

Г. И. Дрожжина, Л. Ф. Тройченко

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

– г. Одесса, Украина

УДК 617.713-003-08:617.764-008.811.4

## ПРИМЕНЕНИЕ НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА «СУХОГО» ГЛАЗА

Синдром «сухого» глаза (ССГ) является полиэтиологическим заболеванием. Изучение патогенеза ССГ и ультраструктуры слезной пленки показало необходимость создания препаратов, способных не только дифференцированно замещать определенный слой слезной пленки, но и способствовать регенерации дефектов роговицы и купированию воспалительных симптомов. В связи с этим было изучено влияние гипотонического, стерильного раствора «Теалоз Дуо», с нейтральным рН, содержащего 3% трегалозу и 0.15% гиалуроновую кислоту на клиническую симптоматику синдрома «сухого» глаза на 44 глазах. У 8 больных при сочетании ССГ с неинфекционным блефаритом дополнительно применялись салфетки «Блефаклин» фирмы Thea Pharma GmbH для гигиены и лечения воспаления краев век.

Применение «Теалоз Дуо» 5 раз в сутки в течение 30 дней достоверно увеличивает величину суммарной слезопродукции, делая стабильность слезной пленки и уменьшает показатели индекса заболеваемости поверхности глаза, что сопровождается достижением эпителизации поверхности роговицы в 90,1% случаев. Лечение ССГ, сопровождающееся неинфекционным блефаритом, проходит более успешно с применением наряду с глазными каплями «Теалоз Дуо» салфеток «Блефаклин».

**Ключевые слова:** синдром «сухого» глаза, блефарит неинфекционный, трегалоза, гиалуроновая кислота, Теалоз Дуо, блефаклин.

Синдром «сухого» глаза (ССГ) является полиэтиологическим заболеванием, частота обнаружения которого за последние 30 лет возросла в 4,5 раза. Это заболевание встречается у 9–18% взрослого населения развитых стран мира и более чем в 67% случаев у лиц старше 50 лет. [1, 3, 14].

В связи с этим изучению этиологии и патогенеза ССГ, а также разработке препаратов способных оказывать лечебный эффект на все звенья патогенеза ССГ – увлажнение поверхности глаза от высыхания, противовоспалительные и регенераторные свойства, снижение осмолярности слезной жидкости (СЖ) посвящены многочисленные исследования [1–9]. Известно, что в формировании различных компонентов слезной пленки (СП) участвуют различные структуры, находящиеся на поверхности глаза. В связи с этим состояние тканей поверхности глаза – конъюнктивы, роговицы, основной и добавочных слезных желез, мейбомиевых желез, полноценная иннервация этих структур и др. имеют существенное значение в формировании качественной СП и ее распределении на поверхности глаза [2, 4, 14]. Недостаточное количество слезы, или изменение ее качественного состава может являться одной из причин заболевания поверхности глаза. Это проявляется подсыханием тканей конъюнктивы и роговицы, появлению субъективной симптоматики и нарушением качества зрения. Сухой эпителий роговицы подвергается трению, что приводит к образованию дефектов эпителия (от эпи-

телиопатии до эрозий и язв), гиперемии и сопровождается развитием воспалительной реакции [13].

На первых этапах разработки препаратов для лечения ССГ в основном уделяли внимание поиску средств для увлажнения поверхности глаза с возмещением дефицита водного слоя СП. При дальнейшем изучении патогенеза ССГ и развитии современных технологий изучения ультраструктуры слезной пленки возникла необходимость создания препаратов, способных не только дифференцированно замещать определенный слой слезной пленки, но и способствовать регенерации дефектов роговицы и купированию воспалительных симптомов [11].

Последние исследования показали, что природный дисахарид «трегалоза» обладает протекторными свойствами в отношении различных типов клеток и способствует регенерации эпителия. Природный дисахарид представлен 2-мя молекулами глюкозы, крепко связанных друг с другом и содержится во многих прокариотических и эукариотических организмах. Данный дисахарид является «сигнальной молекулой» клеточной защиты при неблагоприятных внешних воздействиях (обезвоживании с высушиванием, экстремальных температурах, окислении). [7]. Трегалоза синтезируется множеством живых организмов – бактериями, дрожжами, грибами, насекомыми (напр. Трехала), нематодами, растениями (напр. *Selaginella Lepidophylla* – иерихонская роза). В настоящее время природный дисахарид «трегалоза»

используется в косметике, пищевых добавках, химии, биологии, фармацевтике, в медицине для сохранения трансплантатов. Основными характеристиками трегалозы являются ее способность к ангидробиозу и повышением устойчивости клеток к осмотическому стрессу при высушивании, стабилизация протеинов клеточных мембран, защита фосфолипидов мембран с сохранением клеточного метаболизма. Данный дисахарид обладает сильным регенеративным свойством с восстановлением целостности поверхности глаза. Проведенные эксперименты по изучению влияния различных препаратов для лечения «сухого» глаза на клеточную культуру роговичного эпителия показали, что препараты, в состав которых входит трегалоза, показывают наибольшую эффективность в предотвращении гибели клеток и сохранении функции клеточной мембраны при высушивании клеток [10].

Французской фармацевтической компанией «Laboratoires Thea» разработаны глазные капли – медицинский препарат IIb «Thealoz Duo®».

«Теалоз Дуо» является гипотоничным, стерильным офтальмологическим раствором, с нейтральным рН, содержащий 3% трегалозу и 0.15% гиалуроновую кислоту. Препарат обладает двойным действием: гиалуроновая кислота обеспечивает длительный и высокий уровень увлажнения поверхности роговицы с равномерным распределением капель по глазной поверхности, а трегалоза обеспечивает ее защитные и регенераторные свойства. Препарат «Теалоз Дуо» является гипотоничным раствором с осмолярностью 200mOsm/L, что помогает нормализовать гиперосмолярность слезы при ССГ. Препарат не содержит консерванты, благодаря чему отсутствует их токсическое действие на клетки поверхности глаза. «Теалоз Дуо» находится в мультидозовом АБАК® флаконе который можно использовать в открытом состоянии более 3 месяцев; не содержит фосфатов, благодаря чему отсутствует риск отложения кальцификатов на роговице; имеет нейтральную рН, что соответствует рН слезы и обеспечивает хорошую переносимость капель. Препарат «Теалоз Дуо» показан пациентам с различной тяжестью ССГ, включая тех, кто часто меняет капли и не удовлетворен уже используемым препаратом; пациентам после рефракционных и кератопластических хирургических вмешательств, катарактальной хирургии, при ношении контактных линз, применении других необходимых препаратов с консервантами.

**Цель исследования** – изучение особенностей применения глазных капель «Теалоз Дуо», оценка их переносимости и влияние на клиническую симптоматику синдрома «сухого» глаза.

**Материалы и методы.** В исследовании препарата приняли участие 22 пациента (44 глаза) с ССГ разной степени тяжести. Среди обследованных пациентов было 10 (45,5%) мужчин и 12 (54,5%) женщин в

возрасте от 34 до 70 лет (median 50,0). У 5 (22,7%) пациентов диагностирован ССГ средней степени, у 9 (40,9%) пациентов ССГ был тяжелой степени и у 8 (36,4%) – ССГ сочетался с неинфекционным блефаритом. У 4-х пациентов (18,2%) ССГ был диагностирован впервые; 18 пациентов имели опыт применения других слезозаменителей на протяжении от 1-го до 5 лет. В основном 1–2 года (в 59,1% случаев). Несмотря на проводимое ранее лечение препаратами как с низкой вязкостью, так и гелеобразных, у пациентов сохранялись ощущения дискомфорта.

Все пациенты применяли препарат «Теалоз Дуо» в течение 1 месяца без комбинации с другими слезозаменителями. Режим инстилляций составлял 2 капли 5 раз в сутки. Дополнительно пациенты получали инстилляцию антисептиков: 2% раствора борной кислоты или окомистина 4 раза в сутки. У 8 пациентов с блефаритом и ССГ к лечению были добавлены салфетки «Блефаклин» фирмы Thea Pharma GmbH для полной и тщательной очистки век. Блефаклин не только очищает кожу, но и увлажняет внешние слои эпидермиса благодаря оригинальному составу – гиалуроновой кислоте (естественный компонент, увлажняющий кожу), каприлоила глицина и экстракта корня Ириса флорентийского (которые вместе регулируют выработку секрета слезных желез), а также экстракта Центеля азиатского (тонизирующее средство).

В группу исследования включены пациенты с высокой остротой зрения  $M=0.91\pm 0,14$  (SD) от 0,5 до 1,0 и отсутствием сопутствующих заболеваний глубже лежащих отделов глаза.

Всем пациентам выполняли офтальмологическое обследование, которое включало: биомикроскопию переднего отдела глаза, флуоресцеиновый тест, определение чувствительности роговицы, определение величины суммарной слезопродукции (тест Ширмера I), определение стабильности слезной пленки – время разрыва СП (проба Норна), оценка индекса заболеваемости поверхности глаза (OSDI), офтальмоскопию глазного дна, определение остроты зрения с максимальной коррекцией, микробиологическое исследование содержимого конъюнктивальной полости.

Для оценки индекса заболеваемости поверхности глаза все больные были проанкетированы с помощью стандартного опросника [7]. Индекс оценивали по шкале от 0 до 100 баллов, где более высокие баллы соответствовали более тяжелой степени ССГ. Границей между средней степенью тяжести и тяжелым ССГ было принято 50 баллов.

Контрольный осмотр пациентов выполняли на 14 и 30 сутки применения препарата. Так как на 14 сутки у пациентов не получено достоверной разницы в изменении исследуемых параметров, а только зарегистрировано субъективное улучшение состояния глаз, то мы приводим данные после 1 мес. исследования.

Статистический анализ проводили с помощью пакета Statistica 9.0. Для анализа статистической значимости различий показателей тяжести ССГ до и после лечения использовали непараметрический критерий Уилкоксона для связанных выборок. Для анализа бинарных признаков до и после лечения использовали непараметрический критерий Мак-Немара. Для демонстрации различий на графиках представлены медианы и квартили, а также минимальные и максимальные значения.

**Результаты и их обсуждение.** Субъективные жалобы на ощущение сухости глаз с периодическим чувством инородного тела в глазу наблюдались у 20 пациентов (91%). Проведенная биомикроскопия краевек показала, что у 8 пациентов (36,4%) было выявлено утолщение нижнего края век с гиперемией и наличие пенистого отделяемого вещества у края век.

Гиперемия конъюнктивы отсутствовала у 8 пациентов (36,4%), у 13 пациентов (59,1%) была умеренно выражена, и у 1-го пациента наблюдалась интенсивная гиперемия. В зависимости от тяжести процесса у пациентов со средней степенью тяжести гиперемия конъюнктивы не наблюдалась, у пациентов с тяжелой степенью ССГ в 77,8% случаев наблюдалась умеренная гиперемия всей конъюнктивы. При сочетании ССГ и блефарита у всех пациентов наблюдалась выраженная гиперемия конъюнктивы, за исключением одного пациента. В результате лечения через 1 мес. явления гиперемии конъюнктивы купированы полностью у 14 пациентов (64%), а у остальных пациентов этот симптом стал менее выраженным.

При выполнении микробиологического исследования роста флоры в содержимом конъюнктивальной полости у 18 пациентов (81,8%) не выявлено, а у 4 (18,2%) выявлен рост эпидермального стафилококка в концентрации <10.

Флюоресцеиновый тест был положительным у 15 обследованных пациентов (68,2%): точечная эпите-

лиопатия наблюдалась у 6 (27,2%) пациентов, а в 9 случаях (40,9%) зарегистрирован нитчатый кератит.

На 30-е сутки наблюдения у всех пациентов достигнута эпителизация дефектов роговицы в результате проведенного лечения. Соответственно у 20 пациентов (90,1%) роговица флюоресцеином не окрашивалась, а у 2-х пациентов отмечалось точечное прокрашивание поверхности роговицы в нижней трети поверхности роговицы. Явления нитчатого кератита купированы у 7 из 9 пациентов, а у 2-х они существенно уменьшились.

Суммарная слезопродукция по показателям пробы Ширмера составила до начала исследования от 3,0 до 8,0 мм ( $5,1 \pm 1,4$  (SD) мм), а через 1 мес. после применения капель «Теалоз Дуо» достоверно увеличилась на 4,6 мм ( $p=0,000$ ) и составила ( $9,7 \pm 2,1$  (SD) мм) от 6,0 до 14,0 мм.

Изменение суммарной слезопродукции в результате лечения у каждого исследуемого пациента представлено на рис. 1.

Время разрыва слезной пленки (ВРСП) по показателю теста Норна до лечения составляло 4–8 сек. ( $5,9 \pm 1,4$  (SD)). После применения глазных капель «Теалоз Дуо» ВРСП составило 5–13 сек. ( $9,6 \pm 1,9$  (SD)) – увеличилось в среднем на 3,7 сек. ( $p=0,0000$ ). Динамика показателя ВРСП у каждого больного представлено на рис. 2.

Также показана зависимость изменения показателя ВРСП (его  $\Delta$ ) от степени тяжести исходного состояния ССГ у пациентов. Так у пациентов со средней степенью тяжести ВРСП стало больше на 4,8 сек. ( $\Delta$ ) ( $p=0,004$ ), у пациентов с тяжелой степенью тяжести – на 3,8 сек. ( $\Delta$ ) ( $p=0,042$ ) и у пациентов, у которых ССГ сочетался с блефаритом – на 3,0 сек. ( $p=0,003$ ).

При оценке индекса заболеваемости поверхности глаза OSDI (ИЗПГ) у обследованных больных количество набранных баллов составляло от 27,8 (умеренно выраженная степень тяжести) до 73 баллов (выраженная сте-

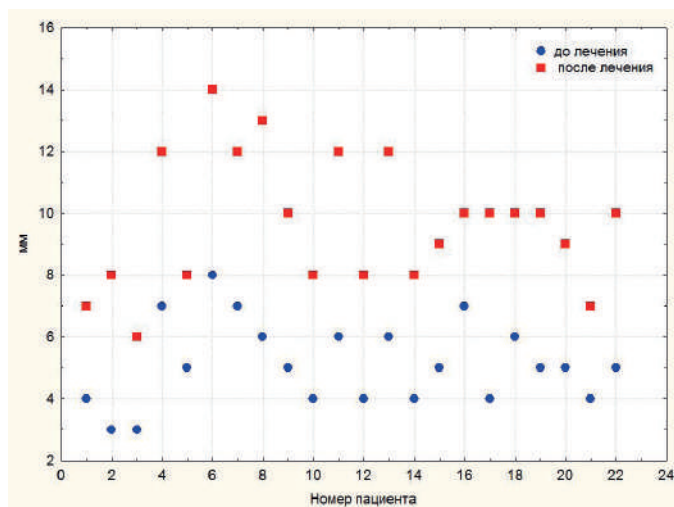


Рис. 1. Изменение показателя теста Ширмера до и после применения инстилляций «Теалоз Дуо»

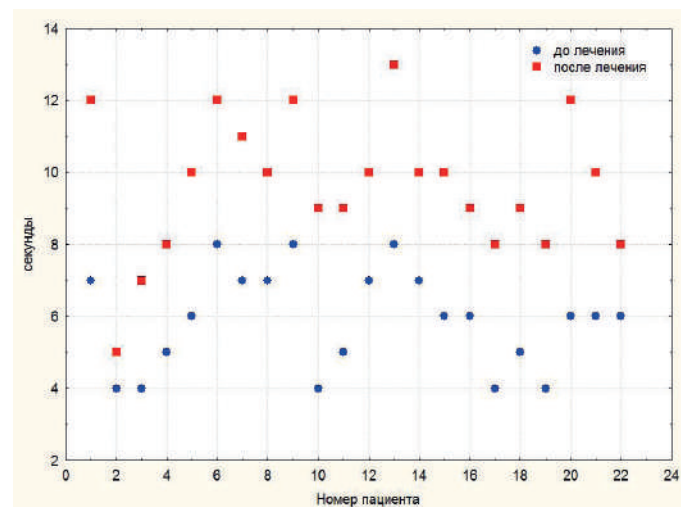


Рис. 2. Изменение показателя теста Норна до и после применения инстилляций «Теалоз Дуо»

пень тяжести), в среднем –  $53,9 \pm 13,1$  (SD) балла (рис. 3).

Как видно из рис. 3, наибольшее количество пациентов – 15 (68,2%) имели показатели теста OSDI выше 50, что соответствовало выраженной степени тяжести поражения роговицы при ССГ.

В результате применения глазных капель, содержащих 0,15% раствор гиалуроновой кислоты и трегалозу, у всех пациентов произошло достоверное уменьшение индекса заболеваемости поверхности глаза. Его значение составляло к концу срока наблюдения от 22,7 до 62,5 баллов, в среднем –  $45,0 \pm 11,2$  (SD) балла, т.е. снизилось на 8,84 балла ( $p=0,000$ ). Динамика изменения показателей ИЗПГ представлена на рис. 4 у каждого исследуемого больного.

В результате исследования не зарегистрировано каких-либо нежелательных или побочных явлений при применении глазных капель «Теалоз Дуо» и «Блефаклина». Субъективная переносимость препаратов была у всех пациентов хорошая.

### Выводы

1. Проведенные исследования показали, что глазные капли, содержащие 0,15% раствор гиалуроновой кислоты и трегалозу «Теалоз Дуо» обладают высоким профилем безопасности и хорошо переносятся пациентами.

2. Применение инстилляций «Теалоз Дуо» 5 раз в сутки в течение 30 суток достоверно увеличивает величину суммарной слезопродукции, стабильность слезной пленки и уменьшает показатели индекса заболеваемости поверхности глаза, что сопровождается достижением эпителизации поверхности роговицы в 90,1% случаев, купированием гиперемии в 64% случаев.

3. Лечение ССГ, сопровождающееся неинфекционным блефаритом проходит более успешно с применением наряду с глазными каплями «Теалоз Дуо» салфеток «Блефаклина» для гигиены и лечения воспаления краев век.

4. Полученные клинические результаты позволяют рекомендовать применение глазных капель «Теалоз Дуо» для лечения ССГ средней и тяжелой степени, а также салфеток «Блефаклина» для лечения ССГ в сочетании с блефаритом.

### Литература

1. Бржеский В. В. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение) / В. В. Бржеский, Е. Е. Сомов. – Санкт-Петербург: 2003. – 119 с.
2. Бржеский В. В. Современные возможности замещения муцинового слоя прероговичной слезной пленки. Обзор / В. В. Бржеский // Офтальмология. – 2011. – Т. 8, № 1. – С. 2–7.
3. Егоров Е. А. Клинические лекции по офтальмологии / Е. А. Егоров, С. Н. Басинский. – М.: ГЭОТАР, 2007. – 288 с.
4. Забегайло А. О. Современные представления о блефароконъюнктивальной форме синдрома «сухого» глаза. / А. О. Забегайло, Г. С. Полунин, Е. Г. Полупина, Е. А. Каспарова // Вестник офтальмологии. – 2007. – Т. 123, № 2. – С. 45–49.
5. Майчук Ю. Ф. Препарат нового патогенетического действия в терапии «сухого» глаза / Ю. Ф. Майчук, Е. В. Яни // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2011. – Т. 11, № 2. – С. 2–7.
6. Сомов Е. Е. Этиопатогенетические основы синдрома «сухого» глаза и принципы подхода к его лечению / Е. Е. Сомов // Юбилейная научно-практическая конференция, посвященная 75-летию основания первой в России кафедры детской офтальмологии, 1–16 окт. 2010 г.: материалы. – Санкт-Петербург, 2010. – С. 482–487.
7. Bischoff G. Lipidsubstitution bei kontaktlinsenassoziiertem Trocken Auge / G. Bischoff, R. Khairuddin // Aktuelle Kontaktologie. – Sept. 2011. – P.1–4.
8. Dougherty B. E. Rasch Analysis of the Ocular Surface Disease / B. E. Dougherty, J. J. Nichols, K. K.

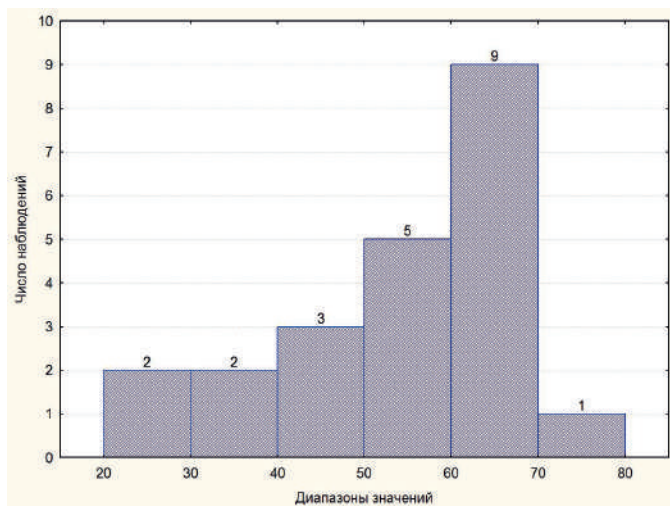


Рис. 3. Значение показателя теста OSDI до лечения

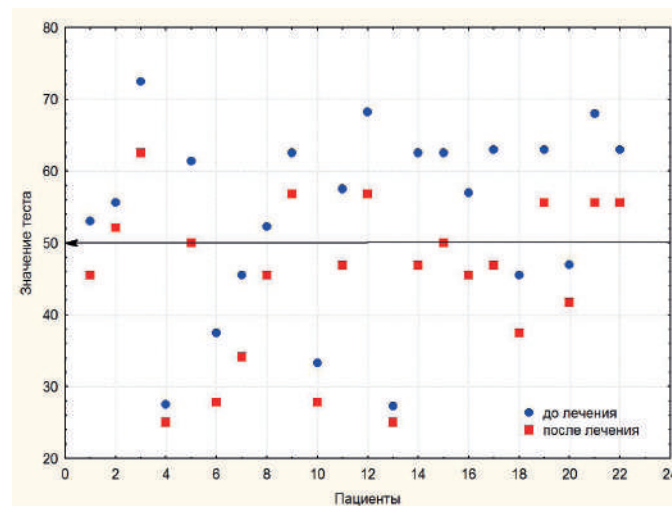


Рис. 4. Изменение показателей теста ИЗПГ у каждого исследуемого пациента

- Nichols // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2011. – Vol. 52, № 12. – P. 8630–8635.
9. *Elbein A. D.* New insights on trehalose: a multifunctional molecule / A. D. Elbein, Y. T. Pan, I. Pastuszak, D. Carroll // *Glycobiology*. – 2003. – Vol. 13, № 4. – P. 17R–27R.
  10. *Hill-Bator A.* Trehalose-Based Eye Drops Preserve Viability and Functionality of Cultured Human Corneal Epithelial Cells during Desiccation / A. Hill-Bator, M. Misiuk-HojBo, K. Marycz, J. Grzesiak // *BioMed Research International*. – 2014. – Vol. 2014. – 8 p. – DOI: 10.1155/2014/292139.
  11. *Leslie S. B.* Trehalose and sucrose protect both membranes and proteins in intact bacteria during drying. / S. B. Leslie, E. Israeli, B. Lighthart [et al.] // *Applied and Environmental Microbiology*. – 1995. – Vol. 61, № 10. – P. 3592–3597.
  12. *Marube J.* The triple classification of dry eye for practical and clinical use / J. Marube, J. Nemeth, K. Hoh // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 15. – P. 660–667.
  13. *Miljanović B.* Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life / B. Miljanović, R. Dana, D. A. Sullivan, D. A. Schaumberg // *The Amer. J. of Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 143, № 3. – P. 409–415.
  14. *Pugfelder S. C.* Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007) / S. C. Pugfelder, G. Geerling, S. Kinoshita // *The Ocular Surface ISSN*. – 2007. – Vol. 5, № 2. – P. 163–178.

### ЗАСТОСУВАННЯ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ У ЛІКУВАННІ СИНДРОМУ СУХОГО ОКА

*Дрожжина Г.І., Тройченко Л.Ф.*

Синдром «сухого» ока (ССО) є поліетіологічним захворюванням.

Вивчення патогенезу ССО і ультраструктури слізної плівки показало необхідність створення препаратів, здатних не тільки диференційовано замінювати певний шар слізної плівки, а й сприяти регенерації дефектів рогівки і купірування запальних симптомів. У зв'язку з цим було вивчено вплив гіпотонічного, стерильного розчину «Теалоз Дуо» з нейтральним рН, що містить 3% трегалозу і 0.15% гіалуронову кислоту на клінічну симптоматику синдрому сухого ока на 44 очах. У 8 хворих при поєднанні ССО з неінфекційних блефаритом додатково застосовувалися серветки «Блефаклін» для гігієни та лікування запалення країв повік фірми Thea Pharma GmbH.

Застосування інстиляцій «Теалоз Дуо» 5 раз на добу протягом 30 днів достовірно збільшує величину сумарної сльозопродукції, стабільність слізної плівки, і зменшує показники індексу захворюваності поверхні ока, що супроводжується досягненням епітелізації поверхні рогівки у 90,1% випадків. Лікування ССО, що супроводжується неінфекційним блефаритом проходить більш успішно із застосуванням поряд з очними краплями «Теалоз Дуо» серветок «Блефаклін».

**Ключові слова:** синдром «сухого» ока, блефарит неінфекційний, трегалоза, гіалуронова кислота, Теалоз Дуо, блефаклін.

### APPLICATION OF A NEW COMBINED DRUG IN THE TREATMENT OF DRY EYE SYNDROME

*G. I. Drozhzhyna, L. F. Troichenko*

«The Filatov Institute of Eye Disease and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»  
*Odessa, Ukraine*

Dry eye syndrome (DES) is polyetiological disease. The study of the pathogenesis of DES and the ultrastructure of the tear film has shown the need to create medications that can not only replace some differentiated layers of the tear film, but can also promote the regeneration of corneal defects and the relief of inflammatory symptoms. In this regard, the influence of hypotonic, sterile solution «Tealoz Duo» with a neutral pH, containing 3% trehalose and 0.15% hyaluronic acid on the clinical symptoms of dry eye syndrome by 44 eyes was studied. In 8 patients with a combination of DES with noninfectious blepharitis napkins «Bleflaklin» (Thea Pharma GmbH) for hygiene and treatment of inflammation of the eyelid margins were additionally used.

Application instillations «Tealoz Duo» 5 times a day for 30 days significantly increases the amount of total tear production, tear film stability and reduces the Ocular surface index indicators that is accompanied by achievement of the corneal surface epithelialization in 90.1% of cases.

DES treatment, accompanied by noninfectious blepharitis, is more successfully with the use of eye drops «Tealoz Duo» along with napkins «Bleflaklin».

**Key words:** dry eye syndrome, blepharitis noninfectious, trehalose, hyaluronic acid, Tealoz Duo, bleflaklin.

Стаття надійшла до редакції 24.02.2017 р.