

DOI 10.31718/2077-1096.20.2.19

УДК 617.7-002.615.008

Воскресенська Л.К., Ряднова В.В., Максимук О.Ю.,
Стебловська І.С., Воскресенська А.В.

ЛІКУВАННЯ ДЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗМІН ЕПІТЕЛІЮ ОЧНОЇ ПОВЕРХНІ ПРИ СИНДРОМІ «СУХОГО ОКА»

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

За даними останніх досліджень, розповсюдженість синдрому «сухого ока» складає 14 %, у пацієнтів у віці до 50 років та 65-75% у пацієнтів старше 50 років. Факторами ризику розвитку синдрому «сухого ока» вважається старіння, стрес, дія частих інстиляцій очних препаратів, вплив променевої енергії, цукровий діабет. Тому, метою даного дослідження є вивчення можливості застосування препарату антиоксидантної дії – «Деларгін» у комплексній терапії синдрому «сухого ока». В умовах кафедри офтальмології було обстежено 50 пацієнтів (100 очей) у віці 30-70 років. Всі пацієнти були розділені на 3 групи в залежності від терапії синдрому «сухого ока». 1 група включала 10 хворих (20 очей), їм призначено лікування у вигляді інстиляцій крапель – оксіал. 2 група – 10 хворих (20 очей) - призначена базисна терапія - інстиляції розчину натрієвої солі гіалуронової кислоти 0,0015 г/мл. 3 група - 20 хворих (40 очей) отримували інстиляції деларгіну та гіалуронової кислоти. Контроль ефективності лікування проводили за допомогою наступних методів: для оцінки базальної сльозопродукції проводили пробу Ширмера 1 за допомогою діагностичних смуг «Офталік-тест» (Індія). Пробу Норна проводили для контролю стабільності сльозної плівки. Флюоресцентний тест (фарбування рогівки 1% розчином флюоресцеїна натрія) для виявлення дефектів рогівки. Лірков тест – для оцінки ступеня утворення складки бульбарної кон'юнктиви відносно реберного краю нижньої повіки. В результаті проведеного лікування у пацієнтів 1-ї групи, які приймали препарат Оксіал, в деякій мірі підвищився показник тесту Норна з $6,8 \pm 0,1$ с до $7,5 \pm 0,1$ с, у пацієнтів 2-ї групи після лікування він відповідав $8,5 \pm 0,2$ с. В 3-ї групі тест Норна відповідав $11,2 \pm 0,2$ с. ($p < 0,05$). Частота миготливих рухів значно знизилась і наближалася до величини норми. Показано, що лікування пацієнтів з синдромом «сухого ока», що включає в себе препарат антиоксидантної дії деларгін, в значній мірі прискорює та сприяє нормалізації показників, що характеризують цей процес.

Ключові слова: синдром «сухого ока», деларгін, антиоксиданти, гіалуронова кислота, слізна плівка.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом ініціативної НДР «Клініко-морфологічні зміни структури ока при дегенеративних захворюваннях органу зору», № 0114u001456

Вступ

На сьогоднішній день синдром «сухого ока» (ССО) є актуальною проблемою через зростання його розповсюдженості, що здебільшого пов'язане з погіршенням екологічної ситуації. ССО спостерігається майже у кожного третього пацієнта, який звертається до офтальмолога. За даними останніх досліджень, розповсюдженість ССО складає 14 %, у пацієнтів у віці до 50 років та 65-75% у пацієнтів старше 50 років [1, 2].

Факторами ризику розвитку ССО вважається старіння, стрес, дія частих інстиляцій очних препаратів, вплив променевої енергії, діабет [12, 13, 14]

Спочатку передбачалося, що ССО розвивається внаслідок зменшення об'єму слізної залози. Подальші дослідження показали, що ССО є мультифакторіальною хворобою, яка характеризується змінами кількісних і якісних показників слізної плівки, які обумовлюють ушкодження епітелію рогівки та кон'юнктиви.

Одним з факторів в патогенезі ССО разом з дефіцитом слізної рідини може бути виявлений гіперосмотичний стрес, який призводить до виникнення запального процесу в епітелії рогівки та кон'юнктиви. Запальний процес, який розвивається супроводжується посиленням апоптозом епітеліальних клітин глазової поверхні, в тому числі бокалоподібних клітин. [1, 2, 3, 7, 5].

Це призводить до зниження продукції цими

клітинами водорозчинних муцинів, що додатково знижує стабільність слізної плівки [1]. Важливим фактором активізації запального процесу, який розвинувся на фоні гіперосмолярності прерогівкової слізної плівки, є оксидативний стрес [6].

Встановлено, що більшість процесів, які впливають на організм (стрес, старіння, інсоляція, забруднення оточуючого середовища) призводить до активації вільнорадикального окислення, в тому числі перекисному окисленню ліпідів та зниженню активності антиоксидантної системи,

Доведена роль оксидативного стресу у розвитку запальних захворювань рогівки, кон'юнктиви, та ССО [7,8,9]. Однією з причин виникнення оксидативного стресу у хворих з ССО є зниження активності антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, каталази), що в свою чергу призводить до активізації процесу ССО [10, 11].

Дані дослідження вказують на те, що в лікуванні ССО доцільним є призначення препаратів, які містять антиоксиданти, метаболічна терапія [15, 16].

Мета дослідження

Метою даного дослідження є вивчення можливості застосування препарату антиоксидантної дії – «Деларгін» у комплексній терапії ССО.

Об'єкт і методи дослідження
В умовах кафедри офтальмології УМСА було

обстежено 50 пацієнтів (100 очей) у віці 30-70 років (таблиця 1).

Таблиця 1
Розподіл хворих за статтю, віком та станом тяжкості ССО, %

Вік рр.	Всього очей	Ступінь тяжкості перебігу ССО		
		Легкий	Середній	Важкий
30-40	20	10	10	-
41-50	30	10	15	5
51-60	25	5	10	10
61-70	25	10	10	5
Всього	100	35	45	20

Згідно загальноприйнятої класифікації виділяють чотири ступеня тяжкості ССО: легка, середня, тяжка та надтяжка. Легкий ступінь тяжкості - суб'єктивна та об'єктивна мікросимптоматика на фоні рефлекторної сльозотечі. Середній ступінь тяжкості - суб'єктивна та об'єктивна симптоматика але без сльозотечі. Тяжкий та надтяжкий ступінь – з мікроознаками ксерозу [15].

До об'єктивних ознак ССО відносять збільшення висоти слізних менісків, наявність паралельної краю повіки складки бульбарної кон'юнктиви (тест LIPCOF), наявність включень в слизовій плівці (СП) та змін з боку епітелію рогівки запально-дегенеративного характеру.

Всі пацієнти були розділені на 3 групи в залежності від терапії ССО (таблиця 1). 1 група включала 10 хворих (20 очей), їм призначено лікування у вигляді інстиляцій крапель – Оксіал. 2 група – 10 хворих (20 очей) - призначена базисна терапія - інстиляції розчину натрієвої солі гіалуронової кислоти 0,0015 г/мл. 3 група - 20 хворих (40 очей) отримували інстиляції деларгіну та гіалуронової кислоти.

Контроль ефективності лікування проводили за допомогою наступних методів: для оцінки базальної сльозопродукції проводили пробу Ширмера 1 за допомогою діагностичних смуг «Офтальмік-тест» (Індія). Пробу Норна проводили для контролю стабільності сльозної плівки. Проводили біомікроскопію для оцінки стану кон'юнктиви. Флюоресцентний тест (фарбування рогівки 1%

розчином флюоресцеїна натрія) для виявлення дефектів рогівки.

LipkoF тест – для оцінки ступеня утворення складки бульбарної кон'юнктиви відносно ребреного краю нижньої повіки.

Результати та їх обговорення

Перед призначенням лікування (таблиця 2), у хворих збирали анамнез. У здорових добровольців (10 осіб) суб'єктивні і об'єктивні ознаки ССО були відсутні, функціональні проби сльозопродукції відповідали показникам вікової норми. Дослідження хворих 1-ї групи до призначення лікування: виявили збільшення частоти миготливих рухів до $19,0 \pm 0,1$ (група здорових людей $8,0 \pm 0,2$ ($p < 0,05$)). В 2-й групі $18,0 \pm 0,5$; в 3-й групі $20,0 \pm 0,3$ ($p < 0,05$). Тест Норна до лікування у хворих 1-ї групи показав зниження стабільності прерогівкової сльозної плівки до $6,8 \pm 0,1$ с, у хворих 2-ї групи $6,5 \pm 0,3$ с, у хворих 3-ї групи $5,6 \pm 0,1$ ($p < 0,01$). В групі здорових людей цей показник відповідав $12,7 \pm 0,2$ с ($p < 0,05$). Величина сумарної сльозопродукції (тест Ширмера - 1) в групі здорових людей не відрізнявся від показників вікової норми і відповідав $15,0 \pm 0,2$ мм, у хворих 1-ї групи до лікування цей показник знижувався і відповідав $8,7 \pm 0,3$ мм, в 2-й групі $7,3 \pm 0,1$ мм, в 3-й групі відповідно $8,5 \pm 0,1$ мм ($p < 0,05$). Аналіз динаміки скарг пацієнтів до і після лікування наведено в Таблиці 3.

Таблиця 2
Схема лікування хворих з синдромом сухого ока

Група	Назва препарату	Доза
1 група (контрольна)	Оксиал	По 1 краплі 3 рази в день
2 група	Краплі Натрієвої солі гіалуронової кислоти (0,0015 г/мл)	По 1 краплі 3 рази в день
3 група	Краплі Натрієвої солі гіалуронової кислоти Краплі Деларгін (1000 мг/мл)	По 1 краплі 3 рази в день По 1 краплі 3 рази в день

Таблиця 3
Аналіз динаміки скарг пацієнтів в залежності від застосовуваного лікування

Скарги	Терміни	1 група			2 група			3 група		
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Періодичне затуманення, %	До лікування	16	16	16	16	13,3	13,3	13,3	13,3	
	Після лікування	0	0	0	0	0	0	0	0	
Відчуття сухості, %	До лікування	18,3	18,3	18,3	13,3	13,3	10,5	10,5	10,5	
	Після лікування	8,3	8,3	8,3	5,3	5,3	0	0	0	
Відчуття стороннього тіла, %	До лікування	13,3	13,3	13,3	9,3	9,3	5,3	5,3	5,3	
	Після лікування	2,8	2,8	2,8	1,7	1,7	1,1	1,1	1,1	

В результаті проведеного лікування у пацієнтів 1-ї групи, які приймали препарат Оксіал, в деякій мірі підвищився показник тесту Норна з $6,8 \pm 0,1$ с до $7,5 \pm 0,1$ с, у пацієнтів 2-ї групи після

лікування він відповідав $8,5 \pm 0,2$ с. В 3-й групі тест Норна відповідав $11,2 \pm 0,2$ с ($p < 0,05$). Частота миготливих рухів значно знизилась і наближалася до величини норми (1 група $14,0 \pm$

0,3; в 2-й групі $13,0 \pm 0,1$; в 3-й групі $10,0 \pm 0,2$). Величина сумарної сльозопродукції після лікування у хворих першої групи відповідала $10,5 \pm 0,2$; у другій групі $11,2 \pm 0,1$; в третій групі $12,5 \pm 0,1$ ($p < 0,05$).

Отримані нами дані показали, що застосування у хворих з ССО комплексного лікування, що включало препарат антиоксидантної дії - деларгін (3 група) в значній мірі позитивно впливає на показники сльозопродукції, стабільність сльозної плівки. При цьому зменшуються відчуття "стороннього тіла", зменшилась світлобоязнь, відчуття сухості в оці (таблиця 3). В працях Denq R., з співавт. (2015) переконливо доведено, що будь-яке пошкодження тканин різноманітними факторами (стрес, інфрачервоне опромінення і інші, супроводжуються активацією вільнорадикального окислення і ослабленням антиоксидантної системи, також переконливо довело роль оксидативного стресу в цих процесах [16].

Застосування препаратів антиоксидантної дії у хворих з ССО є перспективним напрямком в стабілізації змін, що виникають при цьому, так вже доведено, що синдром "сухого ока" являє собою багатофакторний процес. Дане визначення було дано на DEWS (Міжнародний семінар по ССО, 2007).

Висновки

1. Застосування деларгину позитивно впливає на процеси, які перебігають у пацієнтів з синдромом «сухого ока».

2. Порівняльний аналіз показників, які характеризують перебіг синдрому ССО показав, що застосування в лікуванні препарату антиоксидантної дії деларгину в комплексі з гіалуроновою кислотою дає більш виражений лікувальний ефект.

Перспективи подальших досліджень

Наступною метою є продовження терміну дослідження за даними групами пацієнтів та вивчення дії про ефективність їх застосування у хворих з синдромом «сухого ока».

Література

1. Brzheskiy VV. Sindrom "suhogo glaza" u lyudej molodogo vozrasta : nereshennaya problema sovremennosti [Dry eye syndrome in young people: unsolved problem of the modern time]. *Sovremennaja optometrija*. 2007; 2(2):38-43. (Russian).
2. Brzheskiy VV, Somov EE. Rogovichno-kon'yunktival'nyj kseroz [Corneal and conjunctival xerosis]. *SPb*. 2003:119. (Russian).
3. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK. TROS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf*. 2017; 15(3):438-510.
4. Brzheskiy VV. "Glaznaya poverhnost" i drugie terminy ["Ocular surface" and others terms]. *Vestnik oftalmologii*. 2014; 130(6):108-109. (Russian).
5. Brzheskiy VV, Egorova G.B. Sindrom "suhogo glaza" i zabolevaniya glaznoj poverhnosti: klinika, diagnostika, lechenie [Sindrom "suhogo glaza" i zabolevaniya glaznoj poverhnosti: klinika, diagnostika, lechenie]. *GEOTAR-Media*. 2016. 354p. (Russian)
6. LI DQ, Chen Z, Song XJ. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45(12):4302-11.
7. Kalinina NM, Popov VY. Rol' citokinov slезnoj zhidkosti v razvitii sindroma "suhogo glaza" [The role of lacrimal fluid cytokines in the development of dry eye disease]. *Citokiny i vospalenie*. 2015; 14(1): 11-5. (Russian).
8. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression. MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res*. 2006; 83(3):526-35.
9. Brzheskiy VV, Kalinina IV. Rol' oksidativnogo stressa v patogeneze sindroma "suhogo glaza" i vozmozhnosti ego korrэkcii [The role of oxidative stress in the pathogenesis of dry eye syndrome and the possibility of its correction]. *Citokiny i vospalenie*. 2016; 6(106): 9-15. (Russian).
10. Behndig A, Karlsson K, Johansson B. Superoxide dismutase i soenzymes in normal and disease human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42(10): 2293-6.
11. Wakamatsu TH. Evaluation of lipid oxidative stress status and inflammation in atopic ocular surface disease. *Mol Vis*. 2010; 16: 2465-75.
12. Bezkorovayna IM, Ryadnova VV. Porivnyal'na charakteristika kristalografichnih zmin sl'ozu u pacientiv z diabetichnoyu retinopatiyu pri vikoristanni sl'ozozamirnih preparativ riznogo skladu [Comparative characteristics of crystallographic changes of tears in patients with diabetic retinopathy when using tear replacement drugs of different composition]. *Visnyk problem biologii i meduzunu*. 2016; 2(132):11-7. (Ukrainian).
13. Voskresenska L.K., Bezkorovayna I.M. Primenenie emul'sii Kationorm v kompleksnom lechenii travmaticheskikh erozij rogovicy [The use of Cationorm emulsion in the complex treatment of traumatic corneal erosion]. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2015; 1(24):94-9. (Russian).
14. Voskresenska LK, Bezkorovayna IM. Effektivnost' polipeptidnyh preparatov v kompleksnoj terapii travmaticheskikh povrezhdenij rogovicy [The effectiveness of polypeptide drugs in the treatment of traumatic injuries of the cornea]. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 2014; 3(112):84-7. (Russian).
15. Nagorsky PG. PРофилактика i lechenie sindroma suhogo glaza u pol'zovatelej kontaktnykh linz [Prevention and treatment of dry eye syndrome in contact lens users]. *New in ophthalmology*. 2012; 3:46-9.
16. Deng R, Hua X. Oxidative stress markers induced by hyperosmolarity in primary human corneal epithelial cells. *Plus one*. 2015; 10(5):1-6.

Реферат

ЛЕЧЕНИЕ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭПИТЕЛИЯ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ ПРИ СИНДРОМЕ «СУХОГО ГЛАЗА»

Воскресенская Л.К., Ряднова В.В., Максимук О.Ю., Стебловская И.С., Воскресенская А.В.

Ключевые слова: синдром «сухого глаза», деларгин, антиоксиданты, гиалуроновая кислота, слезная пленка.

По данным последних исследований, распространенность синдрома «сухого глаза» составляет 14%, у пациентов в возрасте до 50 лет и 65-75% у пациентов старше 50 лет. Факторами риска развития синдрома «сухого глаза» считается старение, стресс, действие частых инстилляций глазных препаратов, влияние лучистой энергии, сахарный диабет. Поэтому, целью данного исследования является изучение возможности применения препарата антиоксидантного действия - «Деларгин» в комплексной терапии синдрома «сухого глаза». В условиях кафедры офтальмологии было обследовано 50 пациентов (100 глаз) в возрасте 30-70 лет. Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от терапии синдрома «сухого глаза». 1 группа включала 10 больных (20 глаз), им назначено лечение в виде инстилляций капель - Оксиал. 2 группа - 10 больных (20 глаз) - проведена базисная терапия - инстилляцией раствора натриевой соли гиалуроновой кислоты $0,0015$ г / мл. 3 группа - 20 больных (40 глаз) получали инстилляцию деларгину и гиалуроновой кислоты. Контроль эффективности лечения проводили с помощью следующих методов: для оценки базальной слезопродукции проводили пробу Ширмера 1 с помощью диагностических полос «Офталик-тест» (Индия). Пробу Норна проводили для

контроля стабильности слезной пленки. Флюоресцентный тест (окраска роговицы 1% раствором флюоресцеина натрия) для выявления дефектов роговицы. Lipkof тест - для оценки степени образования складки бульбарной конъюнктивы относительно реберного края нижнего века. В результате проведенного лечения у пациентов 1-й группы, принимавших препарат Оксисал, в некоторой степени повысился показатель теста Норна с $6,8 \pm 0,1$ с до $7,5 \pm 0,1$ с, у пациентов 2-й группы после лечения он отвечал $8,5 \pm 0,2$ с. В 3-й группе тест Норна - $11,2 \pm 0,2$ с. ($P < 0,05$). Частота мигающих движений значительно снизилась и приближалась к величине нормы. Показано, что у пациентов с синдромом «сухого глаза», включающий в себя препарат антиоксидантного действия деларгин, который в значительной степени ускоряет и способствует нормализации показателей, характеризующих этот процесс.

Summary

TREATMENT OF DEGENERATIVE CHANGES IN THE EPITHELIUM OF THE OCULAR SURFACE WITH "DRY EYE" SYNDROME

Voskresenskaya L.K., Ryadnova V.V., Maksimuk O.Yu., Steblovska I.S., Voskresenskaya A.V.

Key words: dry eye syndrome, delargin, antioxidants, hyaluronic acid, tear membrane.

According to recent studies, the prevalence of dry eye syndrome makes up 14% of cases in patients under the age of 50 years and 65-75% in patients over 50 years of age. Risk factors for the development of dry eye syndrome include aging, stress, side effect of frequent instillations of eye preparations, exposure to radiant energy, and diabetes mellitus. Therefore, the purpose of this study is to investigate the possibility of using "Delargin", an antioxidant medicine, in the treatment of dry eye syndrome. 50 patients (100 eyes) aged 30-70 years were examined at the Department of Ophthalmology and then divided into three groups depending on the treatment used. Group 1 included 10 patients (20 eyes), who were prescribed to instil Oksial eye drops. Group 2 included 10 patients (20 eyes), who received basic therapy by instilling a solution of sodium salt of hyaluronic acid 0.0015 g / ml. Group 3 involved 20 patients (40 eyes), who instilled Delargin and hyaluronic acid. Monitoring the effectiveness of the treatment was carried out using the following methods: to assess basal tear production, a Schirmer 1 test was performed using the Ophthalmic Test diagnostic bands (India); a Norn test was performed to control the stability of the tear membrane. Fluorescence test (staining of the cornea with 1% sodium fluorescein solution) was applied to detect corneal defects; Lipkof test was used to assess the degree of lid-parallel fold formation of the bulbar conjunctiva relative to the costal margin of the lower eyelid. As a result of the treatment, the patients of the Group 1 demonstrated that the Norn test scores increased to some extent from 6.8 ± 0.1 s up to 7.5 ± 0.1 s; in the patients of the Group 2 following the treatment, it was 8.5 ± 0.2 s and in the Group 3, the Norn test values were 11.2 ± 0.2 s ($P < 0.05$). The frequency of blinking movements decreased significantly and approached the normal. It has been found out that the therapy of dry eye syndrome that includes the antioxidant Delargin, can significantly promotes normalizing of parameters typical for this process.