

Повышение эффективности лечения синдрома сухого глаза у пациентов с синдромом Шегрена путем применения препарата бесконсервантных капель, содержащих гиалуронат натрия 0,4 %

<https://doi.org/10.30702/Ophthalmology30092020-11.1.1615-22>
УДК 617.713-002+617.711-002.1-022-085

Зборовская А. В., д-р мед. наук, научный сотрудник, заведующая отделением воспалительной патологии глаза
Дорохова А. Э., канд. мед. наук, научный сотрудник, врач отделения воспалительной патологии глаза
Колесниченко В. В., врач-интерн

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины», г. Одесса, Украина

Резюме

Цель исследования. Повысить эффективность лечения синдрома сухого глаза у пациентов с синдромом Шегрена путем применения препарата бесконсервантных капель, содержащих гиалуронат натрия 0,4 %.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины». В исследование вошли 14 пациентов в возрасте от 34 до 59 лет (28 глаз) с синдромом сухого глаза, который сопутствует синдром Шегрена. Обследование пациентов включало: оценку жалоб, проведение визометрии, рефрактометрии, бактериологического посева с конъюнктивы, биомикроскопии, офтальмоскопии, выполнение проб Ширмера и Норна, оценка «комфортности применения капель» по анкете, разработанной для этого исследования.

Результаты. До назначения инстилляций проба Норна составляла 6,5 с (SD 1,56) при минимуме 3 с, а максимуме 9 с, медиане 6,5 с. Через 1 месяц лечения на фоне приема капель проба Норна в 1-й группе составила в среднем 14,86 (SD 1,07) против 13,86 (SD 1,07) во 2-й, однако разница статистически не достоверна ($p = 1,0$). Среднее количество необходимых закапываний в день для 1-й группы составило: 4,14 (SD 1,06), а для 2-й группы – 5,29 (SD 1,11).

Выводы. Инстилляции бесконсервантных капель, содержащих гиалуронат натрия 0,4 % (в удобном для использования флаконе, оснащенном инновационным многократным офтальмологическим дозатором нажимного типа (OSD), достаточно эффективны в лечении синдрома сухого глаза у пациентов с синдромом Шегрена.

Ключевые слова: синдром Шегрена, гиалуроновая кислота, искусственная слеза, проба Ширмера, проба Норна, синдром сухого глаза, слезная пленка.

Zborovskaya A. V., Dorokhova A. E., Kolesnichenko V. V.

The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of The National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Odesa, Ukraine

Increasing the Efficiency of Treatment of Dry Eye Syndrome in Patients with Sjogren's Syndrome by Application of the Preparation of Preserved Drops Containing Sodium Hyaluronate 0.4%

Abstract

Purpose. To increase the effectiveness of the treatment of dry eye syndrome in patients with Sjogren's syndrome by using the drug without preservative drops containing sodium hyaluronate 0.4%.

Materials and methods. The research was carried out on the basis of "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of The National Academy of Medical Sciences of Ukraine". The study included 14 patients aged 34 to 59 years (28 eyes) with dry eye syndrome concomitant with Sjogren's syndrome. The examination of patients included: assessment of complaints, visometry, refractometry, culture tank from the conjunctiva, biomicroscopy, ophthalmoscopy, Schirmer's test and Norn's test, assessment of the "comfort of using drops" according to the questionnaire developed for this study.

Results. Before the appointment of instillations, Norn's test was 6.5 seconds (SD 1.56) with a minimum of 3 seconds and a maximum of 9 seconds, a median of 6.5 seconds. After a month of treatment while taking drops, Norn's test in the first group averaged 14.86 (SD 1.07) versus 13.86 (SD 1.07), but the difference was not statistically significant ($p=1.0$). The average number of instillations required per day for the first group was 4.14 (SD 1.06) and for the second group it was: 5.29 (SD 1.11).

Conclusion. Instillations of non-preservative drops containing sodium hyaluronate 0.4% (in a bottle equipped with an innovative reusable push-type ophthalmic dispenser (OSD) in the treatment of dry eye syndrome in patients with Sjogren's syndrome are quite effective and very convenient to use.

Keywords: Sjogren's syndrome, hyaluric acid, artificial tear, Schirmer's test, Norn's test, dry eye syndrome, tear film.

Введение

Болезнь Шегрена, или первичный синдром Шегрена, – системное заболевание неизвестной этиологии, характерным признаком которого является хронический аутоиммунный и лимфопролиферативный процесс в секретирующих эпителиальных железах с развитием паренхиматозного сиаладенита и сухого кератоконъюнктивита. Синдром Шегрена, или вторичный синдром Шегрена, – поражение слюнных и слезных желез, развивающееся у 5–25 % больных с системными заболеваниями соединительной ткани, чаще – ревматоидным артритом, у 50–75 % больных с хроническими аутоиммунными поражениями печени и щитовидной железы (хронический активный гепатит, первичный билиарный цирроз печени, аутоиммунный тиреоидит Хашимото) и реже при других аутоиммунных заболеваниях [1]. Эта болезнь преимущественно поражает женщин среднего возраста, но также может наблюдаться у детей, мужчин и пожилых людей [7]. Механизмом, лежащим в основе развития синдрома Шегрена, является разрушение эпителия экзокринных желез, как следствие аномальной реакции В-клеток и Т-клеток на аутоантигены Ro/SSA и La/SSB. Диагностические критерии включают обнаружение аутоантител в сыворотке крови пациента и гистологический анализ ткани слюнных желез с биопсией. Терапевтические подходы к лечению предполагают как местную, так и системную терапию [6, 7]. В офтальмологической практике большой проблемой представляется сухой кератоконъюнктивит как проявление синдрома или болезни Шегрена. Помимо системной терапии, назначение которой обеспечивается врачами-ревматологами, задача офтальмолога – обеспечить комфортное состояние глаза до компенсации пациента [5, 6]. Для нормального функционирования роговицы как оптической линзы, ее поверхность должна быть идеально гладкой, сферичной и прозрачной. Это возможно только при увлажненной поверхности эпителия, поскольку даже локальное высыхание эпителиальной выстилки в пределах 0,3 мкм² по площади и 0,5 мкм в глубину способно нарушить зрительное восприятие [2]. При синдроме/болезни Шегрена происходит снижение секреции слезной жидкости и времени разрыва слезной пленки, что может быть исследовано объективно в пробах Ширмера (менее 10 мм за 5 мин) и Норна (16–35 лет – 18–21 с, 35–60 лет – 12–18 с, 60 лет и более – 10–12 с) [3, 4]. Конечной целью лечения сухости глаз является восстановление слезной формы до нормального состояния и уменьшение интенсивности кератоконъюнктивального эпителиального нарушения и субъективных симптомов [8].

Целью настоящего исследования было повысить эффективность лечения синдрома сухого глаза у пациентов с синдромом Шегрена путем применения препарата бесконсервантных капель, содержащих гиалуронат натрия 0,4 %.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины». В исследование вошли 14 пациентов в возрасте от 34 до 59 лет (28 глаз) с синдромом сухого глаза, который сопутствует синдрому Шегрена. Офтальмологическое обследование пациентов включало: оценку жалоб пациентов, проведение визометрии, рефрактометрии, бактериологического посева с конъюнктивы, биомикроскопии, офтальмоскопии, выполнение проб Ширмера и Норна. Также проводилась оценка «комфортности применения капель» по анкете, разработанной специально для этого исследования. В анкете для каждого вопроса максимальная комфортность применения равнялась 5 баллам, а дискомфорт – 0 баллам.

Вопросы были следующие:

1. Вследствие использования капель ощущение «песка в глазах» и сухости доставляет вам дискомфорт в повседневной жизни?
2. Вследствие использования капель ощущение «песка в глазах» и сухости доставляет вам дискомфорт при работе за компьютером?

3. Вследствие использования капель ощущение «песка в глазах» и сухости доставляет вам дискомфорт в кондиционированном/отапливаемом помещении?

4. Достаточно ли удобно применение флакона с каплями?

Максимальная сумма баллов, набранная в анкете, могла составить 20 баллов соответственно.

Также отдельно был вынесен вопрос «Сколько раз в день вам приходится использовать капли?», который выражался в числовом значении и не суммировался при подсчете баллов основной анкеты.

Кроме того, у 7 пациентов на момент начала терапии были признаки хронического бактериального конъюнктивита. По данным бактериологического посева, у 2 пациентов определялась *Escherichia coli*, у 2 – *Staphylococcus aureus* и у 3 пациентов – *Staphylococcus epidermidis*. Этим пациентам помимо препарата искусственной слезы были назначены комбинированные капли, содержащие тобрамицин и дексаметазон – Тобифламин.

Все пациенты находились под наблюдением у ревматолога и получали основную терапию синдрома Шегрена, которая состояла из перорального приема гидроксихлорохина в качестве монотерапии или в сочетании с глюкокортикоидами и/или метотрексатом. Их общее состояние было компенсированным.

Пациенты были разделены на 2 группы по 7 пациентов в каждой группе: 1-я группа (основная) получала инстилляции бесконсервантных капель, содержащих гиалуронат натрия 0,4 %, – Гилайс (во флаконе, оснащенном инновационным многоразовым офтальмологическим дозатором нажимного типа (OSD)), по 1 капле в каждый глаз, кратность закапываний в день – по мере необходимости. Пациенты 2-й группы (контрольной) получали инстилляции бесконсервантных капель, содержащих гиалуронат натрия 0,24 % (во флаконе с дозатором с нагнетающим устройством), по 1 капле в каждый глаз, кратность закапываний в день – по мере необходимости. Пациенты с бактериальным конъюнктивитом были разделены на две группы: 4 пациента в 1-й и 3 пациента во 2-й группе соответственно.

Эффективность терапии оценивалась по:

– времени разрыва слезной пленки;

– набранным баллам в анкете «комфортности применения капель».

Результаты и обсуждение

До назначения инстилляций проба Норна составляла 6,5 с (SD 1,56) при минимуме 3 с, а максимуме 9 с, медиане 6,5 с.

Через месяц лечения на фоне приема капель проба Норна в 1-й группе составила в среднем 14,86 (SD 1,07) против 13,86 (SD 1,07) во 2-й, однако разница статистически не достоверна ($p = 1,0$).

Что касается необходимого количества закапываний в день, у пациентов 1-й группы отмечалась тенденция к более редкому использованию капель, чем у пациентов контрольной группы, хотя разница была статистически не достоверна ($p = 0,07$). Среднее количество необходимых закапываний в день для 1-й группы составило: 4,14 (SD 1,06) при минимуме 3, максимуме 6 и медиане, равной 4. А для 2-й группы: 5,29 (SD 1,11), минимум 4, максимум 7, медиана 5.

Данные по набранным баллам в анкете «комфортности применения капель» представлены в таблице 1.

Таблица 1. Баллы анкеты «комфортности применения капель»

Пациенты	1-я группа, 1-й вопрос	2-я группа, 1-й вопрос	1-я группа, 2-й вопрос	2-я группа, 2-й вопрос	1-я группа, 3-й вопрос	2-я группа, 3-й вопрос	1-я группа, 4-й вопрос	2-я группа, 4-й вопрос
1-й пациент	5	5	4	4	4	3	4	2
2-й пациент	4	4	5	4	4	4	5	3
3-й пациент	4	5	4	5	5	4	5	5
4-й пациент	5	4	4	5	5	4	5	2
5-й пациент	5	4	5	5	4	4	5	3
6-й пациент	4	4	5	5	5	3	4	3
7-й пациент	5	5	5	5	5	4	5	4
Среднее	4,6	4,4	4,6	4,7	4,6	3,7	4,7	3,1
SD	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0

Примечание. p – уровень значимости отличия; SD – стандартная ошибка среднего.

Статистической разницы между группами для баллов, набранных по первому и второму вопросам, не отмечалось ($p = 0,6$ в обоих случаях).

В случае третьего вопроса относительно комфортности нахождения в кондиционированном/отапливаемом помещении отмечалась значимая разница. Так, пациенты 1-й группы набрали 4,6 балла против 3,7 балла у пациентов 2-й группы ($p = 0,009$).

Консерванты играют роль в развитии местных токсико-аллергических глазных проявлений и оказывают отрицательное воздействие на целостность липидного и муцинового слоя слезной пленки. Кроме некроза эпителиальных клеток в патогенезе токсического действия консервантов на эпителий глазной поверхности в настоящее время признают роль их апоптоза [10]. В связи с тем что негативные эффекты консервантов были бы крайне нежелательны у пациентов с синдромом сухого глаза на фоне синдрома Шегрена, для лечения хронического бактериального конъюнктивита мы выбрали комбинированные капли Тобифламин (в составе тобрамицин и дексаметазон), чтобы сократить количество попадающего консерванта в конъюнктивальную полость в 2 раза.

Повышение комфортности нахождения в кондиционированном/отапливаемом помещении при применении препарата бесконсервантных капель, содержащих гиалуронат натрия 0,4 %, у пациентов основной группы мы связываем с несколькими факторами, такими как концентрация и молекулярная масса гиалуроната натрия в данном препарате. Это подтверждается рядом работ. По данным исследований, увлажняющие свойства гиалуроновой кислоты зависят от двух показателей: молекулярной массы и концентрации гиалуроната в препаратах искусственной слезы. Оптимальной концентрацией гиалуроновой кислоты является 0,1–0,4 %. Чем выше концентрация, тем более вязким в итоге получается препарат [11]. Также ряд авторов отмечают, что 0,35–0,4 % гиалуроновая кислота способна образовывать на поверхности глаза длительное увлажняющее покрытие за счет оптимального сочетания свойств вязкости и эластичности именно в такой концентрации [11–13]. Повышенная вязкость препарата искусственной слезы обуславливает комфортность использования и повышенную переносимость. Низкая концентрация гиалуроновой кислоты (ниже 0,4 %) приводит к необходимости более частого применения препарата и меньшего уровня комфорта между инстилляциями [9].

Гиалуроновая кислота, применяемая у пациентов основной группы, имеет высокую молекулярную массу, в сравнении с подобными препаратами, содержащими гиалуроновую кислоту средней и низкой молекулярной массы. Непрерывность формирования слезной пленки прямо пропорциональна величине молекулярной массы молекул гиалуроната натрия, которые используются в качестве инстилляций [9]. Также ряд авторов отмечают, что 0,35–0,4 % гиалуроновая кислота способна образовывать на поверхности глаза длительное увлажняющее покрытие за счет оптимального сочетания свойств вязкости и эластичности именно в такой концентрации [11–13].

Также значимая разница в удобстве использования капель отмечалась и по четвертому вопросу. В 1-й группе набрано 4,7 балла, а в контрольной – 3,1 ($p = 0,004$).

Выводы

Таким образом, инстилляцией бесконсервантных капель, содержащих гиалуронат натрия 0,4 % (в удобном для использования флаконе, оснащенный инновационным многоцветным офтальмологическим дозатором нажимного типа (OSD)), в лечении синдрома сухого глаза у пациентов с синдромом Шегрена достаточно эффективны (особенно в условиях кондиционированного/отапливаемого помещения).

Конфликт интересов – отсутствует.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Vasilyev VI. [Clinical picture, diagnosis and differential diagnosis of Sjogren's disease]. RMJ. 2008;16(10):638-48. Russian.
2. Polunin GS, Kurenkov VV, Safonova TN, Polunina EG. [New clinical classification of dry eye syndrome]. Refractive surgery and ophthalmology. 2003;3(3):53-6. Russian.
3. Mirzakulova UR, Urazalin ZhB, Ibragimova RS, Aktasov NB, Ospanov MZh. [Diagnosis of Sjogren's syndrome]. Vestnik KazNMU. 2014;5:225-7. Russian.
4. Maychuk YuF, Yani EV. [Choice of pharmacotherapy for various clinical forms of dry eye disease]. Ophthalmology in Russia. 2012;9(4):58-64. Russian. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2012-4-58-64>
5. Vasilyev VI, Probatova NA, Varlamova YY, Tupitsyn NN, Simonova MV, Safonova TN, et al. [Prognostic implications of mixed monoclonal cryoglobulinemia in Sjogren's disease]. Terapevticheskii arkhiv. 2004;79(8):61-7. Russian.
6. Fox R, Stern M, Michelson P. Update in Sjögren syndrome. Current opinion in rheumatology. 2000;12(5):391-8. <https://doi.org/10.1097/00002281-200009000-00007>
7. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. JAMA. 2010;304(4):452-60. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1014>
8. Yamamura T et al., inventor; PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP), assignee. [A thermosensitive gelling artificial tear]. Russian patent RU 2710366. 2019.
9. Egorov AE, Eliseeva TO. [Hyaluronic acid as a component of tear substitutes]. RMJ. Clinical ophthalmology. 2016;4:224-6. Russian.
10. Egorov EA, Romanova TB. [Influence of the components of tear substitutes on efficacy and tolerance of the treatment in patients with dry eyes syndrome]. RMJ. Clinical ophthalmology. 2016;3:151-4. Russian.

11. Hamano T, Horimoto K, Lee M, Komemushi S. Sodium hyaluronate eyedrops enhance tear film stability. *Jap. J. Ophthalmol.* 1996;40(1):62-5.
 12. Bron A. Duke-Elder Lecture. Prospects for the dry eye. *Trans Ophthalmol Soc.* 1985; 104:801-26.
 13. Tiffany JM. Viscoelastic properties of human tears and polymer solutions. *Adv. Exp. Med. Bio.* 1994;350:267-70. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-2417-5_45
-

Стаття надійшла в редакцію 18.08.2020 р.

Рецензія на статтю надійшла в редакцію 01.09.2020 р.