

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

## К вопросу о патогенетической направленности комплексной терапии синдрома «сухого глаза»

ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" МЗ РФ, г. Нижний Новгород

Zhdanovich I.V., Razgulin A.S., Stolyarova V.V., Rudakov S.A., Rudakova G.V. Dugin A.I.

### Evaluation of the safety and the rational use of schemes of combination therapy of "dry eye" syndrome

#### Резюме

В исследовании был сделан акцент на патогенетическую направленность терапии транзиторного синдрома «сухого глаза» (ССГ) у пациентов после операции по лазерной коррекции зрения. Пациенты, страдающие послеоперационным ССГ получали в виде инстилляций глазных капель препараты с иммуномодулирующим эффектом, производное парааминобензойной кислоты, индуктор интерферона, дополнительно к схеме стандартной комбинированной терапии, включающей тобрамицин, дексаметазон и препарат, содержащий декстран-70 и гипромелазу. Для исключения химического взаимодействия соблюдались временные интервалы инстилляций препаратов. При анализе динамики течения ССГ учитывались данные клинических и лабораторных показателей слезопродукция, результаты инструментального обследования, показатели течения воспалительного процесса в передней камере глаза, IL 4. На основании сравнительного анализа было сделано заключение о клинико-фармакологическом преимуществе комплексной терапии с применением иммуномодулирующего средства.

**Ключевые слова:** иммуномодулятор, лазерная коррекция зрения, синдром «сухого глаза», IL4

#### Summary

The study focused on the pathogenetic orientation of the therapy of transient «dry eye» syndrome (corneal-conjunctival xerosis (CCX)) in patients after surgery for laser vision correction. Patients suffering from postoperative CCX received, in the form of instillation of eye drops, preparations with an immunomodulatory effect, a para-aminobenzoic acid derivative interferon inducer in addition to the standard combination therapy regimen, including tobramycin, dexamethasone, and a preparation containing dextran-70 and hypromelase. To exclude chemical interaction, the time intervals for drug instillation were observed. When analyzing the dynamics of the course of CCX, the data of clinical and laboratory indicators of lacrimation, the results of instrumental examination, indicators of the course of the inflammatory process IL4 in the anterior chamber of the eye were taken into account. Based on a comparative analysis, a conclusion was made about the clinical and pharmacological advantage of complex therapy with the use of immunomodulatory agent.

**Keywords:** immunomodulator, laser vision correction, dry eye syndrome, IL4

#### Введение

В настоящее время синдром «сухого глаза» (ССГ) принято называть болезнью цивилизации. Такая тенденция к распространенности ССГ связана с широким возникновением провоцирующих факторов, влияющих на содержание влаги в передней камере глаза, состояние эпителия роговицы, конъюнктивы, функции слезопродуцирующих желез. Как следствие развивается воспаление, являющееся основным в патогенезе ССГ [1]. Воспалительный процесс приводит к секреции слезной железой эпителием глазной поверхности воспалительных цитокинов вследствие инфильтрации Т- активированными лимфоцитами [1,2]. Цитокины усиливают иммунный

ответ на воспаление путем активации Т-клеток и развития межклеточных взаимодействий [3]. Несмотря на то, что в послеоперационном периоде ССГ в основном является транзиторным, он встречается достаточно часто 48-95% случаев по данным разных авторов и может сохраняться долгое время, принося пациенту значительное неудобство, по дискомфорту сопоставимое с проявлениями ишемической болезни сердца, и значительно снижая качество жизни [4]. Нарушение гомеостаза поверхности передней камеры глаза связано с накоплением провоспалительных цитокинов в клетках роговицы, конъюнктивы, как следствие развития хронического воспалительного процесса. В этом случае наряду с противовоспалитель-

ной терапией, направленной на ликвидацию основного фактора патогенеза необходимо восстановление местной иммунной защиты и увлажняющей составляющей передней камеры глаза. ССГ достаточно часто развивается после кераторефракционных хирургических вмешательств, так как в этом случае происходит нарушение регуляции гомеостаза переднего отрезка глаза [5,6]. При этом изменяется количественный и качественный состав слезной жидкости, морфологическое состояние мейбомиевых желез, местная иммунная резистентность, трофические процессы [6]. К сожалению компоненты традиционной комбинированной терапии, направленной на устранение воспаления и профилактики возникновения инфекционного процесса, а также препараты заместительной терапии сами обладают рядом эффектов, препятствующих нормализации гомеостаза и восстановлению местной иммунной резистентности [7]. При их применении может развиваться вторичная герпесная или грибковая инфекция, связанная с проявлением местного иммунодефицита, произойти усугубление нарушения естественного слезообразования по принципу обратной связи, нарушиться острота зрения, измениться прозрачность хрусталика и его оптические свойства[8].

ССГ – это мультифакторное заболевание, сопровождающееся повышением осмолярности слезы и воспалением глазной поверхности, приводящее к появлению симптомов дискомфорта, нарушению зрения и дестабилизации слезной пленки. Данное определение было принято на Международном симпозиуме по синдрому «сухого глаза» (The International Dry Eye Workshop, 2007) и включает полиэтиологичность факторов возникновения и особенность патогенеза заболевания. ССГ получает все большее распространение среди населения развитых стран мира [11,12].

Таким образом, срыв компенсаторных и защитных реакций глаза приводит к дисфункции любых компонентов глазной поверхности и, следовательно, к развитию ССГ. Степень тяжести ССГ определяется количеством структур глазной поверхности, вовлеченных в патологический процесс. Поэтому терапия ССГ должна быть патогенетически направленной, комплексной и учитывающей особенности клинических симптомов. [12].

**Задачи исследования** — выявить нарушения слезопродукции у пациентов после операции лазерной коррекции зрения.

Обосновать целесообразность применения комплексной терапии ССГ у пациентов после операции лазерной коррекции зрения, включающей тобрамицин, дексаметазон и препаратом, содержащим декстран-70 и гипромеллазу, в сопровождении препарата, содержащего парааминобензойную кислоту (иммуномодулирующий препарат) на основании клинических симптомов ССГ.

На основании изменения секреции слезной жидкости, у пациентов с послеоперационным транзитным ССГ, получавших стандартную схему терапии и пациентов, получавших наряду со стандартной терапией препарат, содержащий парааминобензойную кислоту обосновать возможность применения иммуномодулирующего средства при ССГ.

Оценить влияние препарата, содержащего парааминобензойную кислоту в сопровождении традиционной терапии на течение воспалительного процесса в передней отрезке глаза и содержание IL-4 в слезной жидкости и сыворотке крови.

## Материалы и методы

Объекты исследования: показатели теста Ширмера, пробы Джонса, пробы Норна и лабораторные данные. Использовались: инструментальный (визиометрия), биомикроскопия (оценка качества слезной пленки, конъюнктивы, глазного яблока, роговицы), метод твердофазного иммуоферментного анализа, статистический метод с использованием программы «Statistica».

В исследовании были включены 25 доноров слезной жидкости, не страдающих ССГ (контрольная группа) и 50 пациентов (41–57 лет) с послеоперационным ССГ после проведенной операции по лазерной коррекции зрения, разделенных на две подгруппы: сравнения 25 пациентов, получавших стандартную противовоспалительную, антимикробную и заместительную терапию ССГ; основная 25 пациентов, получающая стандартную терапию в сочетании с препаратом, содержащим парааминобензойную кислоту и индуцирующим выделение естественного интерферона.

## Результаты и обсуждение

При инструментальных исследованиях и проведении лабораторных тестов до начала приема препаратов у всех пациентов был выявлен ССГ средней степени тяжести. Анализ результатов фонового исследования суммарной слезопродукции свидетельствует, что в основной группе пациентов величина указанного показателя в среднем составила  $7,1 \pm 0,86$  мм. В группе сравнения  $6,9 \pm 0,78$  мм. При ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

При этом у пациентов после проведенной лазерной коррекции зрения наблюдались клинические симптомы, свидетельствующие о наличии воспалительного процесса в передней камере глаза: дискомфорт, сухость, боль, жжение, воспалительные инъекции склеры, покраснение глаз. При контрольном обследовании через четыре недели процессы восстановления роговицы и слезной пленки были наиболее выражены в основной группе и протекали параллельно с динамикой показателей слезообразующей функции: пробы Ширмера I ( $p < 0,05$ ) при достоверном статистическом различии с показателями до начала терапии и динамикой проявления клинических симптомов ССГ. В основной группе наблюдалась более выраженное уменьшение симптомов воспаления, воспалительных инъекций, дискомфорта, боли, повышенной чувствительности к раздражающим экзогенным факторам.

У всех испытуемых методом твердофазного иммуоферментного анализа определяли содержание цитокина: IL-4 в слезной жидкости и сыворотке крови. В биопробах слезной жидкости у больных с синдромом «сухого глаза» до лечения обнаруживался уровень цитокинов IL-4  $27,79 \pm 1,1$ , статистически сопоставимый с

**Таблица 1. Изменение показателей слезопродукции у пациентов с послеоперационным ССГ**

Группы	Динамика показателей									
	До начала терапии		4 недели после завершения терапии		3 месяца после завершения терапии		6 месяцев после завершения терапии		1 год после завершения терапии	
	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD
Контрольная n=25	17, 3±1,1	16, 9±1,02	-	-	-	-	-	-	-	-
Основная группа n=25	7,1±0,9	6,8±1,01	9,6±1,04	10,2±0,4	12,1±0,7	12,9±0,2	14,2±0,7	13,9±0,3	16,5±0,5	16,9±0,3
Группа сравнения n=25	6,7±0,9	7,0±1,02	6,5±0,9	6,0±1,0	5,4±1,2	6,1±0,9	7,5±0,8	8,1±0,6	9,7±1,02	10,1±0,08

-\*Доверительная вероятность  $\alpha = 0,95$  ( $p=0.05$ ) при межгрупповом сравнении.

**Таблица 2. Частота обнаружения различных уровней интерлейкина-4 в сыворотке крови**

Группы	Динамика показателей									
	До начала терапии		10 суток терапии		4 недели после завершения терапии		6 месяцев после завершения терапии		1 год после завершения терапии	
	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD
Контрольная n=25	26,5 ± 0,93	27,8 ± 0,1	-	-	-	-	-	-	-	-
Основная группа n=25	55,23 ± 1,05	56,75 ± 1,0	158,7 ± 11,5	149,8 ± 14,9	42,8± 11,5	45,9± 9,6	56,75 ± 5	54,2±7,0	33,4± 4,8	35,1± 4,6
Группа сравнения n=25	58,23 ± 1,1	55,1 ± 0,9	64,3± 5,9	67,9± 3,9	65,2± 3,6	69,7± 5,3	57,6± 5,1	60,22±4,2	49,4± 2,5	44,6± 3,6

-\*Доверительная вероятность  $\alpha = 0,95$  ( $p=0.05$ ) при межгрупповом сравнении.

показателем контрольной группы, в ряде случаев наблюдалось снижение данного показателя.

Содержание показателя ИЛ-4 сыворотки крови представлено в таблице 2. При анализе взаимосвязи между тяжестью нарушения слезопродукции и изменениями иммунологического параметра сыворотки крови в сравниваемых группах пациентов установлено выраженное повышение содержания ИЛ-4 в биопробе сыворотки крови у больных основной группы и группы сравнения ( $p<0,05$ ) по сравнению с контрольной до начала терапии на фоне достоверно статистического снижения слезопродукции (табл.2).

При анализе показателей ИЛ4, проведенном через четыре недели после завершения терапии, выявилось статистически значимое изменения провоспалительного цитокина ИЛ4 между показателем основной группы и группы сравнения при ( $p=0.05$ ) (табл.2). Как видно из представленных в таблице данных, имеется тенденция к уменьшению уровня ИЛ-4 в обоих случаях. У больных с ССГ (основная группа и группа сравнения) величины рассматриваемого показателя уменьшились по сравнению с исходными и имели тенденцию приближения к показателям контрольной группы. Через четыре недели содержание ИЛ4 в биопробах сыворотки крови основной группы было статистически значимо увеличено по сравнению с исходными результатами, но по сравнению с предыдущим этапом исследования наблюдалось снижение. В группе сравнения наблюдается однонаправленная,

но менее выраженная динамика по сравнению с основной группой. При этом даже при сравнении отдаленных результатов содержания ИЛ4 через год после завершения терапии данный показатель статистически значимо отличается от исходного.

### Заключение

У пациентов после операции лазерной коррекции зрения в раннем послеоперационном периоде были выявлены статистически значимые нарушения функции мейбомиевых желез по анализу показателя суммарной слезопродукции.

Анализ динамики клинических симптомов ССГ, включающего отдаленные результаты (наблюдение в течение одного года после завершения терапии) выявил более выраженное изменение динамики воспалительных проявлений в переднем отрезке глаза у основной группы пациентов, применявших комплексную схему, включающей стандартную терапию, в сопровождении препарата, содержащего парааминобензойную кислоту, и являющегося индуктором интерферона  $\alpha$ .

При анализе изменения ИЛ4 в основной группе пациентов наблюдались более выраженные колебания значений данного цитокина, что происходило параллельно с изменениями клинических проявлений ССГ.

Таким образом, учитывая данные слезопродукции, показатели ИЛ4 и клинические симптомы, применение иммуномодулирующего средства, производного параа-

минобензойной кислоты, являющегося индуктором интерферона, является целесообразным у пациентов после перенесенной лазерной коррекции зрения и страдающих ССГ средней степени тяжести. ■

*Столярова 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. Разгулин Алексей Сергеевич, аспирант кафедры общей и клинической фарма-*

*кологии, ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" МЗ РФ г.Нижний Новгород. удакова 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. Дугин Александр Игоревич, студент педиатрического факультета, ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" МЗ РФ. Автор, ответственный за переписку — Столярова Валентина Васильевна, 603005, пл. Минина и Пожарского. д.10/1, г. Нижний Новгород, e-mail: valentina00@inbox.ru*

## Литература:

1. Белямова А. Ф., Калинина Н. М., Чененова Л. В. Содержание цитокинов и иммуноглобулинов в слезной жидкости и сыворотке крови пациентов с синдромом «сухого глаза» и хроническим аллергическим конъюнктивитом. *Офтальмологические ведомости.* 2010; 3: 75-77.
2. Бржеский В. В., Астахов Ю. С., Кузнецова Н. Ю. Заболевания слезного аппарата (пособие для практикующих врачей). — СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. — 108 с.
3. Столярова В.В., Разгулин А.С., Жданович И.В. Патогенетические основы терапии послеоперационного транзитного роговично-конъюнктивального ксероза. *Медицинский альманах.* 2016; 1 (41)3: 89-92
4. 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 (42): 159-162.
5. 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.
6. 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 ксероза. *Уральский медицинский журнал.* 2017; 1(145): 115-119.
7. 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. Акпекки. Исследование эффективности включения иммуномодулятора и антиоксиданта в комплексную терапию синдрома «сухого глаза». *Медицинский альманах.* 2017; 1 (46): 78-81.
8. Столярова В.В., Рудакова Г.В., Разгулин А.С., Жданович И.В., Савченко М.Д., Жерард Мудиага Акпекки. Анализ фармакоэкономических показателей терапии роговично-конъюнктивального ксероза с применением иммуномодулятора и антиоксиданта. *Уральский медицинский журнал.* 2017; 3(147): 55-58.
9. Столярова В.В., Разгулин А.С., Жданович И.В., Чекалова Н.Г., Савченко М.Д. Оптимизация терапии роговично-конъюнктивального ксероза и оценка фармакоэкономической эффективности. *Уральский медицинский журнал.* 2017; (147): 58-61.
10. Столярова В.В., Рудаков А.С., Рудакова Г.В., Сорокина 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.
11. 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.
12. Skiafaresi E, Huang J, McAlinden C. Diagnosis, treatment, and monitoring of dry eye disease. *BMJ.* 2016; 354.
13. Brzhesky V.V., Egorova G.B., Egorov A.E. Dry eye syndrome and ocular surface diseases: clinical presentation, diagnosis, treatment. М. : GEOTAR-Media, 2016.