю. М., Чернакова Г. М., Борисова Н. А. Синдром «сухого глаза» (клиника, диагностика, лечение). Методические рекомендации // М., РМАПО. — 2002. — С. 10–11.
5. Хох Х. Диагностика Синдрома Сухого Глаза // М., 1999. — С. 6–7.
6. Altintas O., Caglar Y., Yuksel N. et al. The effects of menopause and hormone replacement therapy on quality and quantity of tear, intraocular pressure and ocular blood flow // Ophthalmologica. — 2004. — Vol. 218. — N 2. — P. 120–129.
7. Erdem U., Ozdegirmenci O., Sobaci E. et al. Dry eye in postmenopausal women using hormone replacement therapy // Maturitas. — 2007. — Vol. 56. — N 3. — P. 257–262.
8. Heiligenhaus A. et al. Diagnosis and Differentiation in tear Film Deficiencies. // Ophthalmologie. — 1995. — Vol. 92. — P. 6–11.
9. Lang Y., Lang N., Ben-Ami M., Garzoni H. The effects of hormone replacement therapy (HRT) on the human eye // Harefuah. — 2002. — Vol. 141. — N 3. — P. 287–291, 312, 313.
10. Oprea L., Tiberghien A., Creuzot-Garcher C. et al. Hormonal regulatory influence in tear film // J. Fr. Ophthalmol. — 2004. — Vol. 27. — N 8. — P. 933–941.
11. Okon A., Jurowski P., Gos R. The influence of the hormonal replacement therapy on the amount and stability of the tear film among peri- and postmenopausal women // Klin Oczna. — 2001. — Vol. 103. — N 4–6. — P. 177–181.
12. Schaumberg D. A., Buring J. E., Sullivan D. A. et al. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome // JAMA. — 2001. — Vol. 286. — N 17. — P. 2114–2119

13. Scott G., Yiu S. C., Wasilewski D. et al. Combined esterified estrogen and methyltestosterone treatment for dry eye syndrome in postmenopausal woman // Am. J. Ophthalmol. — 2005. — Vol. 139. — N 6. — P. 1109–1110.
14. Sullivan D. A., Belanger A., Cermak J. M. et al. Are women with Sjogren's syndrome androgendeficient? // J. Rheumatol. — 2003. — Vol. 30. — N 11. — P. 2413–2419.
15. Taner P., Akarsu C., Atasoy P. et al. The effects of hormone replacement therapy on ocular surface and tear function tests in postmenopausal women // Ophthalmologica. — 2004. — Vol. 218. — N 4. — P. 257–259.
16. Uncu G., Avci R., Uncu Y. et al. The effects of different hormone replacement therapy regimens on tear function, intraocular pressure and lens opacity // Gynecol. Endocrinol. — 2006. — Vol. 22. — N 9. — P. 501–505.
17. Versura P., Fresina M., Campos E. C. Ocular surface changes over the menstrual cycle in women with and without dry // Gynecol. Endocrinol. — 2007. — Vol. 23. — N 7. — P. 385–90.

PECULIARITIES OF DRY EYE SYNDROME IN PATIENTS USING HORMONAL THERAPY

Nefedova D. M.

✧ **Summary. Purpose.** To evaluate the influence of hormone replacement therapy (HRT) on dry eye characteristics. **Materials and methods.** 60 women aged from 18 to 66 were examined. The patients were divided into 4 equal groups according to the type of hormonal therapy: group 1 — included patients on Buserelin; group 2 — patients on Jeanine therapy; group 3 — included those on Duphaston; group 4 — patients, using Klimonorm. Visual acuity, refraction testing, perimetry, biomicroscopy, ophthalmoscopy, clinical estimation of tear function (tear film break-up time, Schirmer 1 test) were performed. **Results.** Dry eye was diagnosed in groups 1, 2, 3 after first month of hormone therapy. In group 4, there were no symptoms of dry eye even at 6 months. **Conclusions.** According to our data it is necessary to examine quality and quantity of tear film during the use of such drugs as Buserelin, Jeanine, Duphaston, and in case of dry eye diagnosis, to prescribe lubricants.

✧ **Key words:** dry eye, hormone replacement therapy, Buserelin, Jeanine, Duphaston, Klimonorm.