

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НА ПАТОГЕНЕЗ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ТРАНЗИТОРНОГО РОГОВИЧНО-КОНЬЮНКТИВАЛЬНОГО КСЕРОЗА

Столярова В.В.¹, Жданович И.В.¹, Разгулин А.С.¹, Рудакова Г.В.¹, Рудаков С.А.²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, e-mail: valentina00@inbox.ru;

²«Нижегородская академия Министерства внутренних дел» РФ, Нижний Новгород, e-mail: valentina00@inbox.ru

В данном исследовании было изучено действие комплексной терапии на факторы патогенеза послеоперационного транзиторного роговично-конъюнктивального ксероза у пациентов после лазерной коррекции зрения. Комплексная терапия включала иммуномодулятор (основным составляющим компонентом явилась парааминобензойная кислота) и антиоксидант (гиалуронат натрия и 1-этан-1, 2-дикарбоновая кислота) в сопровождении традиционной схемы лечения. Для определения эффективности терапии применялись инструментальные (визиометрия), иммунологические методы (нефелометрия), метод оптической когерентной томографии, методы определения функционального состояния слезных желез (тесты на слезопродукцию, определение высоты стояния слезных менисков). При сравнительном анализе показателей функционального состояния слезных желез, состояния структур передней камеры глаза, динамики клинических симптомов было выявлено преимущество схемы терапии с направленностью на звенья патогенеза роговично-конъюнктивального ксероза. При этом происходило восстановление функции мейбомиевых желез, выразившееся в увеличении показателей слезопродукции и стабильности слезной пленки, изменении динамики течения процесса воспаления конъюнктивы и роговицы, повышении антиоксидантной активности слезной жидкости. Изменения патофизиологического состояния глаза коррелировали с уменьшением побочных эффектов стероидного противовоспалительного средства и антибиотика схемы традиционной терапии, выразившихся в повышении факторов местной иммунной защиты, и изменением качества жизни пациентов.

Ключевые слова: парааминобензойная кислота, гиалуронат натрия, 1-этан-1,2-дикарбоновая кислота, роговично-конъюнктивальный ксероз.

THE STUDY OF COMPLEX THERAPY INFLUENCE ON POSTOPERATIVE TRANSIENT CORNEAL-CONJUNCTIVAL XEROSIS PATHOGENESIS

Stolyarova V.V.¹, Zhdanovich I.V.¹, Razgulin A.S.¹, Rudakova G.V.¹, Rudakov C.A.²

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, e-mail: valentina00@inbox.ru;

²Nizhny Novgorod Academy of the Ministry of Interior of Russia, Nizhny Novgorod, e-mail: valentina00@inbox.ru

In this study, the effect of complex therapy on the pathogenesis factors of postoperative transient corneal-conjunctival xerosis in patients after laser vision correction was studied. Complex therapy included an immunomodulator (the main component was paraaminobenzoic acid) and an antioxidant (sodium hyaluronate and 1-ethane-1, 2-dicarboxylic acid) accompanied by a traditional treatment regimen. To determine the effectiveness of therapy, instrumental (visiometry), immunological methods (nephelometry), optical coherence tomography, methods for determining the functional state of the lacrimal glands (tests for tear production, determining the height of the lacrimal meniscus) were used. The comparative analysis of the indicators of the functional state of the lacrimal glands, the state of the structures of the anterior chamber of the eye, the dynamics of clinical symptoms revealed the advantage of the therapy scheme with the focus on the links of the pathogenesis of corneal-conjunctival xerosis. In this case, there was a restoration of the function of the meibomian glands, expressed in an increase in the indicators of tear production and stability of the tear film, a change in the dynamics of the process of inflammation of the conjunctiva and cornea, an increase in the antioxidant activity of the lacrimal fluid. The changes in the pathophysiological condition of the ocular processes correlated with a decrease in the side effects of steroid anti-inflammatory agent and antibiotic regimens of traditional therapy, expressed in increasing the factors of local immune protection and changes in the quality of life of patients.

Keywords: paraaminobenzoic acid, sodium hyaluronate, 1-ethane-1, 2-dicarboxylic acid, corneal-conjunctival xerosis.

По данным различных авторов, частота развития послеоперационного роговично-конъюнктивального ксероза у пациентов после перенесенной операции по лазерной коррекции зрения варьирует от 38% до 75% случаев [1; 2]. При роговично-конъюнктивальном ксерозе наблюдается нарушение функции и морфологии эпителия роговицы и конъюнктивы. Из-за недостаточности секреторной функции мейбомиевых желез происходит увеличение показателя осмолярности слезного секрета и, как следствие этого процесса, нарушение структуры слезной пленки. При этом пациенты уже в раннем послеоперационном периоде после хирургического вмешательства отмечают дискомфорт в глазу, сухость или избыточное компенсаторное слезотечение, являющееся следствием дефицита слезообразования, сопряженного с гиперосмолярностью слезной жидкости. Как следствие, появляются нарушения вторичного местного иммунного ответа, сопряженные с симптомами воспаления. При тяжелой форме роговично-конъюнктивального ксероза болевой синдром является очень выраженным и по степени дискомфорта и болевых проявлений сопоставим со среднетяжелыми формами стенокардии [3]. Указанное состояние может сохраняться в течение длительного времени, негативно влияя на качество жизни пациента и в ряде случаев приводя к обострению стресс-индуцированных хронических заболеваний. Клинические проявления роговично-конъюнктивального ксероза обычно сопровождаются морфологическими изменениями конъюнктивы и роговицы, от минимальных дистрофических изменений эпителия до глубокого деструктивного процесса в тяжелых случаях [4-6]. При выполнении работы, связанной с усиленным напряжением органов зрения, это приводит к снижению производительности труда [7; 8]. При этом при послеоперационном роговично-конъюнктивальном ксерозе вследствие нежелательного побочного действия лекарственных средств, входящих в послеоперационную терапию, имеет место многофакторность механизмов развития заболевания [8; 9]. Актуальность проблемы лечения синдрома роговично-конъюнктивального ксероза не уменьшается, несмотря на огромное количество заместительных препаратов [10-12]. В настоящее время ведется поиск эффективных и безопасных лекарственных средств и их комбинаций, направленных на патогенетическое лечение роговично-конъюнктивального ксероза [13; 14]. Одной из важнейших задач современной клинической офтальмологической фармакологии является проблема взаимодействия лекарственных средств, определяющая проблему качества их применения. Местное действие лекарственных препаратов на слизистую оболочку глазного яблока определяется их физико-химическими показателями и условиями их взаимодействия между собой и с конъюнктивой и роговицей глаза. Установлено ведущее значение воспаления в патогенезе роговично-конъюнктивального ксероза, что позволяет назначить местно противовоспалительную терапию: применение нестероидных

противовоспалительных препаратов, кортикостероидов, антибиотиков [13]. Поскольку при роговично-конъюнктивальном ксерозе наблюдается повышенная чувствительность слизистой оболочки структур глаза к действию раздражающих факторов, это имеет огромное практическое значение для комплексной патогенетической терапии [14]. Так как патогенез роговично-конъюнктивального ксероза сложен и многофакторен, а степень тяжести клинических симптомов роговично-конъюнктивального ксероза очень выражена, терапия должна быть комплексной, своевременной и учитывать по возможности все факторы, вызывающие развитие заболевания и определяющие его клиническое течение [15].

Цель исследования. Обосновать применение препаратов с иммуномодулирующим и антиоксидантным фармакологическими свойствами в схеме терапии роговично-конъюнктивального ксероза.

Задачи исследования. Провести сравнительное исследование показателей слезообразования пациентов с роговично-конъюнктивальным ксерозом и показателей здоровых доноров слезной жидкости. Выявить изменения показателя лизоцима у пациентов с послеоперационными ксеротическими изменениями конъюнктивы и роговицы, определить значения фактора местной иммунной защиты слезной жидкости у лиц с послеоперационными ксеротическими изменениями роговицы и конъюнктивы, получавших стандартную схему терапии: тобрамицин и дексаметазон, декстран-70 и гипромелазу; в сопровождении препаратов, содержащих парааминобензойную кислоту, гиалуронат натрия и 1-этан – 1, 2 – дикарбоновую кислоту в сопровождении стандартной схемы терапии.

Оценить влияние препарата, содержащего парааминобензойную кислоту, и препарата, содержащего гиалуронат натрия и 1-этан – 1, 2 – дикарбоновую кислоту, в стандартных рекомендуемых дозах в сопровождении традиционной терапии, на восстановление функции слезных желез, сравнить динамику восстановления исследуемых показателей при проведении традиционной терапии и при комплексном использовании совместно с традиционной схемой, выявить корреляционную связь зависимости динамики восстановления функции слезных желез и фактора неспецифической иммунной защиты.

Материал и методы исследования. Объекты исследования: данные визиометрии, биологические пробы слезной жидкости, данные пробы Норна (исследование времени разрыва прероговичной пленки слезы), показатель фактора неспецифической иммунной защиты слезной жидкости, антиоксидантной активности слезной жидкости, результаты оптической когерентной томографии. Визометрия проводилась с использованием проектора знаков SZP-350 Carl Zeiss (Германия); щелевой лампы Carl Zeiss (Германия). Определение показателей функции мейбомиевых желез: время разрыва прекорнеальной слезной пленки (проба Норна) и определение общего объема слезопродукции (базальной и рефлекторной

секреции) (тест Ширмера I) проводились с целью выявления и анализа динамики воспалительных процессов, происходящих в роговичных и конъюнктивальных структурах эпителия. Определение уровня лизоцима в ротовой жидкости проводилось фотонейфелометрическим методом. Оптическая когерентная томография переднего отрезка глаза проводилась с целью обследования структуры и толщины роговицы и слезной пленки глаз пациентов с использованием UD-6000 – биометра и А-В сканера (Tomey, Япония). Всем пациентам проводилась менискометрия. Для оценки динамики изменения роговицы, ее дефектов, толщины роговичной пленки проводилось сканирование в режиме роговичных сканов и пахиметрии. Оценка качества жизни пациентов осуществлялась с помощью определения индекса поражения глазной поверхности (ИППГ) - Ocular Surface Disease Index (OSDI). Ответы пациентов на вопросы анкетирования позволяли сделать вывод о выраженности раздражения глаза, связанного с роговично-конъюнктивальным ксерозом. На основании анализа полученных ответов оценивалось влияние симптомов на функции органов зрения и зрительную работоспособность пациентов в динамике. Сравнительная оценка проводимой терапии проводилась комплексно через 4 месяца после окончания лечения. Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 8.

Результаты исследования и их обсуждение. В исследовании были включены 15 условно здоровых волонтеров (контрольная группа) и 40 пациентов (35–50 лет), с послеоперационным транзиторным роговично-конъюнктивальным ксерозом. Группы были рандомизированы по возрасту (25–55 лет), длительности заболевания и полу. Критерии включения пациентов в исследование: проба Норна не менее 7-9 секунд; тест Ширмера I не менее 4-8 мм (средняя степень развития роговично-конъюнктивального ксероза), клинические симптомы, данные лабораторного и инструментального исследований. Критериями исключения служили хронические воспалительные заболевания органов зрения, аутоиммунные заболевания, острые вирусные, бактериальные или аллергические конъюнктивиты. Исследуемые показатели были выявлены до начала терапии и через 3 месяца после ее завершения. Согласно дизайну были выделены следующие группы: сравнения - 20 больных, получающих стандартную схему: тобрамицин и дексаметазон, декстран-70 и гипромелазу; и основная - 20 больных, получающих совместно со стандартной терапией препарат, содержащий парааминобензойную кислоту, и препарат, содержащий гиалуронат натрия и 1-этан-1,2-дикарбоновую кислоту.

До начала терапии у всех пациентов с воспалительными и ксеротическими изменениями тканей передней камеры глаза были отмечены жалобы на чувство инородного тела в глазу, дискомфорт, повышение чувствительности к движению воздуха, пыли, изменяющиеся в течение суток. На основании проведенных тестов, пробы Ширмера I и

Норна было обнаружено выраженное снижение показателей слезопродукции по сравнению с контролем у всех лиц, страдающих роговично-конъюнктивальным ксерозом, при достоверном статистическом различии с данными теста Ширмера и пробы Норна контрольной группы ($P < 0,05$) (таблица). Это было основанием включения пациентов в исследование. При иммунологическом анализе фактора неспецифической иммунной защиты и исследовании антиоксидантной активности слезной жидкости были выявлены статистические различия пациентов контрольной группы и группы сравнения, а также основной группы при однонаправленном снижении этих показателей.

Результаты оптической когерентной томографии, проведенной до лечения, выявили различия в структуре роговицы и конъюнктивы, а также слезной пленки лиц с синдромом «сухого глаза» и лиц, не страдающих данным патологическим процессом, являющимся следствием снижения трофических процессов, процессов регенерации в результате избыточной сухости роговицы и конъюнктивы.

Основные показатели, характеризующие течение роговично-конъюнктивального ксероза

Показатели	Острота зрения	Тест Ширмера (мм/5 мин)	Проба Норна (сек)	Ширина глазной щели (мм)
Контрольная группа	0,5-1,0 (Me=0,9)	12,50 ± 1,7	11,0 ± 1,4	0,9 ± 0,1
До начала терапии, основная группа	0,1-1,0 (Me=0,5)	5,0 ± 1,7*	7,3 ± 1,3*	5,5 ± 0,7*
До начала терапии, группа сравнения	0,1-1,0 (Me=0,5)	5,1 ± 1,5*	7,2 ± 1,1*	6,1 ± 0,7*
Через 3 месяца, основная группа	0,1-1,0 (Me=0,5)	10,0 ± 2,3	9,3 ± 2,1	8,9 ± 0,7
Через 3 месяца, группа сравнения	0,1-1,0 (Me=0,5)	6,4 ± 1,1*	7,5 ± 1,0*	6,4 ± 0,6*

* – статистически значимая разница с контролем при $P < 0,05$.

Сравнительный анализ показателей статистической обработки выявил достоверное увеличение значения теста Ширмера I к третьему месяцу после окончания приема препаратов у пациентов основной группы по сравнению с показателем до начала терапии и в межгрупповом сравнении с показателем контрольной группы. На фоне продолжающихся инстилляций препаратов с иммуномодулирующим и антиоксидантным действием достигнутый клинический эффект сохранялся. Рецидивов заболевания в течение четырех месяцев не было. При этом наблюдалась положительная динамика слезопродукции и

клинических симптомов. У пациентов группы сравнения наблюдалась лишь тенденция к увеличению данного показателя.

Увеличение показателя стабильности слезной пленки происходило через 3 месяца после начала терапии у всех послеоперационных больных. В основной группе до $9,3 \pm 2,1$ с, это свидетельствовало о восстановлении гомеостаза глазной поверхности (таблица). Статистически значимое повышение показателей теста Ширмера I (таблица) подтверждалось увеличением высоты нижнего слезного мениска. При этом ширина глазной щели не изменялась.

Конъюнктивальные инъекции, свидетельствующие о воспалении, и субъективный дискомфорт, сопровождающийся повышенной чувствительностью к свету, отмечались в группе, получавшей стандартную комбинацию лекарств.

У всех пациентов было выявлено снижение активности лизоцима по сравнению с показателями контрольной группы до начала терапии. При контрольном исследовании, проведенном спустя три месяца, активность фактора неспецифической иммунной защиты у пациентов основной группы увеличилась на 54,6% при статистическом различии с исходным показателем и показателями группы сравнения ($p=0,0013$); при этом была выявлена прямая корреляционная связь ($r=0,74$) между данными теста Ширмера I и активностью лизоцима в группе, получавшей препараты парааминобензойной кислоты, гиалуронат натрия и 1-этан-1,2-дикарбоновую кислоту. В группе сравнения статистически значимого изменения процессов не наблюдалось.

При нарушении слезообразования 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 исследовании антиоксидантной активности слезной жидкости до начала терапии было выявлено статистически значимое снижение этого показателя в основной группе и группе сравнения. При контрольном исследовании, проведенном спустя 4 недели после завершения терапии, антиоксидантная активность у пациентов основной группы увеличилась на 33,4% при статистическом различии с исходным показателем и показателями группы сравнения ($p=0,001$); при этом была выявлена прямая корреляционная связь ($r=0,73$) между восстановлением суммарной слезопродукции и антиоксидантной активности слезной жидкости пациентов, получавших препараты парааминобензойной кислоты, гиалуронат натрия и 1-этан-1,2-дикарбоновую кислоту.

Качество жизни пациентов, оцененное по индексу OSDI, значительно улучшалось в короткие сроки, в течение семи дней, при назначении иммуномодулирующего средства и антиоксиданта; при использовании традиционной терапии – через 3 месяца.

Клинический пример

Пациентка И., 53 года. Обратилась с жалобами на сухость и дискомфорт обоих глаз, наиболее выраженный утром, повышенную зрительную усталость в вечерние часы, светобоязнь. В большей степени симптоматика наблюдалась со стороны правого глаза. При исследовании было выявлено: воспалительная конъюнктивальная инъекция обоих глаз, снижение показателей слезопродукции (проба Ширмера I) и стабильности слезной пленки. Из анамнеза пациента: состояние после операции по лазерной коррекции зрения, проведенной около четырех месяцев назад, по поводу миопии и миопического астигматизма. Диагностировано избыточное истончение переднего эпителия роговицы, дефекты структуры. Были назначены препараты, содержащие парааминобензойную кислоту, гиалуронат натрия и 1-этан-1,2-дикарбоновую кислоту в стандартных рекомендуемых дозах в сопровождении традиционной терапии. При проведении контрольного обследования через 3 месяца после окончания терапии была выявлена положительная динамика течения воспалительного процесса, сопровождающаяся повышением показателей слезопродукции и времени разрыва прекорнеальной слезной пленки. Было выявлено увеличение толщины переднего эпителия роговицы и слезной пленки. При этом наблюдалось повышение активности лизоцима с 20,8 до 67,0 (у.е.) и антиоксидантной активности слезной жидкости на 4,13 до 34,1 (у.е.) при положительной динамике клинических симптомов.

Выводы

1. Препараты, содержащие гиалуронат натрия, парааминобензойную кислоту и 1-этан-1,2-дикарбоновую кислоту, повышают эффективность терапии пациентов, страдающих послеоперационным транзиторным роговично-конъюнктивальным ксерозом в сопровождении стандартной схемы лечения.
2. В ходе сравнительного анализа было выявлено статистически значимое повышение значения фактора неспецифической иммунной защиты слезной жидкости в основной группе пациентов, получавших стандартную схему терапии: тобрамицин и дексаметазон, гиалуронат натрия, парааминобензойную кислоту и 1-этан-1,2-дикарбоновую кислоту. Это может являться обоснованием назначения местной фармакологической иммунокоррекции.
3. Обнаружено, что препарат, содержащий парааминобензойную кислоту, и препарат, содержащий гиалуронат натрия и 1-этан-1,2-дикарбоновую кислоту, в стандартных рекомендуемых дозах в сопровождении традиционной терапии оказывают более выраженное

влияние на функцию слезных желез по сравнению с традиционной терапией, что подтверждает динамика восстановления показателей слезообразования.

4. Установлено при сравнительном анализе динамики морфологических изменений роговицы, по данным оптической когерентной томографии, полученным в ходе комплексного исследования, что схема с использованием традиционных препаратов и сочетанного применения иммуномодулятора и антиоксиданта более оптимально влияет на течение воспалительных и регенераторных процессов роговицы и конъюнктивы

5. Выявлено, что эффект от сочетанного применения иммуномодулирующего и антиоксидантного средства в сопровождении стандартной терапии был более выраженным по сравнению с результатами стандартной терапии, по данным исследования структур эпителия роговицы и конъюнктивы и на основании диагностических тестов: определение слезообразующей функции и стабильности слезной пленки, а также течения клинических симптомов воспалительных и ксеротических процессов, имеющих место в передней камере глаза.

Список литературы

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 P. 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. 464 с.
3. Сафонова Т.Н., Гладкова О.В., Новиков И.А., Боев В.И., Федоров А.А. Новые подходы к лечению сухого кератоконъюнктивита // *Вестник офтальмологии.* 2017. № 2. С. 75-81.
4. Шавалеева К.Р., Азнабаев Р.А. Синдром «сухого глаза при планировании лазер: причины и методы диагностики // *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2015. № 18. С.287-291.
5. Столярова В.В., Разгулин А.С., Жданович И.В. Патогенетические основы терапии послеоперационного транзитного роговично-конъюнктивального ксероза // *Медицинский альманах.* 2016. № 1. С. 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 ксероза // *Медицинский альманах.* 2016. №2. С. 159-162.
7. Skiadaresi E., Huang J., McAlinden C. Diagnosis, treatment, and monitoring of dry eye disease. *BMJ.* 2016. P. 354.

8. Altintas O., Caglar Y., Yuksel N. The effects of menopause and hormone replacement therapy on quality and quantity of tear, intraocular pressure and ocular blood flow. *Ophtalmologica*. 2004. Vol. 218. № 2. P. 120 – 129.
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. Акпеки. Исследование эффективности включения иммуномодулятора и антиоксиданта в комплексную терапию синдрома «сухого глаза» // *Медицинский альманах*. 2017. № 1. С.78-81.
10. Столярова В.В., Рудакова Г.В., Разгулин А.С., Жданович И.В., Савченко М.Д., Жерард Мудиага Акпеки. Анализ фармакоэкономических показателей терапии роговично-конъюнктивального ксероза с применением иммуномодулятора и антиоксиданта // *Уральский медицинский журнал*. 2017. № 3. С. 55-58.
11. Майчук Д.Ю., Пронкина И.А, Колубелова Ю.В. Анализ этиологии нитчатого кератита, сочетание его с системной патологией и этиопатогенетические подходы к терапии // *Офтальмохирургия*. 2014. № 4. С. 35-40.
12. Бржеский В.В., Калинина И.В. Комплексное лечение заболеваний роговицы ксеротического генеза // *РМЖ «Клиническая Офтальмология»*. 2015. № 3. С. 159-165.
13. Marshall L.L., Roach J.M. Treatment of Dry Eye. Disease. *Consult Pharm*. 2016. Vol. 31. № 2. P. 96-106.
14. Warcoin E., Clouzeau C., Brignole-Baudouin F., Baudouin C. Hyperosmolarity: Intracellular effects and implication in dry eye disease. *J. Fr. Ophtalmol*. 2016. vol. 39 № 7. P. 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. Vol. 31. P. 271-285.