

УДК 617.7

# Инновационный способ диагностики и мониторинга лечения болезни глазной поверхности в практике врача-офтальмолога

## Аннотация

Болезнь «сухого глаза» остается серьезной проблемой в офтальмологии. Проводится большая работа по уточнению этиологии и терапии заболевания. На базе Самарской клинической офтальмологической больницы им. Т. И. Ерошевского проведено исследование, целью которого стало определение значения исследования уровня гиперосмолярности слезной пленки в диагностике и мониторинге терапии «сухого глаза», а также изучение эффективности метода «лаборатория на микросхеме».

**Ключевые слова:** биомаркер, болезнь «сухого глаза», время разрыва слезной пленки, коэффициент корреляции, метод «лаборатория на микросхеме», опросник «Индекс заболевания поверхности глаза», осмолярность, проба Ширмера, проба по Норну, слезная жидкость



**О. С. Лобанова,**

зав. отделением оптометрии Самарской клинической офтальмологической больницы им. Т. И. Ерошевского

**Б**олезнь «сухого глаза» (БСГ) является хроническим прогрессирующим заболеванием, которое поражает приблизительно 100 млн людей во всем мире [10]. Легкая и умеренная формы БСГ обнаруживаются более чем у 90% представителей популяции.

В 2007 году на заседании Международного семинара по «сухому глазу» (International Dry Eye Work Shop) было принято следующее определение: болезнь «сухого глаза» – это «многофакторная болезнь слезной жидкости и глазной поверхности, которая проявляется симптомами дискомфорта, визуальными нарушениями и нестабильностью слезной пленки. Болезнь сопровождается повышением осмолярности слезной жидкости, нарушением и воспалением глазной поверхности» [12]. По мере изучения БСГ меняются и представления об этиологии, патогенезе, степени тяжести синдрома «сухого глаза».

Хотя со временем специалисты стали лучше понимать, каковы патогенетические факторы, участвующие в развитии БСГ, по-прежнему наблюдается отсутствие консенсуса в том, что касается диагностических критериев, классификации болезненных состояний, а также целей проведения и способов интерпретации результатов конкретных диагностических те-

стов. Классические диагностические тесты (проба Ширмера и ее модификации, проба по Норну) влияют на исследуемые параметры слезной системы. Интерпретация тестов субъективна и недостаточно стандартизирована, показатели не являются специфичными для данных исследований и не позволяют определить переменные данные с необходимой точностью. Наблюдаются слабые корреляции между количеством и тяжестью симптомов, с одной стороны, и степенью повреждения глазной поверхности или недостаточной продукцией слезной жидкости – с другой [25]. Кроме того, результаты стандартных тестов не обеспечивают должный контроль эффективности терапии заболевания.

В литературе прекрасно изучен вопрос о значении изменения показателя осмолярности слезной жидкости в патогенезе развития БСГ [2, 3, 6, 8, 9, 11, 13–15, 20, 22, 23, 27, 28, 30]. Повышение осмолярности слезной жидкости возникает в результате испарения влаги с поверхности глаза вследствие недостаточной продукции слезной жидкости, или ее чрезмерного испарения, или комбинации этих факторов. Показано токсическое воздействие гиперосмолярной слезной жидкости на глазную поверхность [29]. Гиперосмолярность слезы приводит

к морфологическим и биохимическим изменениям в роговице и эпителии конъюнктивы [21]. Происходит активация каскада воспалительных процессов на глазной поверхности, сопровождающихся явлением апоптоза клеток эпителия роговицы и снижением числа бокаловидных клеток конъюнктивы [1, 31].

В норме пороговое значение осмолярности слезной жидкости составляет 316 мОсм/л [29]. Однако в связи с отсутствием специального оборудования исследования осмолярности слезной жидкости затруднены и их проводили в немногочисленных специализированных лабораториях. Только после того, как в распоряжение любого специалиста будут предоставлены коммерчески доступные диагностические приборы, технология станет общедоступной и можно будет включить анализ осмолярности слезы в стандартное обследование пациента [7, 26].

Анализ литературы, посвященной проблеме БСГ [4, 5, 10, 16, 18, 24, 25], за последние 30 лет показал, что осмолярность слезной жидкости является специфическим и чувствительным биомаркером для диагностики БСГ. Показатель диагностической точности доходит до 90% по сравнению с другими стандартными диагностическими тестами.

## Цель

Определить значение исследования уровня гиперосмолярности слезной пленки в диагностике и мониторинге лечения БСГ. Проанализировать, насколько эффективно изучение осмолярности слезной пленки с помощью инновационного метода «лаборатория на микросхеме» по сравнению с использовавшимися ранее методами.

## Материалы и методы

К участию в эксперименте привлекли 21 пациента с болезнью «сухого глаза», в том числе 7 мужчин и 14 женщин в возрасте от 18 до 69 лет. Длительность заболевания – от 1 года до 22 лет. В состав контрольной группы вошли 20 практически здоровых пациентов в возрасте от 18 до 45 лет.

Для обследования пациентов использованы диагностические тесты: опросник «Индекс заболевания поверхности глаза» (Ocular Surface Disease Index, OSDI), проба Ширмера, проба Норна (время разрыва слезной пленки), окрашивание роговицы витальными красителями, исследование осмолярности слезной жидкости. Опросник «Индекс заболевания поверхности глаза» представляет собой стандартизованную анкету для оценки симптомов и тяжести заболевания БСГ. Осмолярность слезной жидкости определялась с помощью прибора TearLab Osmolarity System (TearLab Corp., Сан-Диего, США), который использует инновационный подход к диагности-

ке БСГ *in vivo* – «лабораторию на микросхеме». Данная методика измерения осмолярности слезы безопасна, наименее инвазивна, не влияет на объем слезной жидкости и время разрыва слезной пленки, для анализа необходимо взять менее 50 нл слезной жидкости. Система может количественно оценить гиперосмолярность слезной жидкости менее чем за 30 с.

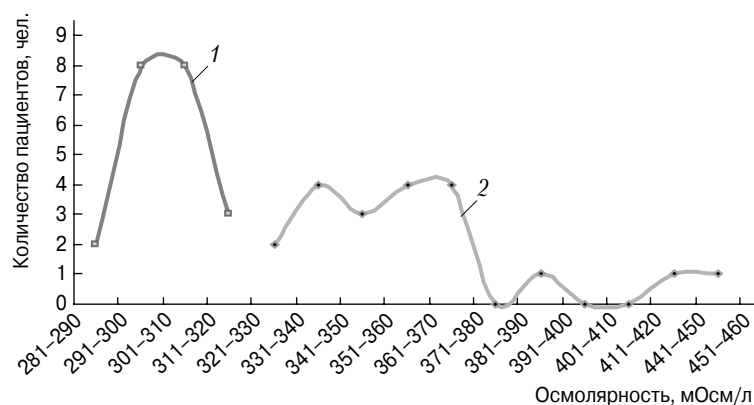
## Обсуждение результатов

Стандартные диагностические тесты показали статистически значимое различие между экспериментальной и контрольной группами пациентов (табл. 1). В экспериментальной группе данные проб Ширмера и Норна примерно на 40% меньше по сравнению с теми, что определены для контрольной группы. Результаты по опроснику «Индекс заболевания поверхности глаза» коррелируют с показателями осмолярности слезной пленки. У пациентов в экспериментальной группе он составляет не менее чем 25 (пациенты с БСГ средней и выраженной степени тяжести), осмолярность слезной жидкости – 356,2 мОсм/л. У пациентов в контрольной группе индекс заболевания поверхности глаза – не более 25 (пациенты здоровые или имеющие БСГ слабой степени тяжести), осмолярность слезной жидкости – 301,95 мОсм/л. Эти две группы значительно отличаются между собой ( $p < 0,001$ ).

Среднее значение осмолярности слезной пленки у людей в экспериментальной группе составило  $356,20 \pm 11,90$  мОсм/л, диапазон – от 324,00

**Таблица 1**  
**Результаты классических клинических тестов для выявления БСГ в экспериментальной и контрольной группах**

Клинический параметр	Группа	
	экспериментальная	контрольная
Осмолярность слезы, мОсм/л	356,2	301,95
Время разрыва слезной пленки, с	4,85	7,76
Проба Ширмера, мм	11,6	15,85
Индекс заболевания поверхности глаза	50,77	24,2



**Осмолярность слезной пленки у пациентов в экспериментальной (1) и контрольной (2) группах**

до 441,00 мОсм/л, в контрольной группе среднее значение –  $301,95 \pm 18,74$  мОсм/л, диапазон – от 285,00 до 314,00 мОсм/л (см. рисунок). Полученные нами значения осмолярности слезной пленки соответствуют данным, представленным в литературе [2, 3, 9, 13, 14, 27, 29, 30]. Анализ опубликованных материалов показывает, что осмолярность слезной пленки в норме составляет от  $290,80 \pm 13,58$  до  $316,00 \pm 11,20$  мОсм/л, при наличии БСГ –  $343,00 \pm 32,30$  мОсм/л.

Анализ результатов показал примерно линейную зависимость отношения между значениями осмолярности слезной пленки и тяжестью заболевания и более высокую корреляцию значений по сравнению с любыми другими тестами для оценки БСГ. У пациентов из экспериментальной группы данные осмолярности показали устойчивую корреляцию с пробами по Норну, Ширмеру и «Индексу заболевания поверхности глаза»; коэффициенты корреляции 0,92; 0,90 и 0,80 соответственно при уровне значимости  $p < 0,01$  (табл. 2).

Большинство пациентов с индексом заболевания поверхности глаза не менее 25, имеют низкие значения пробы Ширмера (полоска смочена менее чем на 10 мм). Снижение результатов пробы Ширмера было зафиксировано и у представителей контрольной группы. Корреляция между тяжестью заболевания (индексом заболевания по-

верхности глаза) и результатом пробы Ширмера была выражена недостаточно (коэффициент корреляции – 0,56). Кроме того, проба Ширмера предназначена для выявления пациентов с дефицитом слезопродукции и не учитывает повышенное испарение слезной жидкости.

Аналогичным образом у всех пациентов с индексом заболевания поверхности глаза не менее 25 тест на время разрыва слезной пленки показал неустойчивость последней – около 6,00 с или меньше (средний показатель – 4,85 с). Однако примерно у половины пациентов из контрольной группы, пребывающих в состоянии нормы или имеющих слабо выраженные проявления БСГ, результат теста на время разрыва слезной пленки также меньше 6 с.

Метод диагностики осмолярности с помощью TearLab Osmolarity System обладает чувствительностью 94,7% и специфичностью 93,7%. Это соответствует высоким требованиям.

## Выводы

Осмолярность слезной жидкости можно считать показателем, характеризующим состояние глазной поверхности. Она является весьма специфическим и чувствительным биомаркером болезни глазной поверхности. Сегодня благодаря современным технологиям можно измерять осмолярность в обычных клинических условиях. Кроме того, измерение осмолярности слезы, как было показано в исследовании, имеет высокую точность и прогностическое значение для диагностики БСГ.

Полученные данные подтверждают [17], что у пациентов с более выраженными симптомами БСГ слезная жидкость обладает повышенной осмолярностью и результаты исследования имеют выраженную корреляцию с данными, полученными благодаря традиционным методам тестирования. Показатели индекса заболевания поверхности глаза коррелируют со значениями осмолярности слезной пленки. Результаты обследования пациентов, здоровых и имеющих БСГ, которые были получены методом «лаборатория на чипе» (TearLab Osmolarity System), могут быть соотнесены с данными литературы (табл. 3).

В ближайшем будущем возможно более широкое использование в клинической практике нанотехнологий в целях диагностики и мониторинга лечения БСГ. Обоснованием диагноза «болезнь «сухого глаза»» легкой и средней степеней тяжести будет являться результат исследования осмолярности слезной жидкости.

## Список литературы

1. Baudouin, C. The pathology of dry eye / C. Baudouin // Surv Ophthalmol. 2001. Vol. 45. Suppl. 2. P. S211–220.
2. Benjamin, W. J. Human tears: osmotic characteristics / W. J. Benjamin, R. M. Hill // Invest Ophthalmol Vis Sci. 1983. Vol. 24. P. 1624–1626.

Таблица 2

### Коэффициенты корреляции результатов тестов в экспериментальной (группа 1) и контрольной (группа 2) группах пациентов

Клинический параметр	Осмолярность	Время разрыва слезной пленки	Проба Ширмера	Индекс заболевания поверхности глаза
Осмолярность:				
группа 1	–	0,921	0,903	0,805
группа 2	–	0,936	0,933	0,920
Время разрыва слезной пленки:				
группа 1	0,921091423	–	0,947	0,584
группа 2	0,936288021	–	0,915	0,793
Проба Ширмера:				
группа 1	0,903646336	0,9475527	–	0,565
группа 2	0,933192687	0,9159030	–	0,811
Индекс заболевания поверхности глаза:				
группа 1	0,805098781	0,58496582	0,565858704	–
группа 2	0,920112816	0,79365900	0,811639196	–

Таблица 3

### Данные исследований осмолярности

Год	Исследование	Осмолярность слезы, мОсм/л	
		Норма	БСГ
1978	[16]	$302,00 \pm 6,30$	$343,00 \pm 32,30$
2006	Доклад К. Далтона (K. Dalton), Л. Джонса (L. Jones)	$306,00 \pm 11,90$	–
2006	[28]	$316,00 \pm 12,40$	–
2008	[19]	$290,80 \pm 13,58$	$340,38 \pm 18,74$
2009	О. С. Лобанова	$301,95 \pm 18,74$	$356,20 \pm 11,90$

3. *Benjamin, W. J.* Tear osmotic differences across the ocular surface / W. J. Benjamin, R. M. Hill // Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. 1986. Vol. 224. P. 583–586.
4. *Bron, A. J.* Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye Work Shop / A. J. Bron // The Ocular Surface. 2007. Vol. 5, N 2. P. 108–152.
5. *Bron, A. J.* Using osmolarity to diagnose dry eye: a compartmental hypothesis and review of our assumptions / A. J. Bron, J. M. Tiffany, N. Yokoi et al. // Adv Exp Med Biol. 2002. Vol. 506. Pt. B. P. 1087–1095.
6. *Brown, S. I.* The effect of intralamellar water-impermeable membranes on corneal hydration / S. I. Brown, S. Mishima // Arch Ophthalmol. 1966. Vol. 76. P. 702–708.
7. *Buchholz, P.* Utility assessment to measure the impact of dry eye disease / P. Buchholz, C. S. Steeds, L. S. Stern et al. // Ocul Surf. 2006. Vol. 4. P. 155–161.
8. *Caffery, B. E.* CANDEES. The Canadian Dry Eye Epidemiology Study / B. E. Caffery // Lacrimal gland, tear film, and dry eye syndromes. 1988. Vol. 2. P. 805–806.
9. *Craig, J. P.* Refractive index and osmolality of human tears / J. P. Craig, P. A. Simmons, S. Patel et al. // Optom Vis Sci. 1995. Vol. 72, N 10. P. 718–724.
10. *Definition and classification of dry eye.* Report of the diagnosis and classification Subcommittee of the Dry Eye Workshop (DEWS) // The Ocular Surface. 2007. Vol. 5, N 2. P. 75–92.
11. *Doughty, M. J.* A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada / M. J. Doughty, D. Fonn, D. Richter et al. // Optom Vis Sci. 1997. Vol. 74. P. 624–631.
12. *Dry Eye Workshop (DEWS) Committee.* 2007 Report of the Dry Eye Workshop (DEWS) // The Ocular Surface. 2007. Vol. 5, N 2. P. 65–204.
13. *Farris, R. L.* Basal and reflex human tear analysis – I. Physical measurements: osmolarity, basal volumes, and reflex flow rate / R. L. Farris, R. N. Stuchell, I. D. Mandel // Ophthalmology. 1981. Vol. 88. P. 825–857.
14. *Farris, R. L.* Tear osmolarity – a new gold standard? / R. L. Farris // Adv Exp Med Biol. 1994. Vol. 350. P. 495–503.
15. *Farris, R. L.* Tear osmolarity variation in the dry eye / R. L. Farris, R. N. Stuchell, I. D. Mandel // Trans Am Ophthalmol Soc. 1986. Vol. 84. P. 250–268.
16. *Gilbard, J. P.* Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca / J. P. Gilbard, R. L. Farris, J. Santamaria II // Arch Ophthalmol. 1978. Vol. 96. P. 677–681.
17. *Gilbard, J. P.* Tear film osmolarity and keratoconjunctivitis sicca / J. P. Gilbard // CLAO J. 1985. Vol. 11. P. 243–250.
18. *Holly, F. J.* Effect of nonisotonic solutions on tear film osmolality / F. J. Holly, D. W. V. Lamberts // Invest Ophthalmol Vis Sci. 1981. Vol. 20. P. 236–245.
19. *Iskeleli, G.* Tear film osmolarity in patients with thyroid ophthalmopathy / G. Iskeleli, Y. Karakoc, A. Abdula // Japanese Journal of Ophthalmology. 2008. Vol. 52, N 4. P. 323–326.
20. *Lemp, M. A.* Factors affecting tear film breakup in normal eyes / M. A. Lemp, J. R. Hamill // Arch Ophthalmol. 1973. Vol. 89. P. 103–105.
21. *Luo, L.* Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface / L. Luo, D. Li, R. Corrales et al. // Eye Contact Lens. 2005. Vol. 31. P. 186–193.
22. *Mastman, G. J.* The total osmotic pressure of tears in normal and various pathologic conditions / G. J. Mastman, E. J. Baldes, J. W. Henderson // Arch Ophthalmol. 1961. Vol. 65. P. 509–513.
23. *Mishima, S.* Some physiological aspects of the precorneal tear film / S. Mishima // Arch Ophthalmol. 1965. Vol. 73. P. 233–241.
24. *Mishima, S.* The tear flow dynamics in normal and in keratoconjunctivitis sicca cases / S. Mishima, Z. Kubota, R. L. Farris // Proceedings of the XXI International Congress. Mexico, D. F. March 8–14, 1970 = Excerpta Medical International Congress Series. 1970. N 222. P. 1801–1805.
25. *Smith, J.* The epidemiology of dry eye disease report of the Epidemiology subcommittee of the International dry eye workshop / J. Smith, J. Albeitz, C. Begley et al. // The Ocular Surface. 2007. Vol. 5, N 2. P. 93–107.
26. *Sullivan, B.* 4<sup>th</sup> International Conference on the Lacrimal Gland, Tear Film & Ocular Surface and Dry Eye Syndromes. Adv Exp Med Biol 2004.
27. *Terry, J. E.* Human tear osmotic pressure / J. E. Terry, R. M. Hill // Arch Ophthalmol. 1978. Vol. 96. P. 120–122.
28. *Tomlinson, A.* Assessment of tear film dynamics: quantification approach / A. Tomlinson, S. Khanal // The Ocular Surface. 2005. Vol. 3, N 2. P. 81–95.
29. *Tomlinson, A.* Tear film osmolarity: determination of a referent value for dry eye diagnosis / A. Tomlinson, S. Khanal, K. Ramaesh et al. // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006. Vol. 47, N 10. P. 4309–4315.
30. *White, K. M.* Human basic tear fluid osmolality. I. Importance of sample collection strategy / K. M. White, W. J. Benjamin, R. M. Hill // Acta Ophthalmologica. 1993. Vol. 71. P. 524–529.
31. *Yeh, S.* Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye / S. Yeh, X. J. Song, W. Farley et al. // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003. Vol. 44. P. 124–129.

#### **Innovative method in dry eye diagnosis and monitoring of its treatment**

Dry eye remains a serious problem in modern ophthalmology. Much work is performed in order to get more clear understanding of the etiology and methods of treatment of the disease. In our Samara Clinical Ophthalmic Eroshevsky Hospital we have studied the importance of knowing the values of hyperosmolarity in diagnosis and treatment of dry eye. We have also studied the efficiency of lab-on-a-chip method.

Ольга Станиславовна Лобанова,  
заведующая отделением оптометрии Самарской клинической офтальмологической больницы  
им. Т. И. Ерошевского  
443068, Самара, ул. Ново-Садовая, д. 158  
Тел.: +7 (846) 312-22-70  
E-mail: glaz-s63@yandex.ru