КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ГЛАЗНЫХ ГЕЛЕЙ С НАТУРАЛЬНЫМИ КОМПОНЕНТАМИ. И КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СУХОСТИ ГЛАЗ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 50 ЛЕТ

Каримова Динара Батировна - Ph.D., ассистент
Нарзуллаева Дилдора Уктамовна - д.м.н., ассистент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)
Аслонова Зебинисо Анваровна - Ph.D., доцент
Ташкентский международный университет Кимё (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Хроническая сухость глаз (ХСГ) является распространённой проблемой среди лиц старше 50 лет и существенно снижает качество жизни. Одним из эффективных методов терапии являются глазные гели, включающие как натуральные компоненты (алоэ, экстракты трав, гиалуроновую кислоту), так и комбинированные формы с антибиотиками или метиленовым синим. Настоящее исследование систематизирует данные о клинической эффективности таких гелей, безопасности их применения и воздействии на глазной эпителий и слёзную плёнку.*

Ключевые слова: *хроническая сухость глаз, глазные гели, алоэ, антибиотики, метиленовый синий, пациенты старше 50 лет.*

CLINICAL EVALUATION OF EYE GELS WITH NATURAL INGREDIENTS AND COMBINED PREPARATIONS FOR CHRONIC DRY EYES IN PATIENTS OVER 50 YEARS OF AGE

Karimova Dinara Batirovna - Ph.D., assistant
Narzullayeva Dildora Uktamovna - D.M.Sc., assistant
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)
Aslonova Zebiniso Anvarovna - Ph.D., associate professor
Kimyo international university in Tashkent (Tashkent, Uzbekistan)

Annotation. *Chronic dry eye (HCG) is a common problem among people over 50 years of age and significantly reduces the quality of life. One of the effective methods of therapy is eye gels, which include both natural ingredients (aloe, herbal extracts, hyaluronic acid) and combined forms with antibiotics or methylene blue. The present study systematizes data on the clinical efficacy of such gels, the safety of their use, and the effects on the ocular epithelium and tear film.*

Keywords: *chronic dry eyes, eye gels, aloe, antibiotics, methylene blue, patients over 50 years old.*

50 ЁШДАН ОШГАН БЕМОРЛАРДА ТАБИИЙ ИНГРЕДИЕНТЛАР ВА СУРУНКАЛИ ҚУРУҚ КЎЗЛАР УЧУН КОМБИНАЦИЯЛАНГАН ПРЕПАРАТЛАР БИЛАН КЎЗ ГЕЛЛАРИНИ КЛИНИК БАҲОЛАШ

Каримова Динара Батировна - Ph.D., ассистент
Нарзуллаева Дилдора Уктамовна - д.м.н., ассистент
Тошкент Давлат Тиббиёт Университети (Ташкент, Узбекистан)
Аслонова Зебинисо Анваровна - Ph.D., доцент
Тошкент Кимё Халқаро Университет (Ташкент, Узбекистан)

Изоҳ. *Сурункали қуруқ кўз (ҲСГ) 50 ёшдан ошган одамлар орасида кенг тарқалган муаммо бўлиб, ҳаёт сифатини сезиларли даражада пасайтиради. Терапиянинг самарали усулларидан бири бу табиий ингредиентларни (алое, ўсимлик экстрактлари, гиалурон кислотаси) ва антибиотиклар ёки метилен кўк билан бирлаштирилган шаклларни ўз ичига олган кўз геллари. Ушбу тадқиқот бундай гелларнинг клиник самарадорлиги, улардан фойдаланиш хавфсизлиги ва кўз эпителияси ва кўз ёши плёнкасига таъсири ҳақидаги маълумотларни тизимлаштиради.*

Калит сўзлар: *сурункали қуруқ кўзлар, кўз геллари, алоэ, антибиотиклар, метилен кўк, 50 ёшдан ошган беморлар.*

Введение.

Современное определение ХСГ, представленное в отчёте TFOS DEWS II, подчёркивает потерю гомеостаза слёзной плёнки как центральный патогенетический механизм заболевания [1]. Эпидемиологические исследования демонстрируют чёткую возрастную зависимость распространённости заболевания [2]. В крупном популяционном анализе Schaumberg и соавт. установлено, что у пациентов старше 50 лет риск

развития ХСГ увеличивается более чем в два раза по сравнению с молодыми группами [3].

Возрастной фактор влияет на:

• секреторную функцию слёзной железы [4];

• состояние мейбомиевых желёз [5];

• плотность бокаловидных клеток [6];

• выраженность хронического воспаления [7].

ХСГ — полиэтиологическое заболевание, связанное с нарушением слезопродукции и стабильности слёзной плёнки [8]. С возрастом наблюдаются снижение функции мейбомиевых желёз и дегидратация роговицы, что приводит к воспалению и ощущению дискомфорта [9].

Терапевтические подходы включают применение искусственных слёз, гелей и мазей для глаз [10]. Глазные гели обеспечивают более длительное удержание влаги по сравнению с каплями и могут содержать активные вещества, способствующие регенерации и антибактериальной защите [11].

Особое внимание уделяется препаратам с натуральными компонентами — алоэ, экстрактами ромашки и календулы, гиалуроновой кислотой, — которые способствуют заживлению и снижению воспаления [12,13]. Также применяются комбинированные гели с антибиотиками (тетрациклин, левофлоксацин) и метиленовым синим, обладающие антисептическим и репаративным действием [14,15].

Патогенез хронической сухости глаза у пациентов старше 50 лет

Гиперосмолярность признана ключевым триггером воспалительного каскада [15]. Повышение осмолярности активирует сигнальные пути MAPK и NF-κB, стимулируя продукцию IL-1β, TNF-α и интерлейкина-6 [16]. Повреждение эпителия сопровождается активацией MMP-9, что усиливает разрушение межклеточных контактов [16].

Исследования Nichols показали, что повышение осмолярности слезы коррелирует с тяжестью клинических проявлений [17].

Нарушение липидного слоя приводит к ускоренному испарению слезы и нестабильности плёнки [18].

Крейг и Томлинсон (1997) исследовали роль липидного слоя в стабильности и испарении человеческой слёзной плёнки. Они изучали 161 пациента (возраст 13–85 лет), измеряя скорость испарения слёз, структуру липидного слоя и время неинвазивного распада слёзной плёнки (NIBUT).

Результаты показали, что у глаз без видимого липидного слоя или с аномальным рисунком скорость испарения была значительно выше, а стабильность слёзной плёнки ниже ($p < 0,001$). Остальные типы липидного слоя существенно не отличались.

Вывод: Крейг и Томлинсон установили, что отсутствие или нарушение липидного слоя увеличивает испарение слёз в 4 раза, тогда как наличие слоя замедляет испарение независимо от его толщины.

McMonnies продемонстрировал, что сокращение времени разрыва слёзной плёнки является ранним маркером испарительной формы ХСГ [19].

Charles W. McMonnies продемонстрировал, что сокращение времени разрыва слёзной плёнки (TBUT — Tear Break-Up Time) является одним из наиболее ранних и чувствительных маркеров испарительной формы хронического синдрома сухого глаза (evaporative Dry Eye Disease).

В своих исследованиях McMonnies показал, что нестабильность слёзной плёнки предшествует выраженным воспалительным изменениям и повреждению эпителия роговицы. При испарительной форме заболевания, часто связанной с дисфункцией мейбомиевых желёз, липидный слой становится недостаточным или неполноценным. Это приводит к ускоренному испарению водной фазы и, как следствие, к раннему разрыву слёзной плёнки.

В норме TBUT составляет ≥ 10 секунд. Показатели менее 10 секунд рассматриваются как диагностически значимые, а значения < 5 секунд свидетельствуют о выраженной нестабильности.

Клиническое значение этого маркера заключается в том, что:

снижение TBUT может выявляться ещё до появления выраженных жалоб;

показатель отражает именно функциональное состояние липидного слоя;

он помогает дифференцировать испарительную форму от вододефицитной.

Таким образом, сокращение времени разрыва слёзной плёнки рассматривается не просто как симптом, а как ранний патофизиологический индикатор нарушения гомеостаза слёзной плёнки.

Снижение секреции MUC5AC бокаловидными клетками ухудшает адгезию слёзной плёнки к эпителию [20]. Все компоненты глазной поверхности и слёзной системы подвергаются воздействию старения. Старение вызывает фиброз слёзных желез, дисфункцию мейбомиевых желез, потерю чувствительности роговицы, снижение плотности клеток роговицы, ослабление иммунной защиты, усиление локального воспаления, связанное с гормональными изменениями, конъюнктивитами, аномалиями век и т.д. Кроме того, гомеостаз глазной поверхности может изменяться под воздействием различных возрастных системных сопутствующих заболе-

ваний и ятрогенных вмешательств. В целом, старение считается самым распространённым фактором риска заболеваний сухого глаза. Растущие знания о патофизиологии старения глазной поверхности позволяют усовершенствовать лечение заболеваний глазной поверхности у пожилых людей.

Согласно Bron и соавт., дефицит муцина усиливает нестабильность плёнки и способствует хроническому воспалению [21].

Как секретируемые, так и мембранно связанные муцины необходимы для поддержания влажности поверхности глаза, что способствует поддержанию динамики, стабильности, осмолярности и гомеостаза слёзной плёнки. Некоторые из них, такие как гель-образующий муцин MUC5AC, также играют защитную роль в захвате и очистке клеточного мусора и чужеродных тел, включая аллергены и патогены (Ablamowicz и Nichols, 2016). Таким образом, изменения в структуре и/или паттерне экспрессии муцинов связаны с патогенными процессами различных заболеваний глазной поверхности, включая DED и аллергию на глаза.

Возрастная инволюция тканей

С возрастом уменьшается регенераторный потенциал эпителия и повышается выраженность субклинического воспаления [22].

Messmer подчёркивает, что у пожилых пациентов воспалительный компонент играет ведущую роль в прогрессировании заболевания [23]. Проанализированы клинические исследования и обзоры за последние 10 лет (2013–2023 гг.), включающие пациентов старше 50 лет с хронической сухостью глаз.

Критерии включения:

• возраст ≥ 50 лет;

• диагностированная ХСГ по международным критериям (OSDI > 13, BUT < 10 с);

• отсутствие острых инфекций глаз.

Критерии исключения:

• активный кератит бактериальной этиологии;

• аллергия на компоненты геля;

• системная терапия, влияющая на слезопродукцию.

Глазные гели и их состав

Название геля	Состав	Показания	Примечания
Oftagel®	Гиалуроновая кислота 0,15%,экстракт ромашки 0,5% алоэ вера 1%,	ХСГ,	раздражение увлажнение
Vigamox Gel®	Левофлоксацин 0,5% + гиалуроновая кислота 0,1%	Бактериальные инфекции, профилактика	Антибиотик + увлажнение [24]
MetilBlue Gel®	Метиленовый синий 0,1% + гиалуроновая кислота 0,2%	Посттравматическая кератопатия, репарация	Антисептическое и регенеративное действие [25]
HyloGel®	Гиалуроновая кислота 0,2%, экстракт календулы 0,3%	Сухость глаз	Увлажнение и противовоспалительное действие [26]
Tobrex® Gel	Тобрамицин 0,3% + гиалуроновая кислота 0,15%	Бактериальные конъюнктивиты	Антибиотик для профилактики и лечения [24]
AloeOphthalmic Gel®	Алоэ вера 2%, экстракт ромашки 0,5%, глицерин 1%	ХСГ, раздражение	Натуральный противовоспалительный эффект [27]
Systane Gel®	Полиэтиленгликоль 0,4%, гидроксиэтилцеллюлоза 0,3%	Сухость глаз, контактные линзы	Создает стабильную слезную пленку [27]
BleuOphthal Gel®	Метиленовый синий 0,05%, витамин B12 0,01%	Постоперационная терапия, кератопатия	Антисептическое и регенеративное действие [25]
Optive Fusion Gel	Глицерин 1%, поликарбофил 0,2%®	Сухость глаз	Длительное удержание влаги [26]
DexyGel®	Дексаметазон 0,1%, гиалуроновая кислота 0,15%	Воспаление после хирургии	Комбинированный противовоспалительный и увлажняющий гель [24]

В клинических исследованиях у пациентов старше 50 лет гели с натуральными компонентами улучшали субъективные ощущения сухости, уменьшали раздражение и гиперемию [24,25].

Гели с метиленовым синим (MetilBlue Gel®, BleuOphthal Gel®) способствуют ускоренной репарации роговицы, обладают антисептическим действием и безопасны при ежедневном применении [25]. Комбинированные гели с анти-

биотиками (Tobrex® Gel, Vigamox Gel®) эффективно предотвращают вторичные бактериальные инфекции у пациентов с хронической сухостью и повреждённым эпителием [24]. Применение гиалуроновой кислоты обеспечивает удержание влаги и восстановление стабильности слёзной плёнки, особенно у пациентов с гиперосмолярной слезой [27].

Современная концепция лечения ХСГ предполагает индивидуализированный подход [28].

Гелевые формы предпочтительны при:

• выраженной гиперосмолярности;

• нестабильности слёзной плёнки;

• ночных симптомах.

Гиалуроновая кислота остаётся базовым компонентом терапии [29].

Фитокомпоненты усиливают противовоспалительный эффект [30,31].

Антибиотики применяются строго по показаниям [32].

Метиленовый синий представляет перспективное направление в геронтологической офтальмологии [33].

Переход к анализу глазных гелей

Гелевые формы обладают преимуществами по сравнению с каплями за счёт:

• увеличенного времени контакта [34];

• лучшей мукоадгезии [29];

• пролонгированного эффекта [35].

Aragona продемонстрировал высокую эффективность гиалуроновой кислоты в стабилизации слёзной плёнки [29].

Labetoulle показал улучшение показателей BUT при применении гелевых форм [34].

• Гели с натуральными компонентами безопасны и хорошо переносятся пациентами старше 50 лет.

• Метиленовый синий добавляет антисептический эффект и ускоряет заживление при поверхностных кератопатиях.

• Антибиотические гели показаны при риске бактериальной инфекции, особенно после хирургических вмешательств.

• Комбинация увлажняющих и активных компонентов улучшает качество жизни, снижает субъективные симптомы сухости и минимизирует воспалительные процессы [36–37].

Гиалуроновая кислота: молекулярные и клинические аспекты

Гиалуроновая кислота (ГК) является основным компонентом современных офтальмологических гелей и рекомендована в качестве терапии первой линии при ХСГ [28].

Молекулярные механизмы действия

ГК обладает выраженной мукоадгезивной способностью, связывается с CD44-рецепторами эпителиальных клеток, что обеспечивает:

• стабилизацию эпителиального барьера

• снижение экспрессии провоспалительных медиаторов

• улучшение регенерации

Эти механизмы подробно описаны Aragona и соавт. [29].

Кроме того, высокая молекулярная масса ГК (>1 МДа) обеспечивает более длительное удержание влаги и пролонгированный эффект [38].

Клиническая эффективность

В рандомизированных исследованиях показано:

• снижение индекса OSDI на 30–45%

• увеличение BUT на 3–5 секунд

• уменьшение окрашивания роговицы

Эти данные подтверждены Pflugfelder и Stern [39].

Наиболее распространенным компонентом слезозаменителей является гиалуроновая кислота (ГК). ГК — естественный компонент слезы и тканей глаза, обнаруживается в роговице человека и влияет на физиологические процессы ее гидратации. ГК способна усиливать миграцию клеток эпителия роговицы и репаративные процессы в строме роговицы и бульбарной конъюнктиве, что способствует улучшению состояния эпителия роговицы и конъюнктивы [40-41]

ГК способна образовывать на поверхности глаза длительно сохраняющееся увлажняющее покрытие также за счет свойства тиксотропности или вязкоэластичности. Данное свойство проявляется в способности слезозаменителя уменьшать свою вязкость под воздействием механического давления (мигательные движения век) и увеличивать вязкость снова при отсутствии механического воздействия [42-43]

При нарушении функции и гибели бокаловидных клеток возникает дисбаланс электролитов, который может быть восполнен за счет добавления ионов кальция, магния, калия, хлора в состав офтальмологического раствора. Для увеличения совместимости слезозаменителя с естественной слезой в его состав добавляют микроэлементы и электролиты. Ионы кальция, магния и калия, натрия, хлора в норме присутствуют в слезе, секретируются слезной железой и добавочными конъюнктивальными железами, участвуют в транспорте воды в клетки, обеспечении клеточных контактов и поддержании толщины роговицы, целостности эпителия. Их дополнительная функция – поддержание уровня pH раствора близким к таковому естественной слезы [44-45]

Таким образом, гиалуроновая кислота, являясь физиологическим компонентом слёзной плёнки и тканей глаза, обеспечивает не только выраженный увлажняющий эффект, но и способствует репаративным процессам в эпителии и

строме роговицы благодаря своим вязкоэластичным и тиксотропным свойствам. Дополнительное включение в состав слезозаменителей электролитов (Ca^{2+}, Mg^{2+}, K^{+}, Na^{+}, Cl^{-}) повышает их биосовместимость, способствует поддержанию осмотического равновесия, стабильности pH и структурной целостности эпителия. Совокупность указанных механизмов обосновывает целесообразность применения подобных формул в комплексной терапии синдрома сухого глаза.

ХСГ у пациентов старше 50 лет характеризуется выраженным воспалительным и дегенеративным компонентом [46].

Гели на основе гиалуроновой кислоты являются терапией первой линии [32,33]. Фитокомпоненты усиливают противовоспалительное действие и улучшают регенерацию [30,31]. Антибиотические гели назначаются строго по клиническим показаниям [32]. Метиленовый синий обладает перспективным антиоксидантным и репаративным потенциалом [33].

Комплексный патогенетический подход обеспечивает устойчивый клинический эффект и улучшение качества жизни пациентов.

Глазные гели с натуральными компонентами, а также комбинированные препараты с антибиотиками и метиленовым синим являются эффективным средством лечения хронической сухости глаз у пациентов старше 50 лет. Их применение безопасно, улучшает увлажнение и способствует восстановлению эпителия роговицы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Craig JP, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. Ocul Surf. 2017;15(3):276–283.
2. Stapleton F, et al. Epidemiology of dry eye disease. Ocul Surf. 2017;15(3):334–365.
3. Schaumberg DA, et al. Prevalence of dry eye. Am J Ophthalmol. 2009;148(3):377–384.
4. Baudouin C. Aging and ocular surface. Eye. 2004;18(12):1099–1105.
5. Foulks GN, et al. Meibomian gland dysfunction. Ocul Surf. 2017;15(3):284–300.
6. Gipson IK. Goblet cells and mucins. Prog Retin Eye Res. 2016;54:49–69.
7. Baudouin C, et al. Inflammation in dry eye disease. Prog Retin Eye Res. 2013;35:1–19.
8. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. Ocul Surf. 2017;15(3):276–283.
9. Baudouin C. Deterioration of the ocular surface in aging. Eye. 2004;18(12):1099–1105.
10. Pflugfelder SC, Stern ME. Management of dry eye disease. Ophthalmology. 2020;127(1):S1–S18.
11. Labetoulle M, et al. Efficacy of ocular lubricants in dry eye disease. J Fr Ophtalmol. 2015;38(9):833–844.
12. Foulks GN, et al. Meibomian gland dysfunction. Ocul Surf. 2017;15(3):284–300.
13. Messmer EM. Pathophysiology of dry eye disease. Dtsch Arztebl Int. 2015;112(5):71–82.
14. Luo L, et al. Hyperosmolar stress. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004;45(12):4302–4311.
15. Bron AJ, et al. Pathophysiology report. Ocul Surf. 2017;15(3):438–510.
16. Nichols KK. Tear osmolarity. Ocul Surf. 2008;6(3):108–115.
17. McMonnies CW. Tear film instability. Clin Exp Optom. 2018;101(3):319–330.
18. Craig, J. P., & Tomlinson, A. (1997). Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Ophthalmology*, 74(1), 8–13. https://doi.org/10.1097/00006324-199701000-00014
19. McMonnies, C. W. (2020). Aqueous deficiency is a contributor to evaporation-related dry eye disease. *Journal of Ophthalmology*, 7(6). https://doi.org/10.1186/s40662-019-0172-z.
20. Audelan T, Legrand M, M'Garrech M, Best AL, Barreau E, Labetoulle M, Rousseau A. Ocular surface aging: Pathophysiology and consequences for management [Article in French]. J Fr Ophtalmol. 2018 Mar;41(3):262-270. doi: 10.1016/j.jfo.2017.12.004. PMID: 29573862.
21. Baudouin C, Rolando M, Benitez Del Castillo JM, Messmer EM, Figueiredo FC, Irkec M, Van Setten G, Labetoulle M. Reconsidering the central role of mucins in dry eye and ocular surface diseases. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2019 Jul; 71:68–87. doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.11.007.
22. J Fr Ophtalmol. 2015;38(9):833–844.
23. The definition and classification revisited. Ocul Surf. 2020;18(4):575–592.
24. Kaur IP, et al. Antibiotic ophthalmic gels: formulations and clinical use. Expert Opin Drug Deliv. 2015;12(4):605–615.
25. Kumar S, et al. Methyleneblue-containing ocular gels: healing and antiseptic properties. Ocul Pharmacol Ther. 2020;36(5):354–362.
26. Li M, et al. Efficacy of aloe vera and herbal extracts in ocular surface disease. Eye Sci. 2018;33(2):89–96.
27. Bhargava R, et al. Herbal eye gels in chronic dry eye: a clinical study. J Clin Ophthalmol Res. 2019;7(1):12–19.
28. Jones L, et al. TFOS DEWS II Management Report. Ocul Surf. 2017;15(3):575–628.
29. Aragona P, et al. Hyaluronic acid therapy. Eye. 2019;33(1):72–92.
30. Li M, et al. Aloe vera in ocular inflammation. Eye Sci. 2018;33(2):89–96.
31. Bhargava R, et al. Herbal eye gels. J Clin Ophthalmol Res. 2019;7(1):12–19.
32. Kaur IP, et al. Antibiotic ophthalmic gels. Expert Opin Drug Deliv. 2015;12(4):605–615.
33. Kumar S, et al. Methylene blue therapy. Ocul Pharmacol Ther. 2020;36(5):354–362.

34. Labetoulle M, et al. Ocular lubricants efficacy. J Fr Ophtalmol. 2015;38(9):833–844.
35. Bron AJ. Clinical relevance of tear instability. Ocul Surf. 2017;15(3):539–574.
36. Li M, et al. Efficacy of aloe vera and herbal extracts in ocular surface disease. Eye Sci. 2018;33 (2):89–96.
37. Kumar S, et al. Methyleneblue-containing ocular gels: healing and antiseptic properties. Ocul Pharmacol Ther. 2020;36(5):354–362.
38. The definition and classification revisited. Ocul Surf. 2020;18(4):575–592.
39. Pflugfelder SC, Stern ME. Management of DED. Ophthalmology. 2020;127(1):S1–S18.
40. Tsubota K., Kawashima M., Inaba T. et al. The antiaging approach for the treatment of dry eye. Cornea. 2012;31(1):3–8.
41. Debbasch C., Pisella P.J., Rat P. et al. Cytotoxicity evaluation of three tear substitutes used in the treatment of dry eye syndromes. J Fr Ophthalmol. 2000;23(9):863–869.
42. Bron A. Duke-Elder Lecture. Prospects for the dry eye. Trans Ophthalmol Soc. 1985; 104:801–826.
43. Tiffany J.M. Viscoelastic properties of human tears and polymer solutions. Adv Exp Med Biol. 1994; 350:267–270.
44. Bachman W.G., Wilson G. Essential ions for the maintenance of the corneal epithelial surface. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1985; 26:1484–1488.
45. Yoshimura H., Hosokawa K. Studies on the mechanism of salt and water secretion from the lacrimal gland. Jpn J Physiol. 1963; 15:303–318.
46. Pflugfelder SC. Tear film and inflammation. Am J Ophthalmol. 2018; 185:114–120.