

## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

# Уменьшение симптомов дискомфорта и улучшение состояния глазной поверхности при лечении синдрома сухого глаза слабой или умеренной степени глазными каплями Артелак Баланс

Piera Versura, Vincenzo Profazio, Giuseppe Giannaccare, Michela Fresina, Emilio C. Campos

Отделение офтальмологии, Alma Mater Studiorum Университет Болоньи, S. Orsola-Malpighi Teaching Hospital, Болонья - Италия

**Цель:** Оценить эффективность глазных капель Артелак Баланс® в уменьшении выраженности симптомов и улучшении состояния глазной поверхности, а также оценить переносимость глазных капель Артелак Баланс® при лечении синдрома сухого глаза слабой или умеренной степени.

**Методы:** В исследование были включены пятнадцать пациентов. Критерии включения: индекс заболеваний глазной поверхности (OSDI) > 16, время разрыва слезной пленки (ВРСП) < 10 секунд, тест Ширмера I > 10 мм / 5 мин и легкое повреждение глазной поверхности (оценка по Оксфордской шкале) ≤ 3. Глазные капли Артелак Баланс® назначались по 3 раза в день в течение 2 месяцев. Обследование пациентов проводилось в момент вовлечения в исследование, через 2 дня периода вымывания (исходный уровень), через 1 и через 2 месяца терапии. Проводилась оценка параметров глазного дискомфорта (показатель OSDI), качества слезной пленки (тест Ширмера I, ВРСП, осмолярность слезной жидкости), повреждения поверхности глаза (окрашивание флуоресцеином, цитология отпечатков с конъюнктивы) и воспаления (цитология соскобов с конъюнктивы и сывороточный альбумин в слезной жидкости). Переносимость глазных капель и удовлетворенность пациентов лечением оценивались при помощи специальных анкет.

**Результаты:** По сравнению с исходным уровнем к концу периода наблюдения произошло статистически значимое улучшение (*t*-тест Стьюдента,  $p < 0.01$  для всех параметров): индекс заболеваний глазной поверхности ( $21.9 \pm 10.6$  vs  $35.8 \pm 12.2$ ), ВРСП ( $6.5 \pm 1.1$  сек vs  $5.2 \pm 2.3$  сек), повреждение роговицы и конъюнктивы по оксфордской шкале ( $0.56 \pm 0.50$  vs  $1.16 \pm 0.37$ ), осмолярность слезной жидкости ( $294.6 \pm 2.1$  мОсм/л vs  $303.1 \pm 4.6$  мОсм/л), плотность бокаловидных клеток конъюнктивы ( $140.8 \pm 43.3$  клеток/мм<sup>2</sup> vs  $115.1 \pm 15.8$  клеток/мм<sup>2</sup>), баллы по цитологии соскобов ( $2.9 \pm 1.0$  vs  $4.2 \pm 1.3$ ) и процентное содержание сывороточного альбумина в слезной жидкости ( $9.2\% \pm 4.8\%$  vs  $24.1\% \pm 10.8\%$ ). Переносимость препарата и удовлетворенность пациентов были высокими, нежелательных явлений не зафиксировано.

**Выводы:** Применение глазных капель Артелак Баланс® в течение двух месяцев при синдроме сухого глаза слабой или умеренной степени приводит к уменьшению признаков глазного воспаления, уменьшению выраженности повреждения глазной поверхности и субъективных симптомов дискомфорта, а также к улучшению качества слезной пленки (ВРСП и осмолярность).

**Ключевые слова:** Синдром сухого глаза, дискомфорт в глазах, осмолярность слезы

Принято: February 12, 2013

## ВВЕДЕНИЕ

Глазная поверхность представляет собой своеобразную функциональную единицу: при этом целостность эпителия, правильное функционирование слезных и мейбомиевых желез, эффективная чувствительная иннервация и нормальная подвижность век имеют важное значение для сохранения тонкого гомеостатического равновесия (1). В данном контексте слезная пленка играет фундаментальную роль в защите эпителиальных клеток роговицы и конъюнктивы

от воздействия вредных физических, химических и инфекционных факторов. Кроме того, она играет важную роль в питании структур глазного яблока и в регулировании метаболических функций. Наконец, именно слезная пленка формирует по сути переднюю рефракционную поверхность глаза, поэтому любое нарушение слезной пленки оказывает влияние на качество зрения (2).

В последнее время появляется все больше данных о том, что для поддержки всех функций глаза необходима определенная микросреда с соответствующими рН и концентрацией электролитов и питательных элементов в слезной жидкости (3).

Синдром сухого глаза - это нарушение функции глазной поверхности и слезной пленки, при котором пациенты в основном предъявляют жалобы на субъективное ощущение инородного тела, жжение, светобоязнь и покраснение глаз.

Синдром сухого глаза является очень распространенным заболеванием, ухудшающим качество жизни пациентов. Разработаны терапевтические рекомендации, учитывающие степень тяжести заболевания (Dry Eye Workshop [DEWS]) (4). Цель лечения синдрома сухого глаза - уменьшение выраженности симптомов, увеличение количества и улучшение качества слезной пленки, а также устранение повреждений глазной поверхности. Основным терапевтическим мероприятием является местное применение слезозаместителей. В продаже имеется широкий ассортимент продуктов в виде смесей полимеров, электролитов и буферных систем (4).

Современные слезозаместители содержат новые комбинации защитных, питательных и смазывающих компонентов, а их составы становятся все более научно обоснованными. Артелак Баланс® представляет собой гипотонический (285 мОсм/л) офтальмологический раствор, который содержит 0,15% гиалуроновую кислоту с высоким молекулярным весом, полученную при помощи биотехнологического синтеза, Viscoelactor™ 0,5% (полиэтиленгликоль 8000), незаменимые ионы (K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup>, Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>) и витамин В<sub>12</sub>. Артелак Баланс® содержит мягкий консервант (Охуд™), который вскоре после закапывания в конъюнктивальный мешок превращается в воду и минеральную соль. Представленная новая формула кажется перспективной в лечении синдрома сухого глаза, поскольку она сочетает в себе несколько подходов к лечению этого заболевания.

Целью данного исследования является оценка эффективности глазных капель Артелак Баланс® в уменьшении выраженности симптомов и улучшении состояния глазной поверхности, а также оценка переносимости глазных капель Артелак Баланс® при лечении синдрома сухого глаза слабой или умеренной степени.

## МЕТОДЫ

### Популяция участников исследования

В исследование были включены пятнадцать пациентов (11 женщин, 4 мужчины, средний возраст 54,3 ± 8,2 года) с синдромом сухого глаза легкой или умеренной степени с субъективными симптомами дискомфорта в глазах, сохраняющимися не менее 3 месяцев. Исследование было

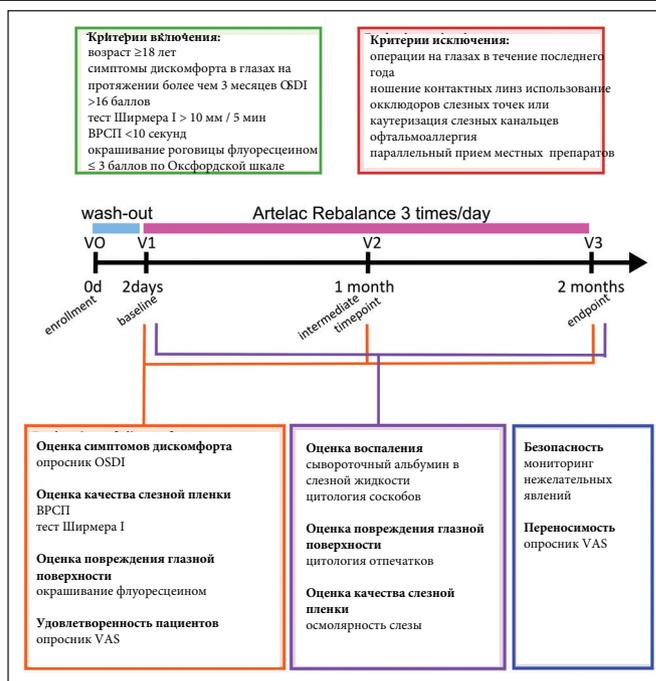


Рис. 1 - Дизайн исследования, методы лечения и результаты. DE = синдром сухого глаза; OSDI = индекс заболеваний глазной поверхности; ВРСП = время разрыва слезной пленки; VAS = визуальная аналоговая шкала.

одобрено независимым этическим комитетом и проведено в соответствии с действующими этическими принципами Хельсинкской декларации и с действующим законодательством о клинических исследованиях в Италии. Все участники перед вовлечением в исследование подписали информированное согласие. Дизайн исследования: проспективное открытое одноцентровое исследование (офтальмологическое отделение, Университет Болоньи, больница S. Orsola-Malpighi, Италия). Критерии включения: возраст ≥18 лет, симптомы дискомфорта в глазах на протяжении более чем 3 месяцев, индекс заболеваний глазной поверхности (ODI) (5) >16, тест Ширмера I > 10 мм / 5 мин, время разрыва слезной пленки (ВРСП) <10 секунд, окрашивание роговицы флуоресцеином ≤ 3 баллов по Оксфордской шкале (6) и в целом хорошее состояние здоровья (рис. 1). Критерии исключения: операции на глазах, выполненные в течение последнего года, ношение контактных линз, использование окклюдеров слезных точек или каутеризация слезных канальцев, офтальмоаллергия, параллельный прием местных медикаментозных препаратов или гиперчувствительность к любым компонентам Артелак Баланс® (рис. 1). При первом посещении некоторые пациенты уже использовали глазные капли (число пациентов): гиалуроновая кислота (7), пропиленгликоль 0,3% - полиэтиленгликоль 400 (3), карбоксиметилцеллюлоза / глицерин (3) и заменители липидов (2). Пациентам был поставлен диагноз «синдром сухого глаза» легкой или умеренной степени по шкале DEWS (4). Субъективные симптомы оценивались на основе анкетирования по опроснику о симптомах глазного дискомфорта при синдроме сухого глаза OSDI (5).

## Режим лечения

Пациентам, которые соответствовали критериям включения, в течение 2 дней в оба глаза назначались глазные капли на основе хлорида натрия (период вымывания), чтобы обеспечить минимизацию любого эффекта от предыдущих глазных капель и сделать исследуемую популяцию более однородной.

Пациентам были даны рекомендации самостоятельно использовать Артелак Баланс® по 1 капле в каждый глаз по 3 раза в день в течение 2 месяцев (рис. 1).

## Визиты

Обследование проводилось во время четырех визитов в течение 2 месяцев наблюдения: визит 0 при регистрации (V0), визит 1 через 2 дня периода вымывания (V1, базовый уровень), визит 2 через 1 месяц (V2, промежуточный момент времени) и визит 3 через 2 месяца терапии (V3, конечная точка) (рис. 1).

## Тесты

При каждом посещении проводилось измерение и регистрация времени разрыва слезной пленки (в среднем 3 измерения) при помощи закапывания 5 мкл флуоресцеина натрия (Fluoralfa 0,25%, Alfa Intes, Италия). ВРСП выше 10 секунд считалось нормальным значением.

Оценка симптомов дискомфорта в глазах выполнялась при каждом посещении согласно опроснику по заболеваниям глазной поверхности (OSDI questionnaire) (5).

Тест Ширмера I проводился при каждом посещении с использованием стерильных тест-полосок (ContaCare Ophthalmics and Diagnostics, Gujarat, Индия) в соответствии с рекомендациями DEWS (6).

Повреждение поверхности роговицы и конъюнктивы оценивали при каждом посещении путем закапывания 2 мкл 1% флуоресцеина натрия: детали витального окрашивания увеличивали при помощи желтого фильтра 7503 Boston (эквивалентно Kodak Wratten 12) и оценивали в соответствии с Оксфордской шкалой (7).

Осмолярность слезы измерялась на обоих глазах в нижнем наружном своде с помощью TearLab Osmolarity System (TearLab Corp., Сан-Диего, Калифорния, США) (8) при посещении V1 и посещении V3: в статистический анализ включалось только одно более высокое между двумя глазами значение.

Воспаление глазной поверхности глаза оценивали при посещении V1 и посещении V3 по разным методикам: анализ содержания в слезе сывороточного альбумина и цитология соскобов с конъюнктивы.

При глазном воспалении нарушается гематоэнцефалический барьер, в результате чего сывороточный альбумин начинает

определяться в слезной жидкости (9). Его уровень может быть легко измерен новой количественной микрофлюидной системой, недавно описанной в литературе (10). Анализ 2 мкл нестимулированной слезной жидкости, собранной с обоих глаз, проводили при помощи системы для биоанализа Agilent 2100 (Agilent Technologies Italia SpA, Cernusco sul Naviglio, Италия). Результаты выражались как процентное содержание сывороточного альбумина по отношению к общему количеству белков в слезе. Количество выделенного сывороточного альбумина в слезной жидкости менее 10% считалось пороговым значением между нормальным состоянием и синдромом сухого глаза.

Цитологию отпечатков использовали для оценки метаплазии клеток эпителия конъюнктивы и плотности бокаловидных клеток. Оценка метаплазии эпителия конъюнктивы была выполнена в соответствии с рекомендациями DEWS и оценена по шкале от 0 до 5, как описано Tseng (11), значения > 1 расценивались как патологические. Плотность PAS-позитивных бокаловидных клеток выражали в виде числа клеток/мм<sup>2</sup> (среднее значение для четырех смежных полей зрения при увеличении × 100) (12).

Для проведения цитологии соскобов брали соскобы с тарзальной конъюнктивы нижнего и верхнего века обоих глаз. Оценка мазков проводилась с использованием недавно описанной системы оценки цитологии соскобов (SCSS) (13), которая расценивается как надежный и доступный метод диагностики и оценки воспаления глазной поверхности глаза при синдроме сухого глаза. Вкратце, проводился подсчет количества нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов и рассчитывались промежуточные баллы. Для анализа использовалось значение SCSS в виде суммы промежуточных баллов, которое может варьироваться от 0 до 12. Патологическим считалось значение > 4 баллов.

## Безопасность, переносимость продукта и удовлетворенность пациентов лечением

Оценка безопасности терапии глазными каплями Артелак Баланс® была основана на мониторинге и регистрации любых нежелательных явлений, а также жизненных показателей. Переносимость оценивалась при помощи визуальной аналоговой шкалы (VAS) по конкретным симптомам (затуманивание зрения, покраснение, зуд, жжение), возникшим после закапывания (6).

Удовлетворенность пациентов оценивалась путем анкетирования при каждом посещении по утвержденному опроснику удовлетворенности VAS, включавшему четыре вопроса (таблица I). Для статистического анализа баллы на исходном уровне (V1), касающиеся последней

**ТАБЛИЦА I - РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ ПО ОПРОСНИКУ ДЛЯ ОЦЕНКИ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧАВШЕМУ 4 ВОПРОСА**

Комментарии	V1	V2	V3	Достоверность
Я чувствую сухость в глазах по утрам	8.6 ± 1.3	6.6 ± 2.1	4.8 ± 2.3	V1 vs V2
Я чувствую сухость в глазах к концу дня	7.9 ± 0.9	6.9 ± 2.2	4.6 ± 2.3	V2 vs V3
Я ощущаю, что мои глаза увлажнены, когда закапываю Артелак Баланс	3.4 ± 1.1	6.5 ± 3.0	8.2 ± 1.7	V1 vs V3 всегда <0.01
Я часто забываю о своих симптомах, когда пользуюсь каплями Артелак Баланс	2.0 ± 0.8	5.5 ± 1.8	5.9 ± 1.7	

Результаты V1 относятся к ответам, данным пациентами относительно их ощущений о последней местной терапии, применяемой до начала настоящего исследования. Статистически значимое ( $p < 0,01$ ) увеличение субъективной удовлетворенности наблюдалось уже через 1 месяц лечения Артелаком (V2) и далее до конечной точки периода наблюдения (V3).

терапии, применяемой до настоящего исследования, сравнивали с конечной точкой (V3).

### Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программ MedCalc 5.0 (Med-Calc Software, Mariakerke, Бельгия) и SPSS 14 (SPSS Italia, Болонья, Италия) и применением парного t-критерия Стюдента. Данные были выражены как среднее значение ± стандартное отклонение; различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

При необходимости рассчитывались коэффициенты корреляции Пирсона ( $r$ ) или Спирмена ( $\rho$ ): корреляции считались статистически значимыми при  $p < 0,05$  (малая сила корреляции 0,10-0,29, средняя 0,30-0,49, большая 0,50-1,00).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты тщательно соблюдали инструкции по лечению и были полностью обследованы на всех промежутках периода наблюдения. Поскольку никаких достоверных различий по тестам во время визитов V0 и V1 не отмечалось, данные о посещении V0 в графики не включались.

#### Эффекты глазных капель Артелак Баланс® на симптомы дискомфорта

У всех пациентов наблюдалось прогрессирующее во времени и статистически значимое улучшение в отношении симптомов дискомфорта, о чем свидетельствует прогрессирующее снижение показателя OSDI через 1 месяц терапии (V2, оценка  $30,5 \pm 12,2$ ) и в конечной точке периода наблюдения (V3, оценка  $21,9 \pm 10,6$ ) по сравнению с исходным уровнем (V1, оценка  $35,8 \pm 12,2$ ) (рис. 2A).

#### Эффекты глазных капель Артелак Баланс® на качество слезной пленки

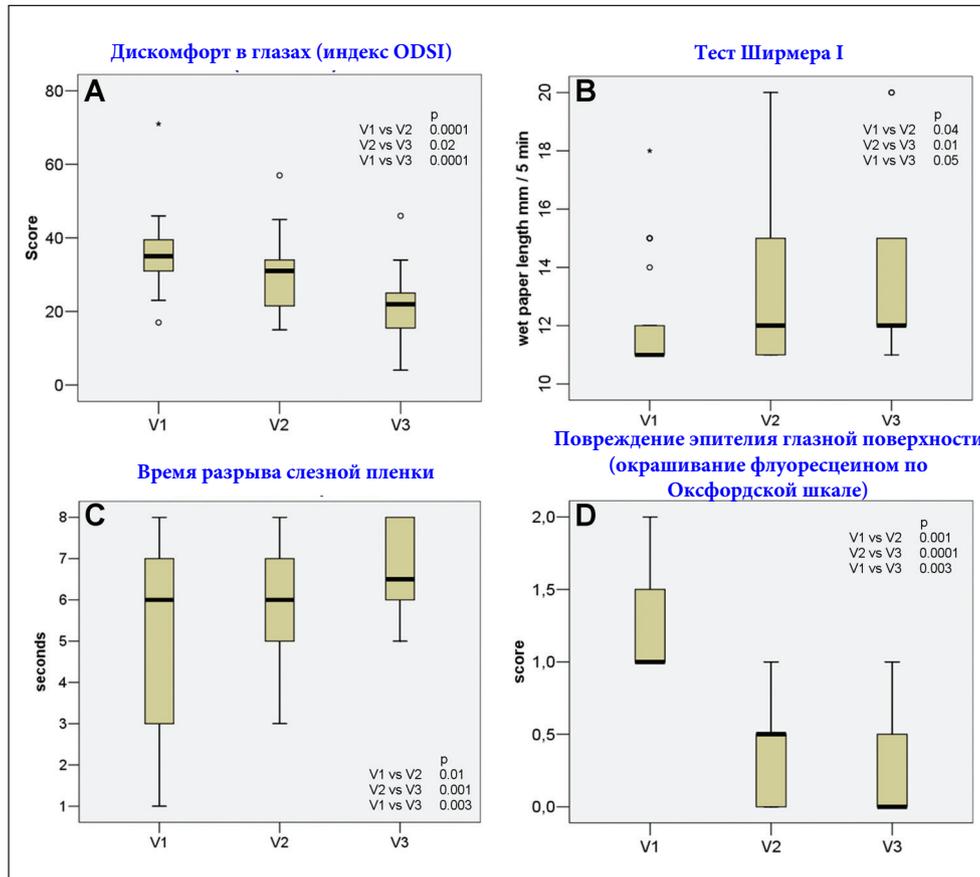
Имелась тенденция к увеличению результатов теста Ширмера I с течением времени со статистически значимыми различиями между исходным уровнем (V1,  $12,2 \pm 1,8$  мм / 5 мин) и каждым другим промежутком времени (V2,  $12,8 \pm 2,4$  мм / 5 мин; V3,  $13,2 \pm 2,3$  мм. / 5 мин) (рис. 2B). Постепенное увеличение ВРСП было зарегистрировано у всех пациентов на обоих глазах со статистически значимым улучшением через 1 месяц лечения (V2,  $5,8 \pm 1,5$  секунды), которое еще больше увеличилось в конечной точке (V3,  $6,5 \pm 1,1$  секунды) по сравнению с исходным уровнем (V1,  $5,2 \pm 2,3$  с) (рис. 2C).

Осмолярность слезы статистически значимо уменьшалась к конечной точке (V3,  $294,6 \pm 2,1$  мОсм/л) по сравнению с исходным уровнем (V1,  $303,1 \pm 4,6$  мОсм/л) (рис. 3A). Кроме того, была обнаружена сильная корреляция между осмолярностью слезы и уменьшением выраженности субъективных симптомов в конечной точке (коэффициент Пирсона  $r = 0,67$ ,  $p = 0,005$ ).

#### Эффекты глазных капель Артелак Баланс® на состояние глазной поверхности

Выраженность повреждения эпителия глазной поверхности значительно уменьшилась у 11 из 15 пациентов (73,3%) через 1 месяц лечения (V2, оценка  $0,56 \pm 0,50$ ) по сравнению с исходным уровнем (V1, оценка  $1,16 \pm 0,37$ ). Степень повреждения эпителия 0 имелась в конечной точке у 6 из 15 пациентов (40,0%), в то время как остаточное окрашивание (ниже чем оценка 1) имелось в конечной точке у других 9 пациентов (V3, оценка  $0,3 \pm 0,4$ ) (Рис. 2D).

Цитология отпечатков с конъюнктивы показала статистически значимое увеличение плотности PAS-позитивных бокаловидных клеток в конечной точке (V3,  $140,8 \pm 43,3$  клеток/мм<sup>2</sup>) по сравнению с исходным уровнем (V1,  $115,1 \pm 15,8$  клеток/мм<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$ ) в 28 из 30 глаза. Показатель метаплазии эпителия конъюнктивы значительно снизился до  $0,8 \pm 0,3$  в конечной точке (V3) по сравнению с исходным уровнем (V1,  $1,4 \pm 0,5$ ) (рис. 3D).



**Рис. 2** - Диаграммы, отражающие результаты исследования в отношении индекса заболеваний глазной поверхности (OSDI) (A), теста Ширмера I (B), времени разрыва слезной пленки (C) и окрашивания глазной поверхности флуоресцеином по Оксфордской шкале (D). Медианные значения представлены жирными линиями внутри прямоугольников; крайние значения представлены в виде маленьких пустых кружков (o). По всем параметрам были получены статистически значимые результаты во все промежутки периода наблюдения, в частности, в конечной точке (V3) по сравнению с исходным уровнем (V1). Расчетные значения р приведены в каждой панели рисунка.

### Эффекты глазных капель Артелак Баланс® на выраженность воспаления

У всех пациентов наблюдалось значительное снижение уровня сывороточного альбумина в конечной точке (V3,  $9,2\% \pm 4,8\%$ ) по сравнению с исходным уровнем (V1,  $24,1\% \pm 10,8\%$ ) (Рис. 3B). В конце периода наблюдения примерно у половины пациентов содержание сывороточного альбумина в слезе было менее 10%.

При оценке соскобов с конъюнктивы при помощи системы SCSS было выявлено статистически значимое уменьшение признаков воспаления с  $4,2 \pm 1,3$  баллов на исходном уровне (V1) до  $2,9 \pm 1,0$  баллов в конечной точке (V3) (рис. 3C). Было установлено, что снижение показателя цитологии соскобов тесно коррелирует с уменьшением уровня сывороточного альбумина в слезной жидкости (коэффициент Пирсона  $r = 0,31$ ,  $p = 0,01$  при V1 и  $r = 0,67$ ,  $p = 0,0002$  при V3).

### Безопасность и переносимость глазных капель Артелак Баланс®

При использовании глазных капель Артелак Баланс® не было зарегистрировано нежелательных явлений. Переносимость глазных капель по шкале VAS была высокой (данные не представлены): случаев ухудшения зрения, покраснения глаз, жжения или зуда отмечено не было.

### Удовлетворенность пациентов при использовании глазных капель Артелак Баланс®

Суммы баллов по удовлетворенности пациентов по шкале VAS представлены в таблице 1 и рис. 4. Артелак Баланс® способствовал облегчению симптомов через 1 месяц после начала терапии и далее до конечной точки (V3) по сравнению с исходным уровнем (V1) (рис. 4). Точка V1 на графиках показывает ответы, данные пациентами на исходном уровне, которые относятся к их ощущениям о последней местной терапии, применяемой до начала настоящего исследования. Как показано на рисунке 4, тенденция улучшения по всем симптомам была характерна для всех пациентов.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром сухого глаза - это прогрессирующее и многофакторное заболевание. Центральное ядро его патогенеза характеризуется петлей циклических событий, связывающих нестабильность слезной пленки, гиперосмолярность слезы, местный воспалительный ответ и метапластические изменения эпителия глазной поверхности. Цель любого терапевтического подхода - разорвать петлю в любой точке, чтобы избежать прогрессирования заболевания (4).

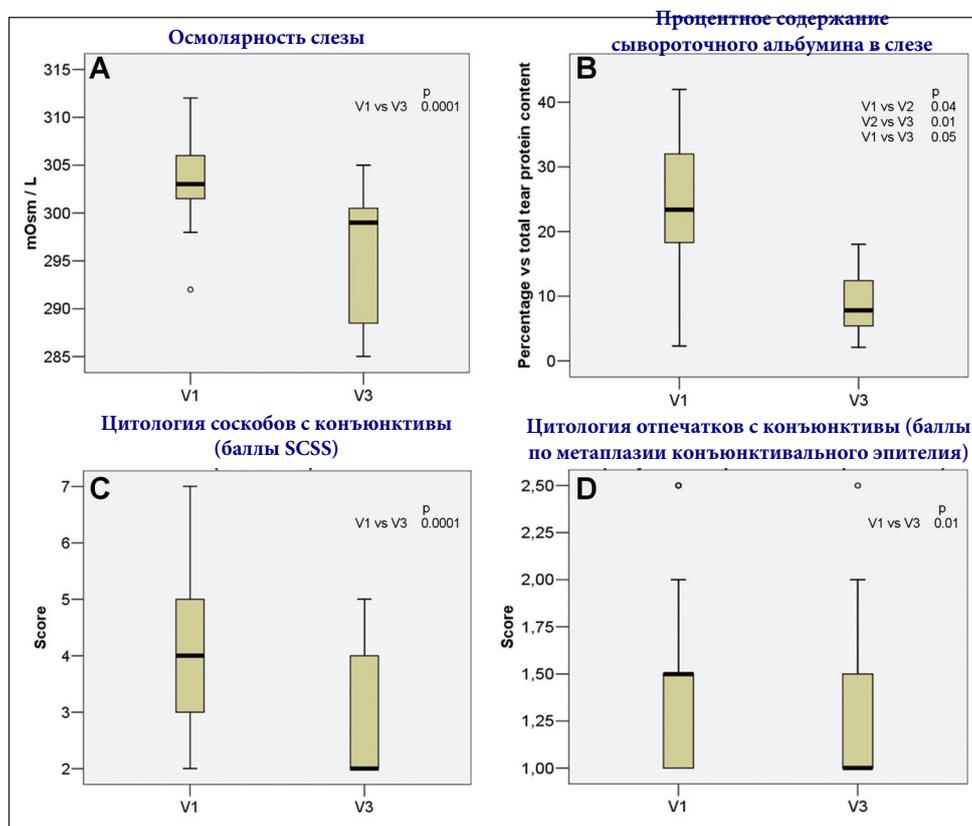


Рис. 3 - Диаграммы, отражающие результаты по осмолярности слезы (А), сывороточному альбумину в слезной жидкости (процент от общего содержания белка), (В), цитологии соскобов с конъюнктивы (С) и цитологии отпечатков с конъюнктивы (D). Медианные значения представлены жирными линиями внутри прямоугольников, крайние значения представлены в виде маленьких пустых кружков (o). По всем параметрам были получены статистически значимые результаты в конечной точке (V3) по сравнению с исходным уровнем (V1). Расчетные значения p приведены в каждой панели рисунка.

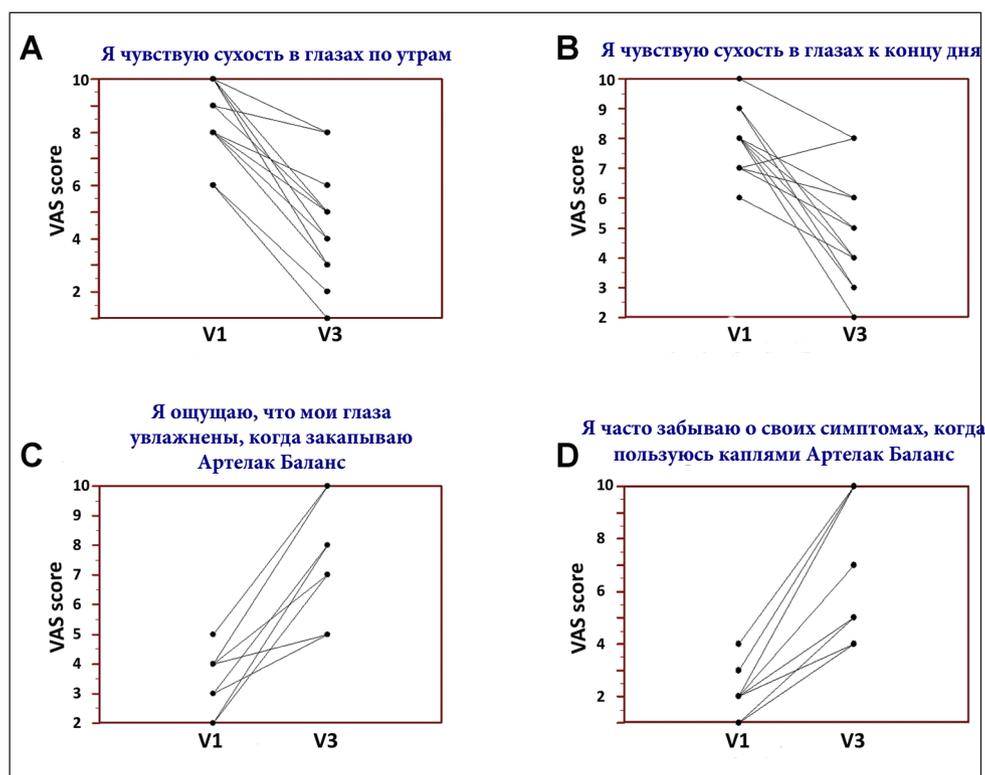


Рис. 4 - Точечный и линейный график результатов полученных при анкетировании по опроснику для оценки удовлетворенности пациентов, включавшему 4 вопроса, по визуальной аналоговой шкале (VAS). Результаты V1 относятся к ответам, данным пациентами относительно их ощущений о последней местной терапии, применяемой до начала настоящего исследования.

Артелак Баланс® - это инновационные глазные капли, содержащие 0,15% высокомолекулярную гиалуроновую кислоту (ГК), компонент, характеризующийся хорошо известными мукомиметическими, мукоадгезивными и смазывающими свойствами, с неньютоновскими реологическими свойствами, подобными естественной слезе. (14). Viscoelactor™ (полиэтиленгликоль 8000, 0,5%) представляет собой компонент, действующий в синергизме с ГК, усиливающий реологические свойства ГК и улучшающий ее распределение по глазной поверхности (данные, представленные Институтом композитных и биомедицинских материалов, Неаполь, Италия). Состав глазных капель слегка гипотоничен (285 мОсм/л), что сделано с целью противодействия гиперосмолярности при синдроме сухого глаза и обеспечения лучшего восстановления эпителия конъюнктивы (15). Ионы (K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup>, Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>) могут восполнять электролитный дисбаланс слезной жидкости у пациентов с синдромом сухого глаза, выступая в качестве важных вспомогательных веществ при восстановлении слезной пленки и эпителия роговицы (16). Витамин В<sub>12</sub> может стимулировать восстановление функций поврежденных нервов роговицы и защищать их от свободных радикалов благодаря своим антиоксидантным и трофическим свойствам (17). Применение всех компонентов описанной выше формулы при синдроме сухого глаза научно обосновано. Данное исследование проводилось для того, чтобы оценить насколько эта научно обоснованная композиция эффективна в клинической практике у пациентов с синдромом сухого глаза. Все пациенты продемонстрировали высокую приверженность к лечению Артелак Баланс®: по результатам исследования переносимость глазных капель была хорошей, удовлетворенность лечением - высокой, побочных эффектов при инстилляциях не было. В частности, в любой промежуток времени ни один из пациентов не сообщал о каких-либо побочных эффектах в виде затуманивания зрения, зуда или жжения при закапывании. Напротив, все пациенты сообщили о статистически значимом уменьшении выраженности субъективных симптомов через 1 месяц лечения и в конечной точке по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, была обнаружена сильная прямая корреляция между оценкой симптомов синдрома сухого глаза и осмолярностью слезы. Эти результаты соответствуют данным предыдущих работ, полученным как у пациентов с синдромом сухого глаза, так и на моделях *in vitro*, в которых подчеркивается роль гиперосмолярности слезы в повреждении эпителия (18, 19). По результатам нашего исследования имелось статистически значимое прогрессирующее с течением времени увеличение ВРСП у всех пациентов, хотя ни в одном случае нормальных значений достичь не удалось. Это подтверждает роль ГК в улучшении времени удержания слезы на глазной поверхности, стабилизации слезной пленки и замедлении

испарения слезы (14). Через 1 месяц терапии повреждение роговицы и конъюнктивного эпителия значительно уменьшилось, а витальное окрашивание показало полное заживление эпителия в конечной точке в 14 из 30 глаз. В соответствии с предыдущими работами (20), уменьшение сквамозной метаплазии клеток конъюнктивы и увеличение плотности бокаловидных клеток подтверждают роль ГК в уменьшении повреждения глазной поверхности. Можно предположить синергетическую трофическую роль, которую ГК и витамин В<sub>12</sub> играют в эпителиальных клетках. Значения теста Ширмера I значительно улучшились в конечной точке по сравнению с исходным уровнем. Однако диагностическая ценность теста Ширмера (21) подвергается сомнению многими авторами, которые предполагают, что повышенные значения, наблюдаемые в настоящем исследовании, можно отнести к изменчивости теста. Артелак Баланс® был способен вызывать статистически значимое снижение уровня сывороточного альбумина в слезе и SCSS. При этом обнаруживалась прямая связь между воспалительными маркерами и содержанием в слезной жидкости сывороточного альбумина (13). Таким образом, наше исследование продемонстрировало, что двухмесячный курс терапии глазными каплями Артелак Баланс® при синдроме сухого глаза слабой и умеренной степени способен уменьшить выраженность субъективных симптомов и повреждения эпителия глазной поверхности, что связано с увеличением ВРСП, уменьшением осмолярности слезы и воспаления глаз. Эти результаты подтверждают идею о том, что функции всех компонентов поверхности глаза тесно взаимосвязаны, и что можно улучшить состояние здоровья глазной поверхности, улучшив один параметр, как предполагалось ранее (19). Результаты этого исследования были клинически значимыми, и улучшение данных объективного обследования соответствовало улучшению клинической картины. В то же время мы признаем, что у пациентов с легкой и средней степенью синдрома сухого глаза часто бывает трудно продемонстрировать эффективность лечения в течение короткого периода времени. Для дальнейшей оценки этой новой формулы глазных капель и, в частности, роли витамина В<sub>12</sub> должно быть запланировано следующее проспективное, плацебо-контролируемое исследование

**Финансовая поддержка:** Bausch & Lomb поддержал исследование, предоставив бесплатно и без каких-либо обязательств со стороны авторов необходимое количество глазных капель Артелак Баланс®, которые не компенсируются системой общественного здравоохранения Италии.

Авторы сообщают об отсутствии личных интересов.

Адрес для переписки:  
Dr. Piera Versura, BSD  
Ophthalmology Unit  
University of Bologna  
Policlinico S. Orsola-Malpighi, Pad. 1 Palagi Via  
Palagi, 9  
40138 Bologna  
Italy  
piera.versura@unibo.it

## REFERENCES

1. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998;17: 584-9.
2. Ridder WH III, Tomlinson A, Huang JF, Li J. Impaired visual performance in patients with dry eye. *Ocul Surf* 2011;9: 42-55.
3. Gilbard JP. Human tear film electrolyte concentrations in health and dry-eye disease. *Int Ophthalmol Clin* 1994;34: 27-36.
4. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:75-92.
5. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-21.
6. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. *Ocul Surf* 2007;5:108-52.
7. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640-50.
8. Versura P, Profazio V, Campos EC. Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. *Curr Eye Res* 2010;35:553-64.
9. Fukuda M, Wang HF. Dry eye and closed eye tears. *Cornea* 2000;19(Suppl):S44-8.
10. Versura P, Bavelloni A, Blalock W, Fresina M, Campos EC. A rapid standardized quantitative microfluidic system approach for evaluating human tear proteins. *Mol Vis* 2012;18: 2526-37.
11. Tseng SCG. Staging of conjunctival squamous metaplasia by impression cytology. *Ophthalmology* 1985;92:728-33.
12. Lopin E, Deveney T, Asbell PA. Impression cytology: recent advances and applications in dry eye disease. *Ocul Surf* 2009;7:93-110.
13. Versura P, Profazio V, Fresina M, Campos EC. A novel scraping cytology score system (SCSS) grades inflammation in dry eye patients. *Curr Eye Res* 2009;34:340-6.
14. Johnson ME, Murphy PJ, Boulton M. Effectiveness of sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:109-12.
15. Aragona P, Di Stefano G, Ferreri F, Spinella R, Stilo A. Sodium hyaluronate eye drops of different osmolarity for the treatment of dry eye in Sjögren's syndrome patients. *Br J Ophthalmol* 2002;86:879-84.
16. Bachman WG, Wilson G. Essential ions for maintenance of the corneal epithelial surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1484-8.
17. O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in health and disease. *Nutrients* 2010;2:299-316.
18. Versura P, Profazio V, Schiavi C, Campos EC. Hyperosmolar stress upregulates HLA-DR expression in human conjunctival epithelium in dry eye patients and *in vitro* models. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:5488-96.
19. Pflugfelder SC. Tear dysfunction and the cornea: LXVIII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 2011;152:900-9.
20. Aragona P, Papa V, Micali A, Santocono M, Milazzo G. Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye. *Br J Ophthalmol* 2002;86:181-4.
21. Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004;23:272-85.