

## Особенности терапии синдрома «сухого глаза»

ц

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

### РЕЗЮМЕ

Синдром «сухого глаза» (ССГ) представляет собой мультифакториальное заболевание глазной поверхности, характеризующееся нарушением гомеостаза слезной пленки и сопровождающееся офтальмологическими симптомами, в развитии которых этиологическую роль играют нарушение стабильности, гиперосмолярность слезной пленки, воспаление и повреждение глазной поверхности, а также нейросенсорные изменения. При ССГ снижение секреции слезной жидкости приводит к воспалительной реакции в тканях глаза и поражению периферических нервов, что ведет к появлению ощущения сухости и боли в глазу. Пусковым механизмом может служить как воспаление, так и оксидативный стресс, который возникает при нарушении баланса между продукцией активных форм кислорода и факторов антиоксидантной защиты. Нарушения на молекулярном, структурном и функциональном уровнях чувствительной иннервации глазного яблока вызывают дисестезию и нейропатические боли в глазу. При подборе наиболее адекватной терапии ССГ руководствуются как стадией заболевания, так и особенностями симптоматических проявлений у конкретного пациента. При нейротрофических нарушениях (после лазерных операций и при других состояниях) и для купирования последствий оксидативного стресса рекомендуется назначение слезозаменителя, содержащего цианокобаламин (витамин B<sub>12</sub>). Цианокобаламин обладает способностью увеличивать антиоксидантную защиту тканей глаза и способствует ускорению реиннервации роговицы после лазерных операций.

**Ключевые слова:** синдром «сухого глаза», нейросенсорные нарушения, оксидативный стресс, слезозаменители, цианокобаламин, натрия гиалуронат.

**Для цитирования:** Егоров Е.А. Особенности терапии синдрома «сухого глаза». РМЖ «Клиническая офтальмология». 2018;3:146–149.

## Features of dry eye syndrome treatment

E.A. Egorov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Dry eye syndrome (DES) is a multifactorial disease of eye surface, characterized by a disturbance of tear film homeostasis and accompanied by ophthalmologic symptoms, in development of which an etiological role is played by a disturbance of stability, hyperosmolarity of the tear film, inflammation and damage to the eye surface, and neurosensory changes. In the case of DES, a decrease in secretion of tear fluid leads to an inflammatory reaction in eye tissues and peripheral nerve corruption, which brings to a feeling of dryness and pain in the eye. A triggering mechanism can be both inflammation and oxidative stress, which occurs when a balance between production of active oxygen species and antioxidant defense factors is disturbed. Disturbances at molecular, structural and functional levels of sensitive innervation of the eyeball cause dysesthesia and neuropathic pain in the eye. When selecting the most appropriate DES therapy, one is guided both by a stage of the disease and by peculiarities of symptomatic manifestations in a particular patient. In neurotrophic disorders (after laser surgeries and other conditions) and for reduction of oxidative stress effects, it is recommended to use a tear substitute containing cyanocobalamin (vitamin B<sub>12</sub>). Cyanocobalamin has an ability to increase antioxidant protection of the eye tissues and helps accelerate corneal reinnervation after laser surgery.

**Key words:** dry eye syndrome, neurosensory disorders, oxidative stress, tear substitutes, cyanocobalamin, sodium hyaluronate.

**For citation:** Egorov E.A. Features of dry eye syndrome treatment. RMJ "Clinical ophthalmology". 2018;3:146–149.

### ВВЕДЕНИЕ

Согласно определению DEWSII 2017 г., синдром «сухого глаза» (ССГ) представляет собой мультифакториальное заболевание глазной поверхности, характеризующееся нарушением гомеостаза слезной пленки и сопровождающееся офтальмологическими симптомами, в развитии которых этиологическую роль играют нарушение стабильности, гиперосмолярность слезной пленки, воспаление и повреждение глазной поверхности, а также нейросенсорные изменения [1]. У части больных это заболевание сопровождается осложнениями со стороны роговицы,

которые могут привести не только к ухудшению зрительных функций, но и к потере глазного яблока. Общая распространенность ССГ в России у пациентов в возрасте до 40 лет составляет 12%, у пациентов старше 50 лет — более 67%. На офтальмологическом приеме диагноз ССГ ставится практически каждому второму пациенту [2–4].

Выделяют четыре степени тяжести ССГ: легкую, среднюю, тяжелую и особо тяжелую. Каждая из этих стадий характеризуется определенными субъективными симптомами и клиническими признаками ксеротических изменений поверхности глаза, сопровождаемая негативной динамикой по-

казателей слезопродукции и времени разрыва слезной пленки (СП). Следует отметить, что при начальных проявлениях ССГ можно наблюдать компенсаторное увеличение рефлекторной слезопродукции, усиливающееся при воздействии на глаз неблагоприятных факторов внешней среды, что часто является причиной ошибочной диагностики.

К специфическим жалобам при ССГ относят болевую реакцию на инстилляцию глазных капель, плохую переносимость ветра, дыма и кондиционированного воздуха, ощущение сухости в глазу. Кроме этого, пациенты часто описывают ощущение инородного тела, жжения и рези в глазу, светобоязнь, ухудшение зрительной работоспособности и колебания остроты зрения в течение рабочего дня.

К объективным признакам ССГ относятся уменьшение высоты слезных менисков, появление конъюнктивального отделяемого в виде слизистых и эпителиальных нитей, наличие параллельной краю века складки бульбарной конъюнктивы (тест LIPCOF). Также может наблюдаться наличие включений в СП и изменений эпителия роговицы дегенеративного характера.

## ПАТОГЕНЕЗ ССГ

При ССГ снижение секреции слезной жидкости приводит к воспалительной реакции в тканях глаза и поражению периферических нервов. Воспаление провоцирует сенситизацию нервных окончаний полимодальных и механоноцицепторов и аномальное повышение активности холодовых терморецепторов. Совокупность этих процессов ведет к появлению ощущения сухости и боли в глазу. Длительно присутствующее воспаление и повреждение нервных волокон изменяют экспрессию генов ионных каналов и рецепторов клеток тригеминального ганглия и нейронов клеток головного мозга, таким образом меняя их реакцию на раздражение и проведение нервного импульса. Также следует отметить, что пусковым механизмом может служить как воспаление, так и оксидативный стресс, который возникает при нарушении баланса между продукцией активных форм кислорода и факторов антиоксидантной защиты.

Нарушения на молекулярном, структурном и функциональном уровнях чувствительной иннервации глазного яблока вызывают дизестезию и нейропатические боли в глазу. Боль такого типа можно диагностировать с помощью специальных опросников, метода эстезиометрии и прижизненной конфокальной микроскопии [5–8]. Конфокальная микроскопия позволяет визуализировать нервные окончания и воспалительные клетки в тканях глазной поверхности. При ССГ могут определяться такие морфологические изменения, как повышенная извитость, рефлективность, однако без существенных изменений плотности нервных окончаний. В дополнение к указанному выше может наблюдаться увеличение плотности воспалительных клеток. При исследовании состава слезы выявляются повышение фактора роста нервов и снижение уровня кальцитонин ген-связанного пептида [9].

## ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ССГ

При подборе наиболее адекватной терапии ССГ руководствуются как стадией заболевания, так и особенностями симптоматических проявлений у конкретного пациента.

На первом этапе лечения ССГ в качестве базовых средств назначают различные *заменители слез-*

*ной жидкости* (т. н. препараты «искусственной слезы»), отличающиеся в основном вязкостью и составом активных компонентов. Фармакологический эффект этих слезозаменителей в большинстве случаев обусловлен их действием на муциновый и водный слои прероговичной СП. Входящие в их состав полимеры (производные метилцеллюлозы и гиалуроновой кислоты, поливинилловый спирт, поливинилпирролидон и др.) смешиваются с нативной слезой и образуют собственную прероговичную пленку. Наиболее распространенным компонентом современных слезозаменителей является **гиалуроновая кислота** (ГК). ГК — естественный компонент слезы, способна связывать большое количество молекул воды и усиливать репаративные процессы в строме роговицы и бульбарной конъюнктиве, улучшая состояние эпителия роговицы и конъюнктивы [10–14].

Увлажняющие свойства ГК напрямую зависят от вязкости, которая определяется концентрацией ГК в составе слезозаменителя и ее молекулярным весом. Наиболее оптимальная концентрация ГК составляет от 0,1 до 0,3% [11]. При увеличении концентрации ГК более 0,3% также увеличивается и вязкость офтальмологического раствора, что может вызывать дискомфорт у пациентов при использовании слезозаместительного средства.

К средствам с низкой вязкостью, в частности, относятся **Артелак Баланс** и **Артелак Баланс Уно** (компания Bausch&Lomb), которые отличаются формой выпуска (мультидозы и монодозы). Эти слезозаменители включают ГК в виде натрия гиалуроната 0,15% и протектора (полиэтиленгликоль 8000). Протектор полиэтиленгликоль в составе Артелака Баланс способствует восстановлению муцинового слоя, действуя как временное защитное покрытие, позволяющее закрыть разрывы СП. Также есть данные о более выраженном увлажняющем действии ГК в присутствии полиэтиленгликоля. Исследование 2013 г. показало увеличение смачиваемости роговицы при добавлении полиэтиленгликоля к ГК. В то время как ГК повышала выживаемость клеток эпителия, дополнительное закапывание полиэтиленгликоля приводило к снижению поверхностного натяжения и повышению увлажнения поверхности глаза [15]. Таким образом, включение в состав полиэтиленгликоля позволяет увеличить степень и выраженность эффекта смачиваемости, который сохраняется даже после его удаления с поверхности глаза. Результаты этого исследования показывают, что концентрация ГК не является решающей для прогнозирования степени увлажняющего эффекта слезозаменителя. Следует принимать во внимание наличие дополнительных компонентов, усиливающих выраженность его действия. В состав Артелака Баланс и Артелака Баланс Уно входит также витамин В<sub>12</sub> или цианокобаламин. Свойства цианокобаламина многообразны. Он участвует в процессах синтеза и конвертации активных веществ, а также в синтезе глутатиона — вещества с выраженными антиоксидантными свойствами [16, 17]. С учетом роли оксидативного стресса в развитии ССГ представляется патогенетически обоснованным назначение инстилляций препаратов с антиоксидантными свойствами [18, 19].

P. Versura et al. описывают результаты использования Артелака Баланс у пациентов со средней степенью выраженности симптомов ССГ в течение 2 мес., отмечая объективное уменьшение параметров воспаления глаз (показатели теста Ширмера, определение времени разрыва и осмолярности СП) и субъективное уменьшение выраженности симптомов дискомфорта [20].

Есть данные о результатах назначения Артелак Баланс у пациентов с ССГ средней степени тяжести на фоне вирусного гепатита С [21]. Отмечалось снижение выраженности симптомов ССГ, что можно объяснить защитным действием от повреждения свободными радикалами Артелак Баланс в отношении эпителия глазной поверхности и улучшением метаболических процессов в тканях глаза [21].

Наиболее показательным с точки зрения нейротрофических нарушений является состояние после перенесенных лазерных операций, в т. ч. LASIK. У данных пациентов наблюдаются проявления ССГ даже в отдаленном периоде после операции до 6 мес. за счет длительного восстановления иннервации роговицы. Этот период может увеличиваться до 1 года. Все это время пациентам необходимо назначение слезозаместительной терапии. Назначение Артелак Баланс, содержащего цианокобаламин, позволяет значительно сократить сроки реабилитации пациентов после лазерных операций за счет ускорения реиннервации роговицы.

В условиях эксперимента было показано положительное влияние цианокобаламина на реиннервацию роговицы у животных. На модели индуцированной эпителиальной эрозии результатом местного применения офтальмологического раствора, содержащего 0,05% цианокобаламин, 0,5% таурин и 0,5% натрия гиалуронат, в течение 10–30 дней было более раннее заживление эпителиальной раны, достигнуты более высокие темпы реиннервации роговицы по сравнению с результатами у животных, у которых применяли раствор, содержащий только 0,5% таурин и 0,5% натрия гиалуронат [22].

По результатам клинического исследования включение лубриканта с цианокобаламином в план предоперационной подготовки в виде 3-месячного курса и цианокобаламина в состав местной послеоперационной терапии у пациентов с высоким риском развития ССГ (длительное применение контактных линз) после LASIK снижает выраженность симптомов и жалоб, характерных для ССГ, а также потребность в длительном использовании лубрикантов в послеоперационном периоде через 1 мес. после выполнения операции [23].

Инстилляцией цианокобаламина в составе глазных капель позволили снизить роль уже существующей нейрпатии в развитии LASIK-ассоциированного вторичного ССГ. Положительный эффект слезозаменителя в отношении снижения выраженности и длительности симптомов ССГ был также обусловлен его назначением в рамках предоперационной подготовки.

Таким образом, Артелак Баланс и Артелак Баланс Уно способны оказывать комплексное действие на патогенетические звенья ССГ, что позволяет рекомендовать эти средства пациентам с различной выраженностью ССГ, в т. ч. средней и тяжелой степени.

Принимая во внимание, что у пациентов со средней тяжестью ССГ может потребоваться коррекция назначений, а эффект слезозаменителей низкой вязкости может быть недостаточным, врачу-офтальмологу следует переключить таких пациентов на инстилляцию препаратов ГК средней и высокой вязкости. К таким средствам относятся слезозаменители **Артелак Всплеск** и **Артелак Всплеск Уно** (мульти- и монодозы). Артелак Всплеск включает натрия гиалуронат 0,24%, а монодозы — натрия гиалуронат в концентрации 0,2%. Преимуществом данных средств лечения ССГ является высокое содержание ГК. Кроме того, отсутствуют консерванты в обеих лекарственных формах. В Артелак Всплеск стерильность раствора достигается за счет ориги-

нальной конструкции флакона, которая предотвращает контаминацию. Артелак Всплеск Уно выпускается в монодозах по 0,5 мл, что позволяет четко рассчитать режим инстилляций, не хранить открытым тюбик-капельницу и не подвергать раствор инфицированию. Отсутствие консервантов снижает риск развития токсических и токсико-аллергических реакций при его применении. Таким образом, Артелак Всплеск можно назначать пациентам с аллергическими реакциями на консервант в среднетяжелой стадии ССГ.

При выраженном ССГ при симптомах кератопатии, особенно дегенеративных изменениях роговицы и конъюнктивы, терапию необходимо дополнять средствами, стимулирующими регенерацию тканей. К таким средствам относят Корнерегель (декспантенол 5%). Данный препарат сочетает в себе декспантенол в высокой концентрации и карбомер, который увлажняет поверхность глаза. Декспантенол стимулирует миграцию эпителиальных клеток в область поврежденного участка роговицы от периферии к центру и ускоряет их пролиферацию, а также влияет на образование нормальной структуры фибробластов в строме роговицы, что способствует восстановлению правильной многослойной структуры коллагеновых волокон в регенерированных участках и предотвращает образование рубцов в строме роговицы [24, 25].

Карбомер в составе Корнерегеля позволяет активному веществу дольше удерживаться на поверхности поврежденной роговицы, что обеспечивает также мягкий заживляющий эффект. Благодаря такому сочетанию компонентов Корнерегель не имеет аналогов по составу на российском рынке.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Индивидуальный подбор средств слезозаместительной терапии в зависимости от вязкости раствора позволяет наиболее эффективно купировать симптомы ССГ у пациентов с различными стадиями заболевания. При наличии признаков кератопатии с дегенеративными изменениями рекомендуется дополнительное назначение средств из группы репарантов.

Учитывая, что ключевую роль в патогенезе ССГ у пациентов с системными инфекционными и неинфекционными заболеваниями играет окислительный стресс, развивающийся вследствие воспаления на местном уровне, следует использовать не только слезозаместительные препараты для купирования симптомов ксерофтальмии, но и антиоксидантные препараты.

## Литература/References

1. Craig J.P., Nichols K.K., Akpek E.K. et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul. Surf.* 2017;15:276–283.
2. Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016:464. [Brzheskij V.V., Egorova G.B., Egorov E.A. Dry eye syndrome and diseases of the eye surface: clinical course, diagnostics, treatment. М.: GEOTAR-Media, 2016:464 (in Russ.).]
3. Бржеский В.В. Синдром «сухого глаза» у людей молодого возраста: нерешенная проблема современности. *Современная оптометрия.* 2007;2(2):38–43. [Brzheskij V.V. Dry eye syndrome in young people: unsolved problem of the modern time. *Modern optometry.* 2007;2(2):38–43 (in Russ.).]
4. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Роговично-конъюнктивальный ксероз. СПб., 2003:119. [Brzheskij V.V., Somov E.E. Corneal and conjunctival xerosis. SPb., 2003:119 (in Russ.).]
5. Belmonte C., Nichols J.J., Cox S.M. et al. TFOS DEWS II pain and sensation report. *Ocul. Surf.* 2017;15:404–437.
6. Basbaum A.I., Bautista D.M., Scherrer G., Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell.* 2009;139(2):267–284.
7. Benowitz L.I., Popovich P.G. Inflammation and axon regeneration. *Curr. Opin. Neurol.* 2011;24(6):577–583.
8. Devor M. Neuropathic pain: pathophysiological response of nerves to injury. In: McMahon S.B., Koltzenburg M., Tracey I., Turk D.C., ed. *Wall and Melzack's Text Book of Pain.* Elsevier; Philadelphia, PA:2013:861–888.

9. Lambiase A., Micera A., Sacchetti M. et al. Alterations of tear neuromediators in dry eye disease. *Arch. Ophthalmol.* 2011;129(8):981–986.
10. Tsubota K., Kawashima M., Inaba T. et al. The antiaging approach for the treatment of dry eye. *Cornea.* 2012;31(1):3–8.
11. Hamano T., Horimoto K., Lee M., Komemushi S. Sodium hyaluronate eye drops enhance tear film stability. *Jap. J. Ophthalmol.* 1996;40(1):62–65.
12. Aragona P., Papa V., Micali A. et al. Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye. *Br. J. Ophthalmol.* 2002;86(2):181–184.
13. Debbasch C., de la Salle S.B., Brignole F. et al. Cytoprotective effects of hyaluronic acid and Carbomer 934P in ocular surface epithelial cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2002;43(11):3409–3415.
14. Debbasch C., Pisella P.J., Rat P. et al. Cytotoxicity evaluation of three tear substitutes used in the treatment of dry eye syndromes. *J. Fr. Ophthalmol.* 2000;23(9):863–869.
15. Davio S., Cavet M., Harrington K. et al. Corneal epithelial cell protective and wettability-enhancing properties of hyaluronic acid+PEG 8000 in an artificial tear product. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:6000.
16. Ozen S., Ozer M.A., Akdemir M.O. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency evaluation and treatment in severe dry eye disease with neuropathic ocular pain. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2017;255(6):1173–1177.
17. Macri A., Scanarotti C., Bassi A.M. et al. Evaluation of oxidative stress levels in the conjunctival epithelium of patients with or without dry eye, and dry eye patients treated with preservative-free hyaluronic acid 0.15% and vitamin B<sub>12</sub> eye drops. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2015;253(3):425–430.
18. Бржеский В.В., Калинина И.В., Калинина Н.М. и др. Роль оксидативного стресса в патогенезе синдрома «сухого глаза» и возможности его коррекции. *Глаз.* 2016; 6(106): 9–15.
- [Brzesky V.V., Kalinina I.V., Kalinina N.M. et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of dry eye syndrome and the possibility of its correction. *Eye.* 2016;6(106):9–15 (in Russ.).]
19. Wakamatsu T.H., Dogru M., Tsubota K. Tearful relations: oxidative stress, inflammation and eye diseases. *Arquivos brasileiros de oftalmologia.* 2008;71(6):72–79.
20. Versura P., Profazio V., Giannaccare G. et al. Discomfort symptoms reduction and ocular surface parameters recovery with Artelac Rebalance treatment in mild-moderate dry eye. *European journal of ophthalmology.* 2013;23(4):488–495.
21. Акберова Г.Э., Чернакова Г.М., Клещева Е.А. и др. Роговично-конъюнктивальный кератит при вирусном гепатите С: особенности течения и аспекты терапии. *РМЖ «Клиническая офтальмология».* 2016;17(3):127–131.
- [Akberova G.E., Chernakova G.M., Kleshcheva E.A. et al. Dry eye syndrome in chronic hepatitis C: clinical features and therapy. *RMJ "Clinical ophthalmology".* 2016;17(3):127–131 (in Russ.).]
22. Romano M.R., Biagioni F., Carrizzo A. et al. Effects of vitamin B<sub>12</sub> on the corneal nerve regeneration in rats. *Exp Eye Res.* 2014;120:109–117.
23. Мальцев Д.С., Кудряшова Е.В. Цианокобаламинсодержащий лубрикант в составе местной терапии LASIK-ассоциированного синдрома «сухого глаза». *Вестник офтальмологии.* 2016;132(1):68–75.
- [Maltsev D.S., Kudryashova E.V. B<sub>12</sub>-containing lubricant in local treatment of LASIK-associated dry eye syndrome. *Ophthalmol. Bullet.* 2016;132(1):68–75 (in Russ.).]
24. Егорова Г.Б., Митичкина Т.С., Шамсудинова А.Р. Корнеопротекция при применении контактных линз. *Вестник офтальмологии.* 2014;130(2):57–64.
- [Egorova G.B., Mitichkina T.S., Shamsudinova A.R. Corneal protection in contact lens users. *Ophthalmol. Bullet.* 2014;130(2):57–64 (in Russ.).]
25. Егоров Е.А., Калинич Н.И., Киясов А.П. Новые стимуляторы репаративной регенерации роговицы. *Вестник офтальмологии.* 1999;115(6):13–16.
- [Egorov E.A., Kalinich N.I., Kiyasov A.P. New stimulators of reparative regeneration of the cornea. *Ophthalmol. Bullet.* 1999;115(6):13–16 (in Russ.).]

**Сведения об авторе:** Егоров Евгений Алексеевич — д.м.н., профессор. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. **Контактная информация:** Егоров Евгений Алексеевич, e-mail: egorov\_ea@rsmu.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 06.08.2018.

**About the author:** Eugene A. Egorov — professor. Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation. **Contact information:** Eugene A. Egorov, e-mail: egorov\_ea@rsmu.ru. **Financial Disclosure:** author hasn't any financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 06.08.2018.