

Г. Р. Семак, И. Ю. Жерко

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ КЕРАТОПАТИЙ В ИСХОДЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕРЕДНЕГО ОТРЕЗКА ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМЫ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*В группе пациентов, перенесших воспалительное заболевание переднего отрезка глазного яблока с исходом в кератопатию различной степени тяжести и имеющих болезнь сухого глаза, резистентную к инстилляционной терапии (20 пациентов, 27 глаз), была исследована эффективность коррекции болезни сухого глаза методом субконъюнктивального введения 1 % натрия гиалуроната. При наличии показаний пациентам проводилась сквозная субтотальная кератопластика донорской роговицей. Введение экзогенного гиалуроната при кератопатиях способствует регенерации и активации метаболических процессов в тканях роговицы, активизирует синтез эндогенной ГК. Это способствует восстановлению гомеостаза переднего отрезка глаза на длительное время после курса проведенной терапии. Проведенные исследования показывают необходимость использования инъекционной формы гиалуроната натрия при лечении пациентов с заболеванием глазной поверхности в исходе воспалительных заболеваний.*

**Ключевые слова:** дистрофии роговицы, гиалуроновая кислота, болезнь сухого глаза, кератопластика.

**G. R. Semak, I. Y. Gerco**

### CLINICAL RESULTS OF COMPLEX TREATMENT OF KERATOPATHIES IN THE OUTCOME OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE ANTERIOR SEGMENT OF THE EYEBALL USING THE INJECTABLE FORM OF HYALURONIC ACID

*The efficiency of dry eye disease treatment of patients with keratopathy after the anterior eye segment inflammatory disease by subconjunctival injection of 1 % sodium hyaluronate was studied. All patients (20 patients, 27 eyes) had the dry eye disease of varying severity resistant to instillation therapy. In the presence of indications, patients underwent subtotal keratoplasty with donor cornea. The injections of exogenous hyaluronate promote regeneration and activation of metabolic processes in cornea, activates the synthesis of endogenous hyaluronate. It helps to restore the homeostasis of the eye anterior part for a long time after the course of the therapy. The performed study shows the necessity of using the injection form of sodium hyaluronate in the treatment of patients with dry eye disease in the outcome of inflammatory eye diseases.*

**Key words:** corneal dystrophy, hyaluronic acid, dry eye disease, keratoplasty.

В отчете Международной конференции по проблеме сухого глаза DEWS II (Dry Eye WorkShop II), прошедшей в 2017 году под эгидой TFOS (Tear Film and Ocular Surface Society), сформулировано новое определение Болезни сухого глаза (БСГ). 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].

БСГ может развиваться как на фоне общесоматической патологии (сахарный диабет, климактерический синдром, болезни щитовидной железы), так и в исходе других заболеваний глаз (эндотелиально-эпителиальной дистрофии, кератитов). В одних случаях это связано с применением системно и местно лекарственными препаратами (как это происходит в случае глаукомы), в других – с проведением оперативных вмешательств, в том числе кераторефракционных. Уже на начальных этапах развития заболевания пациенты предъявляют жалобы на жжение, чувство инородного тела в глазах, слезотечение, снижение зрения [3], что негативно влияет на качество жизни и трудоспособность.

**Механизмы развития болезни сухого глаза при воспалительных заболеваниях переднего отрезка глазного яблока**

В зависимости от того, какой слой СП преимущественно нарушен, различают три формы сухого кератоконъюнктивита: с повышенной испаряемостью СП, гиповолемическую и комбинированную. Нарушение липидного слоя СП проявляется ее истончением и неомогенностью, ведет к развитию БСГ, обусловленного повышенной испаряемостью. Это наблюдается при блефаритах, дисфункции мейбомиевых желез, ношении контактных линз, после рефракционных операций, при офисном синдроме [4, 5, 7, 9]. Нарушение водно-муцинового слоя ведет к развитию гиповолемической БСГ. Изолированным нарушением водного слоя СП страдают всего 8 % пациентов. Нарушение липидного и водно-муцинового слоя ведет к развитию комбинированной формы БСГ, которая диагностирована у 10 из 18 глаз обследованных нами пациентов.

Синдром сухого глаза наблюдается не только в связи с повышенной испаряемостью, но и в связи со сниженной слезопродукцией. У всех пациентов, включенных в исследование, наблюдалось минимальное количество слезной жидкости – от места контакта до 5,0 мм.

Обструкция выводных протоков мейбомиевых желез ведет к нарушению качественного состава слезной жидкости с повышением ее осмолярности, что является одним из важнейших центральных механизмов в патогенезе БСГ. Гиперосмолярность слезной жидкости является стрессовым фактором для эпителия конъюнктивы и роговицы, который инициирует их активацию и освобождение провоспалительных медиаторов [9, 10].

Секрет мейбомиевых желез при хроническом воспалительном процессе содержит повышенное вдвое по сравнению со здоровыми лицами содержание секреторной фосфолипазы A2(sPLA2). Последняя индуцирует освобождение арахидоновой кислоты и ненасыщенных жирных кислот, которые являются предшественниками простагландинов E2 (PGE2) и лейкотриена B4. Простагландины PGE2, лейкотриен B4 и арахидоновая кислота активируют провоспалительный фактор ФНО-альфа. Провоспалительные цитокины инициируют синтез реактивных форм кислорода, которые индуцируют образование оксида азота, интерлейкинов, а также липидальдегид 4 – гидроксинаоналя (ГНЕ) из линолевой кислоты с последующей активацией фагоцитирующих клеток и хемотракцией клеток воспаления [9].

**Целью** нашего исследования явилась разработка алгоритма лечения пациентов с заболеванием глазной поверхности в исходе хронических воспалительных заболеваний с включением в комплексное лечение инъекционной формы 1 % натрия гиалуроната.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 20 пациентов (27 глаз) в возрасте от 22 до 78 лет. Это пациенты с заболеванием глазной поверхности в исходе хронических воспалительных заболеваний с 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, оптическая когерентная томография (ОКТ) переднего отрезка глаза. Обязательной была диагностика БСГ, включающая тест Ширмера, время разрыва слезной пленки, анализ отделяемого мейбомиевых желез, тест LIPCOF, окрашивание флюоресцеином. Все перечисленные выше исследования были включены в разработанный нами протокол обследования пациента с БСГ. Для оценки состояния роговицы использовалась следующая шкала прозрачности: 0 – абсолютно прозрачная; I – неровность задних слоев, рисунок радужки и контуры зрачка видны хорошо; II – рисунок радужки частично просматривается; III – рисунок радужки не виден, только контуры зрачка; IV – не видны детали. Динамика изменения выраженности симптомов в процессе лечения оценивалась еженедельно в течение курса терапии с помощью теста OSDI (Ocular Surface Disease Index). Для оценки динамики объективных признаков БСГ визометрия, биомикроскопия, тест Ширмера, тест LIPCOF проводился еженедельно перед очередной инъекцией. Контрольное исследование пациента согласно разработанному протоколу проводилось через неделю после последней инъекции. При наличии показаний пациентам выполнялась кератопластика. Для проверки достоверности различий групп использовался критерий Мана-Уитни, для установления взаимосвязи между параметрами – однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Статистическая обработка данных проводилась в пакете прикладных программ Statistica 8.0.

**Анализ полученных клинических результатов лечения пациентов с заболеванием глазной поверхности в исходе хронических воспалительных заболеваний**

Обследование и лечение проводилось 20 пациентам (27 глаз) в возрасте от 22 до 78 лет. У всех пациентов диагностирована БСГ разной степени выраженности в сроки от 2 до 10 лет, которая развилась на фоне хронических воспалительных заболеваний глазной поверхности. Все они 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.

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

10 пациентов (14 глаз) 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 по-

мутнений 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).

7 пациентов (7 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.

У двоих пациентов проводилось и субконъюнктивальное, и подкожное введение гиалуроновой кислоты, так как воспаление проходило на фоне нейротрофического поражения в первом случае, и на фоне синдрома Шегрена во втором.

Изменения объективных показателей состояния передней поверхности глаза (времени разрыва слезной пленки, пробы Ширмера, LIPCOF-теса, данных биомикроскопии) характеризовались положительной динамикой в процессе терапии. 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.

В исходе воспалительного процесса формируется уплотнение тканей роговицы, сопровождающееся отёком. 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.

6 пациентов (6 глаз) 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.

Четырем пациентам проводилась предоперационная подготовка с введением гиалуроновой кислоты 1 раз в неделю № 3. У этих пациентов наблюдалась быстрая эпителизация уже на 3 сутки после кератопластики.

У двоих пациентов предоперационная подготовка не проводилась. В послеоперационном периоде наблюдалась замедленная эпителизация (отсутствовала на 3 сутки), что явилось показанием для введения ГК.

После введения субконъюнктивально 1 % гиалуроновой кислоты 1 раз в неделю № 3 эпителизация завер-

шилась уже на 10 сутки у одного, на 12 сутки у другого пациента.

Метод лечения пациентов с заболеванием глазной поверхности в исходе хронических воспалительных заболеваний с использованием инъекционной формы 1 % гиалуроновой кислоты.

После субконъюнктивального введения 0,5 мл 1 % гиалуроновой кислоты большинство пациентов испытывают незначительный дискомфорт в области инъекции в течение суток. Это связано с усилением локальной гидратации тканей.

На вторые-третьи сутки дискомфорт полностью уходит вместе с роговичными симптомами. При осмотре на щелевой лампе хорошо видно наличие ГК под конъюнктивой и появление блеска тканей переднего отрезка глазного яблока вследствие увлажнения.

На пятые-шестые сутки ГК полностью рассасывается, что объясняет возможность повторной инъекции на 7–8 сутки. Необходимость трех инъекций связана с невозможностью получения стойкого эффекта за более короткий срок. При необходимости более длительного лечения возможен переход на инстилляцию с субконъюнктивальным введением ГК 1 раз в 3–4 недели по требованию.

Алгоритм лечения пациентов с дистрофическими хроническими заболеваниями при воспалительных заболеваниях переднего отрезка глазного яблока включает: субконъюнктивальное введение 1 % гиалуроновой кислоты 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 % гиалуроновой кислоты 1,0 мл под кожу век и субконъюнктивально 0,5 мл для улучшения регенеративных процессов тканей орбиты.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлен характер влияния заболеваний глазной поверхности на активность воспалительного процесса, выраженность послеоперационных осложнений роговицы, частоту обострений хронических дистрофических заболеваний глаз. Изменения объективных показателей состояния передней поверхности глаза (времени разрыва слезной пленки, пробы Ширмера, LIPCOF-теста, данных биомикроскопии) характеризовались положительной динамикой в процессе терапии. 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. По данным пахиметрии толщина роговицы как в зоне повреждения, так и вне ее уменьшалась после курса терапии. 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.

## ❑ Оригинальные научные публикации

Проведенные исследования и анализ клинических результатов доказывают эффективность использования инъекционной формы 1 % низкомолекулярной гиалуроновой кислоты при лечении пациентов с заболеванием глазной поверхности в исходе хронических воспалительных заболеваний.

### Литература

1. TFOS DEWS II Introduction // The Ocular Surface. 2017. Published online: July 20, 2017. – Mode of access: <http://www.theocularsurfacejournal.com>.
2. David, Ben Ezra. Blefaritis and Conjunctivitis. Guidelines for Diagnosis and Treatment // Int. Ocular Inflammation Society. – 2006. – P. 10–18.
3. Бржевский, В. В., Сомов Е. Е. Роговично-конъюнктивальный ксероз: диагностика, клиника, лечение. – СПб.: Сага, 2002. – 142 с.
4. 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, № 2. – P. 75–92.
5. Душин, Н. В. Кератопластика при воспалительных и дистрофических поражениях роговицы / Н. В. Душин, М. А. Фролов, П. А. Гончар // Сборник тезисов докладов VIII Всероссий-

ской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения 2009» / под общей ред. Х. П. Тахчиди. – М.: Изд-во «Офтальмология», 2009. – С. 494.

6. Global Corneal Blindness and the Boston Keratoprosthesis Type I / D. Jared [et al.] // American Journal of Ophthalmology. – 2010. – Vol. 149. – P. 537–539.

7. Сомов, Е. Е., Бржевский В. В. Диагностика и лечение больных с синдромом «сухого глаза»: краткое руководство для врачей. – СПб., 2010. – С. 11–22.

8. Кански, Дж. Дж. Клиническая офтальмология (перев. с англ.). – М., 2006. – С. 70–75.

9. Дрожжина, Г. И. Воспалительные заболевания век. – Одесса, 2011. – С. 6–12.

10. Майчук, Д. Ю. Клинические формы вторичного «сухого глаза»: патогенез, терапия и профилактика // Новые технологии в лечении заболеваний роговицы: Материалы науч.-практ. конф. – М., 2004. – С. 702–706.

11. Bourguignon, L. Y. W., Wong G., Xia W., Man M.-Q., Holleran W. M., Elias P. M. Selective matrix (hyaluronan) interaction with CD44 and RhoGTPase signaling promotes keratinocyte functions and overcomes age-related epidermal dysfunction // J. Dermatol Sci. – 2013;72:32–44. doi:10.1016/j.jdermsci. 2013.05.