

ISSN 1561-8323 (Print)
ISSN 2524-2431 (Online)

МЕДИЦИНА
MEDICINE

УДК 617.7
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2018-62-6-719-724>

Поступило в редакцию 10.10.2018
Received 10.10.2018

Г. Р. Семак, А. В. Людчик, И. Ю. Жерко

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

**НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКИХ ДИСТРОФИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ РОГОВИЦЫ**

(Представлено членом-корреспондентом Н. С. Сердюченко)

Аннотация. В группе пациентов с хроническими дистрофическими заболеваниями роговицы была исследована эффективность коррекции болезни сухого глаза методом субконъюнктивального введения 1 %-ного натрия гиалуроната. Описаны функции гиалурононовой кислоты в зависимости от ее молекулярной массы. Проведенные исследования показывают необходимость использования инъекционной формы гиалуроната натрия при лечении пациентов с заболеванием глазной поверхности.

Ключевые слова: гиалурононовая кислота, болезнь сухого глаза, регенерация, дистрофии роговицы

Для цитирования: Семак, Г. Р. Новый подход к лечению хронических дистрофических заболеваний роговицы / Г. Р. Семак, А. В. Людчик, И. Ю. Жерко // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2018. – Т. 62, № 6. – С. 719–724. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2018-62-6-719-724>

Galina R. Semak, Andrey V. Lyudchik, Irina Yu. Zherko

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

NEW APPROACH TO TREATING CHRONIC DYSTROPHIC CORNEA DISEASES

(Communicated by Corresponding Member Nikolai S. Serduchenko)

Abstract. The efficiency of the treatment of dry eye disease patients with keratopathy at a subconjunctival injection of 1 % sodium hyaluronate was studied. This review describes the functions of hyaluronic acid depending on its molecular weight. The performed study shows the necessity of using the injection form of sodium hyaluronate in the treatment of patients with dry eye disease.

Keywords: hyaluronic acid, dry eye disease, regeneration, corneal dystrophy

For citation: Semak G. R., Lyudchik A. V., Zherko I. Yu. New approach to treating chronic dystrophic cornea diseases. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2018, vol. 62, no. 6, pp. 719–724 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2018-62-6-719-724>

Введение. Хронические дистрофические заболевания роговицы (ХДЗР) – группа заболеваний, характеризующихся нарушением обменных процессов в роговице, ведущих к уменьшению ее прозрачности. Первичные дистрофии встречаются довольно редко и генетически обусловлены. Вторичные возникают в исходе различных состояний: бактериальных и вирусных кератитов, ожоговой болезни, после оперативных вмешательств, на фоне применения глазных капель, содержащих консерванты.

Помутнение роговицы ведет к ухудшению зрительных функций. Другие симптомы, снижающие качество жизни пациентов с ХДЗР (светобоязнь, слезотечение, чувство инородного тела,

быстрая утомляемость зрения), являются проявлением болезни сухого глаза (БСГ). Это состояние не только усугубляет течение ХДЗР, но и может стать их причиной.

В 2017 г. Международная конференция по проблеме сухого глаза DEWS II (Dry Eye WorkShop II), прошедшая под эгидой TFOS (Tear Film and Ocular Surface Society), в своем отчете сформулировала новое определение БСГ с учетом результатов проведенных в период после предыдущей DEWS (2007 г.) в разных странах исследований, так или иначе касающихся данной проблемы.

На сегодняшний день БСГ рассматривается как мультифакторное заболевание глазной поверхности, характеризующееся нарушением гомеостаза слезной пленки и сопровождающееся окулярными симптомами, в которых этиологическую роль играют нестабильность и гиперосмолярность слезной пленки, воспаление и повреждение поверхности глаза, а также нейросенсорные нарушения [1].

В комплексном лечении БСГ давно используется гиалуроновая кислота (ГК) в каплях. Однако часто они оказываются недостаточно эффективными даже при простых состояниях, например, после кераторефракционных операций. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое исследование продемонстрировало, что увеличение толщины слезной пленки, вызванное применением ГК в каплях, отмечается лишь в течение 30 мин у здоровых людей [2]. В связи с этим перспективным видится субконъюнктивальное введение препарата ГК для лечения БСГ III–IV степени.

Функции фрагментов ГК в зависимости от их длины. Известно, что разные фракции ГК опосредуют разные эффекты.

ВМ-ГА – высокомолекулярный гиалуронан (>1000 кДа). Эта объемная молекула занимает значительную часть внеклеточного пространства и способна не только удерживать большое количество воды, обеспечивая механические свойства тканей, но и выполнять функцию молекулярного «сита», защищая клетки от патологических воздействий микроорганизмов, цитокинов, ионов. Протективные эффекты ВМ-ГА могут быть связаны с его способностью подавлять воспаление.

Олиго-ГА гиалуронан (<10 кДа). Большое количество эффектов Олиго-ГА опосредовано его взаимодействиями с рецепторами иммунокомпетентных клеток, реализуемыми в потенцировании воспаления. Олиго-ГА также влияет на эндотелиоциты. Олигомеры, состоящие из 6,8 и 10 дисахаридных элементов, потенцируют пролиферацию эндотелиоцитов и секрецию VEGF [3].

СМ – среднемoleкулярный гиалуронан 250–1000 кДа и НМ-ГА – низкомолекулярный гиалуронан (10–250 кДа). Фрагменты средней и низкой молекулярной массы часто выявляются в виде полидисперсной фракции молекул с перекрывающимися молекулярными массами. СМ- и НМ-ГА проявляют свойства как ВМ, так и Олиго-ГА. Сообщается, что СМ-ГА способен индуцировать дифференцировку мезенхимальных клеток (хондроцитов, кератиноцитов, фибробластов, включая индукцию экспрессии факторов роста; эндотелиоцитов), опосредуя нормальный ответ на повреждение [4]. НМ-ГА ускоряет заживление ран путем индукции экспрессии CD44, RНАММ и накопления коллагена третьего типа. Взаимодействуя с TLR4, НМ-ГА индуцирует апоптоз нейтрофилов, лимитируя реакцию воспаления [5].

Целью нашего исследования явилась разработка алгоритма лечения пациентов с хроническими дистрофическими заболеваниями роговицы на фоне болезни сухого глаза с включением в комплексное лечение инъекционной формы 1 %-ного натрия гиалуроната.

Материалы и методы исследования. В исследование вошли 40 пациентов (51 глаз) в возрасте от 21 до 82 лет. Это пациенты с заболеванием глазной поверхности в исходе воспалительных заболеваний на фоне диагностированной БСГ разной степени выраженности в течение 2–10 лет. Все они до включения в данное исследование регулярно наблюдались у офтальмолога, получали адекватную слезозамещающую терапию с применением капель, содержащих ГК.

Каждый включенный в исследование пациент заполнял разработанную анкету и информированное согласие. Всем пациентам проведен полный объем офтальмологических обследований, включающий визометрию, пневмотонометрию, биомикроскопию, кератопахиметрию, оптическую когерентную томографию (ОКТ) переднего отрезка глаза. Обязательной была диагностика БСГ, включающая тест Ширмера, время разрыва слезной пленки, анализ отделяемого мейбомие-

вых желез, тест LIPCOF, окрашивание флюоресцеином. Все перечисленные выше исследования были включены в разработанный нами протокол обследования пациента с БСГ.

При наличии показаний пациентам выполнялась кератопластика. В последующем проводилось гистологическое и иммуногистохимическое исследование фиксированных в формалине парафиновых срезов операционного материала.

Для проверки достоверности различий групп использовался критерий Манна–Уитни, для установления взаимосвязи между параметрами – однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Статистическая обработка данных проводилась в пакете прикладных программ Statistica 8.0.

Результаты и их обсуждение. Все пациенты до включения в данное исследование регулярно наблюдались у офтальмолога, получали адекватную слезозамещающую терапию с применением капель, содержащих ГК. Несмотря на локальное использование инстилляций ГК, улучшение состояния не наблюдалось, что и явилось причиной включения пациентов в данное исследование.

28 пациентам этой группы с кератопатией в исходе кератита проводилась комплексная терапия с включением инъекционной формы гиалуроновой кислоты 1 %.

20 пациентов (24 глаза) были включены в ранние сроки после купирования острого воспалительного процесса (через 1–2 месяца). В результате были получены положительные клинические результаты (повышение остроты зрения за счет увеличения прозрачности помутнений роговицы у всех пациентов, устранение роговичного синдрома, восстановление толщины роговицы в области патологического очага, улучшение состояния слезной пленки – увеличение суммарной слезопродукции на фоне улучшения качества слезной пленки).

8 пациентов (8 глаз) были включены в исследование по прошествии более длительного срока от купирования воспаления (6 и более месяцев). У этой группы пациентов клинические исходы на фоне проведенной терапии оказались не такими явными. Так, только у троих пациентов было отмечено повышение остроты зрения. Нормализация толщины роговицы, улучшение показателей слезопродукции и качества слезной пленки отмечены у всех пациентов. Отсутствие повышения остроты зрения объясняется центральной локализацией помутнений и более поздними сроками начала терапии.

Изменения объективных показателей состояния передней поверхности глаза (времени разрыва слезной пленки, пробы Ширмера, LIPCOF-теста, данных биомикроскопии) характеризовались положительной динамикой в процессе терапии (рис. 1). Наиболее быстро и значительно изменялись проба Ширмера и время разрыва слезной пленки, что свидетельствует о благоприятном влиянии терапии как на водный, так и на муциновый слой слезной пленки. У молодых пациентов с малым стажем сухого глаза положительная динамика наблюдалась и по результатам LIPCOF-теста. Стоит отметить, что у пожилых пациентов данный тест не информативен.

Динамика объективных показателей во время лечения

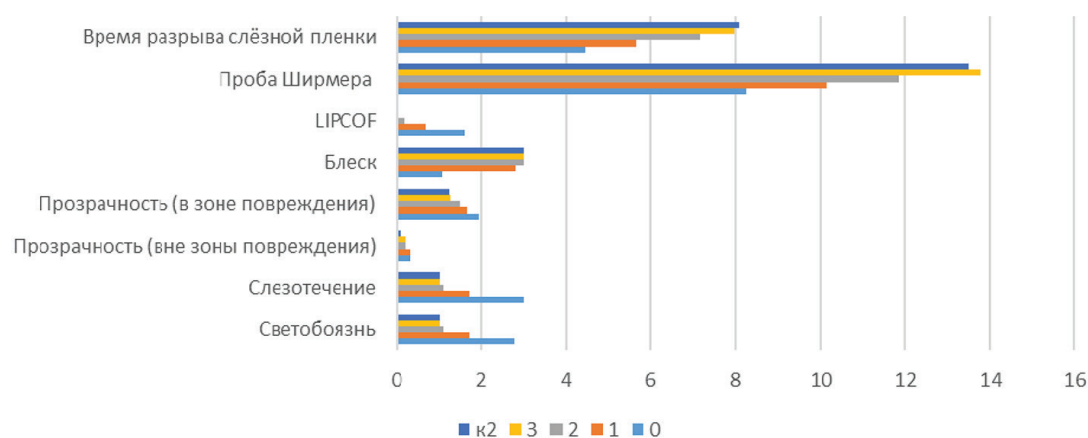


Рис. 1. Динамика объективных показателей во время лечения: 0 – состояние до начала терапии; 1 – после первой инъекции; 2 – после второй инъекции; 3 – после третьей инъекции; k2 – контроль через месяц после последней инъекции

Fig. 1. Dynamics of objective indicators during treatment: 0 – state before therapy; 1 – after the first injection; 2 – after the second injection; 3 – after the third injection; k2 – control one month after the last injection

В исходе воспалительного процесса формируется уплотнение тканей роговицы, сопровождающееся отеком. По данным пахиметрии, толщина роговицы как в зоне повреждения, так и вне ее уменьшалась после курса терапии.

Во многом оценка эффекта терапии при БСГ основывается на субъективных ощущениях пациентов. Уменьшение индекса OSDI отмечалось уже после первой инъекции и продолжало прогрессивно снижаться во время курса и после его окончания вплоть до контроля через месяц после последней инъекции (рис. 2).

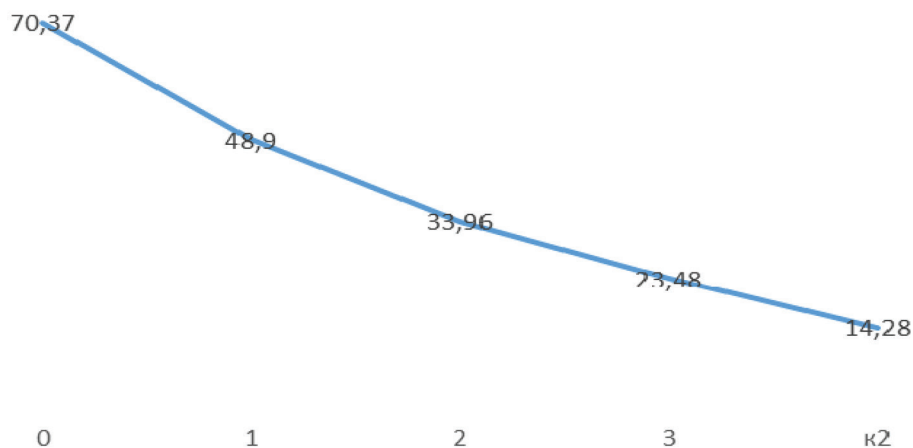


Рис. 2. Изменение индекса OSDI в процессе лечения: 0 – состояние до начала терапии; 1 – после первой инъекции; 2 – после второй инъекции; 3 – после третьей инъекции; k2 – контроль через месяц после последней инъекции

Fig. 2. Change in OSDI during treatment: 0 – state before therapy; 1 – after the first injection; 2 – after the second injection; 3 – after the third injection; k2 – control one month after the last injection

12 пациентов данной группы имели грубые васкуляризированные бельма в исходе тяжелых воспалительных процессов (язвы роговицы, перфорации роговицы на фоне тяжелого длительно леченого кератита). Всем была проведена сквозная субтотальная кератопластика донорской роговицей по стандартной методике.

8 пациентам проводилась предоперационная подготовка с введением гиалуроновой кислоты 1 раз в неделю № 3. У этих пациентов наблюдалась быстрая эпителизация уже на 3-и сутки после кератопластики (рис. 3, 4)

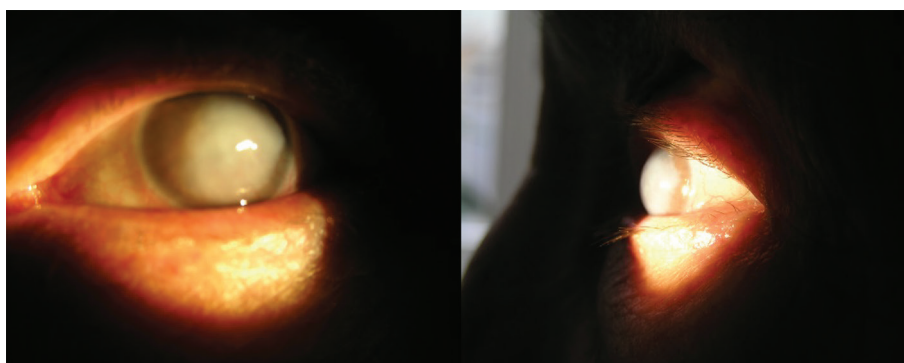


Рис. 3. Биомикроскопия переднего отрезка глазного яблока пациента Ж. до оперативного лечения

Fig. 3. Biomicroscopy of the anterior segment of patient J. before surgical treatment

Четверым пациентам предоперационная подготовка не проводилась. В послеоперационном периоде наблюдалась замедленная эпителизация (отсутствовала на 3-и сутки), что явилось показанием для введения ГК. После введения субконъюнктивально 1 %-ной гиалуроновой кислоты 1 раз в неделю № 3 эпителизация завершилась уже на 10-е сутки у одного, на 12-е сутки у другого пациента.

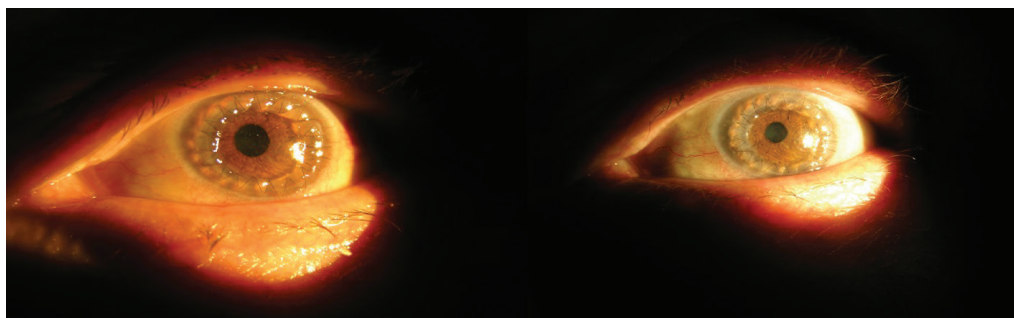


Рис. 4. Биомикроскопия переднего отрезка глазного яблока пациента Г. после оперативного лечения
Fig. 4. Biomicroscopy of the anterior segment of patient G. before surgical treatment

При гистологическом исследовании дисков роговиц после инъекции 1 %-ной низкомолекулярной ГК наблюдается достоверное уменьшение уровня апоптоза в роговичном эпителии и отека стромы по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Иммуногистохимическое исследование показывает увеличение протяженности экспрессии CD44, что может свидетельствовать об увеличении синтеза эндогенной ГК и активизации процессов репарации. При этом протяженность экспрессии провоспалительной молекулы MMP9 не увеличивается. Что делает обоснованным применение данной формы ГК при кератопатии в исходе воспалительных процессов.

Алгоритм лечения пациентов с дистрофическими хроническими заболеваниями при воспалительных заболеваниях переднего отрезка глазного яблока включает субконъюнктивальное введение 1 %-ной ГК инъекционной формы 0,5 мл один раз в неделю № 3. В дальнейшем для большинства пациентов с БСГ I–II показан перевод на инстилляцию препаратов с гиалуроновой кислотой. Для пациентов с БСГ III–IV показано введение гиалуроновой кислоты 1 раз в месяц с контролем состояния переднего отрезка глазного яблока.

При наличии тяжелого ксероза на фоне синдрома Шегрена или нейротрофических нарушений в области орбиты показано назначение инъекций 1 %-ной ГК 1,0 мл под кожу век и субконъюнктивально 0,5 мл для улучшения регенеративных процессов тканей орбиты.

Заключение. Введение экзогенной ГК при кератопатиях может само по себе способствовать регенерации и активации метаболических процессов в тканях роговицы. При этом наиболее оправданным представляется использование низко- и средномолекулярной фракции ГК, сочетающей в себе защитные функции высокомолекулярного гиалурона и активирующее влияние Олиго-ГА на клетки. Дополнительным благоприятным следствием введения экзогенной ГК является активация синтеза эндогенной ГК, что в свою очередь способствует восстановлению гомеостаза переднего отрезка глаза на длительное время после курса проведенной терапии.

Проведенные исследования показывают необходимость использования при лечении хронических дистрофических заболеваний роговицы инъекционной формы низкомолекулярной гиалуроновой кислоты.

Список использованных источников

1. TFOS DEWS II Introduction // The Ocular Surface. 2017 [Electronic resource]. – Mode access: <http://www.theocularsurfacejournal.com/article/S1542>. – Date access: 20.07.2017.
2. Effect of hyaluronic acid on tear film thickness as assessed with ultra-high resolution optical coherence tomography / S. Kaya [et al.] // Acta Ophthalmol. – 2015. – Vol. 93, N 5. – P. 439–443. <https://doi.org/10.1111/aos.12647>
3. HYAL1 hyaluronidase in prostate cancer: a tumor promoter and suppressor / V. B. Lokeshwar [et al.] // Cancer Res. – 2005. – Vol. 65, N 17. – P. 7782–7789. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-05-1022>
4. Oligosaccharides of hyaluronan are potent activators of dendritic cells / C. C. Termeer [et al.] // J. Immunol. – 2000. – Vol. 165, N 4. – P. 1863–1870. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.4.1863>
5. Simpson, M. A. Hyaluronan and hyaluronidase in genitourinary tumors / M. A. Simpson, V. B. Lokeshwar // Front. Biosci. – 2008. – Vol. 13. – P. 5664–5680. <https://doi.org/10.2741/3108>

References

1. TFOS DEWS II Introduction. *The Ocular Surface*. 2017. Available at: <http://www.theocularsurfacejournal.com/article/S1542> (accessed 20 July 2018).
2. Kaya S., Schmidl D., Schmetterer L., Witkowska K. J., Unterhuber A., Aranha dos Santos V., Baar C., Garhöfer G., Werkmeister R. M. Effect of hyaluronic acid on tear film thickness as assessed with ultra-high resolution optical coherence tomography. *Acta Ophthalmologica*, 2015, vol. 93, no. 5, pp. 439–443. <https://doi.org/10.1111/aos.12647>
3. Lokeshwar V. B., Cerwinka W. H., Isoyama T., Lokeshwar B. L. HYAL1 hyaluronidase in prostate cancer: a tumor promoter and suppressor. *Cancer Research*, 2005, vol. 65, no. 17, pp. 7782–7789. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-05-1022>
4. Termeer C. C., Hennies J., Voith U., Ahrens T., Weiss J. M., Prehm P., Simon J. C. Oligosaccharides of hyaluronan are potent activators of dendritic cells. *Journal of Immunology*, 2000, vol. 165, no. 4, pp. 1863–1870. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.4.1863>
5. Simpson M. A., Lokeshwar V. B. Hyaluronan and hyaluronidase in genitourinary tumors. *Frontiers in Bioscience*, 2008, vol. 13, pp. 5664–5680. <https://doi.org/10.2741/3108>

Информация об авторах

Семак Галина Романовна – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, Минск, Республика Беларусь). E-mail: semakgalina@mail.ru.

Людчик Андрей Владимирович. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, Минск, Республика Беларусь). E-mail: sermaxse@gmail.com.

Жерко Ирина Юрьевна – студент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, Минск, Республика Беларусь). E-mail: zherko.irina@mail.ru.

Information about the authors

Semak Galina Romanovna – Ph. D. (Medicine), Associate professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: semakgalina@mail.ru.

Lyudchik Andrey Vladimirovich. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: sermaxse@gmail.com.

Zherko Irina Yurievna – Student. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: zherko.irina@mail.ru.