

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ России

Кафедра оториноларингологии с офтальмологией (курс офтальмологии)
Кафедра организации здравоохранения с психологией и педагогикой

Научный руководитель: Короев О.А.
Координатор и руководитель проекта "МЕДЛИДЕР": Тамров А.С

Тема: «Гиалуроновая кислота в лечении синдрома сухого глаза»

Выполнили ординаторы по специальности «Офтальмология»:

Хугаева Роксана,
Гадзаова Кристина,
Гагалова Езира

Владикавказ 2020 г.

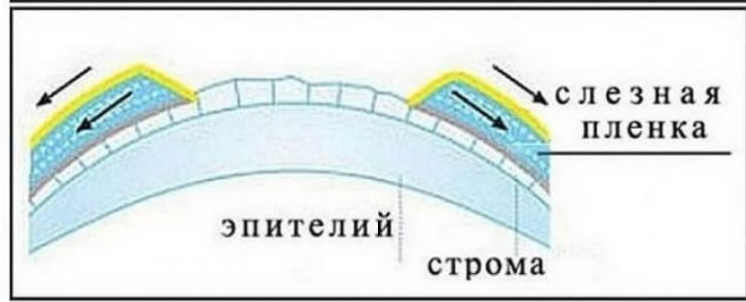
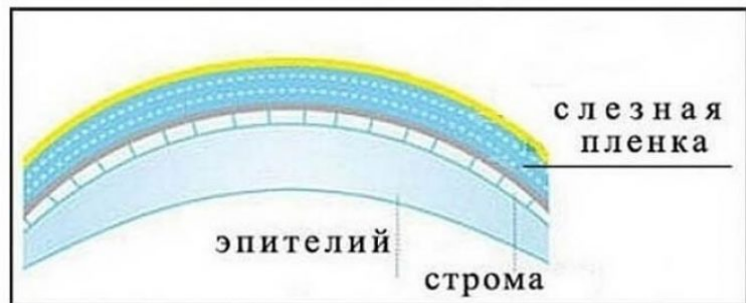
План презентации:

- Определение «синдрома сухого глаза (ССГ))»
- Анатомия и физиология прекоorneальной пленки
- Структура и свойства гиалуроновой кислоты
- История внедрения гиалуроновой кислоты в офтальмологию
- Механизм действия гиалуроновой кислоты
- лечебные средства, содержащие гиалуроновую кислоту
- Исследования офтальмологических фирм
- Список использованной литературы

Синдром сухого глаза

(лат. keratoconjunctivitis sicca, сокращенно KCS, ССГ), или сухой кератоконъюнктивит – заболевание, сопровождающееся дискомфортом, зрительными нарушениями и повреждением поверхностных структур глаза вследствие нарушения стабильности прероговичной слезной пленки.

Синдром "сухого глаза"



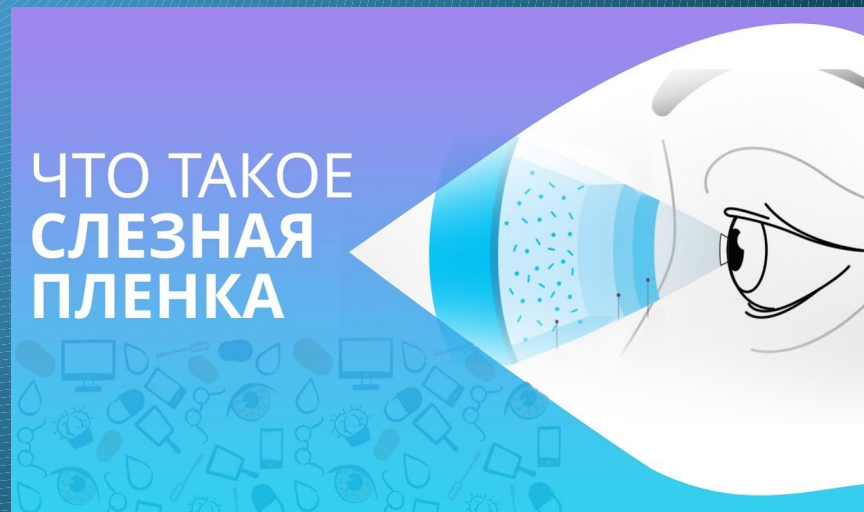
По коду МКБ-10 синдром сухого глаза имеет индекс H04.1

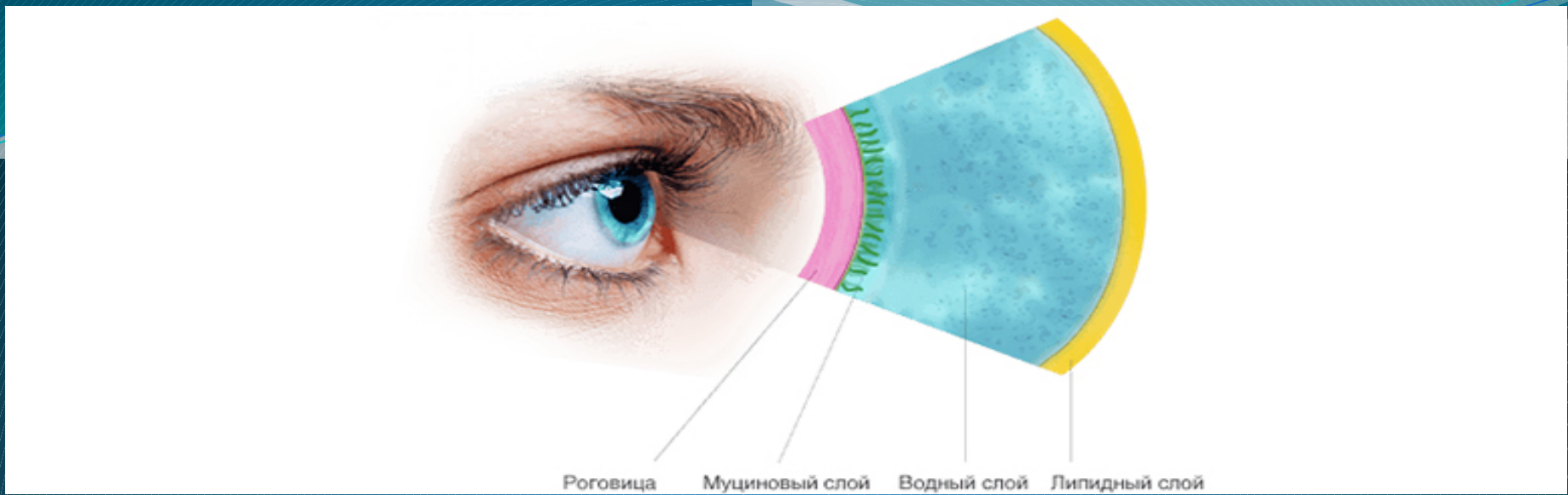
Строение слёзной плёнки

В норме объем слезной жидкости в конъюнктивальной полости составляет 5-6 мкл. Слезная пленка образует слой от 6 до 12 мкм.

В ряде исследований указывается, что слёзная плёнка в норме состоит в основном из воды и муцина и может быть толщиной 40 мкм. В слезной жидкости выделено около 100 видов белков.

Коэффициент преломления слезной пленки равен 1,33, осмолярность 300 мОсм/л, рН 7.0 - 7.3, удельная плотность 1.001-1.008.





Липидный слой представляет собой самый поверхностный слой слёзной плёнки, который продуцируется мейбомиевыми железами, расположенными в тарзальных пластинках век, а также железистыми клетками конъюнктивы Цейса и Молля.

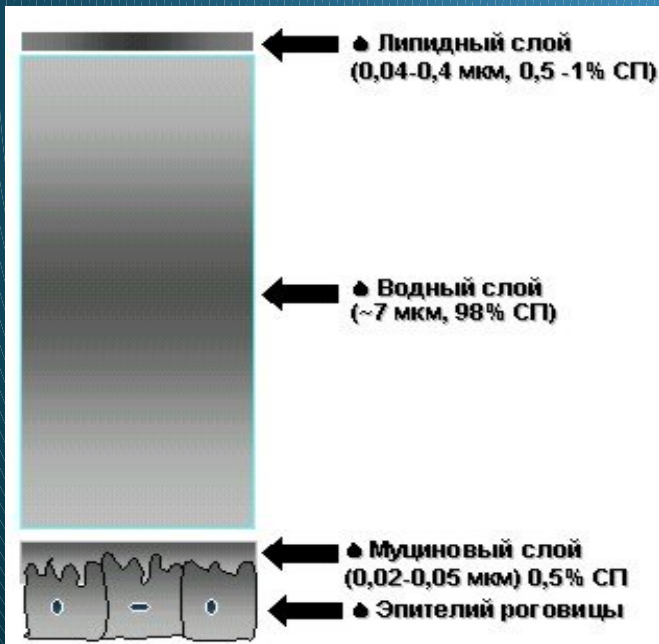
Толщина липидного слоя варьирует в пределах 70-100 нм.

Липидный слой имеет 3 подслоя: наружный подслой – это неполярные липиды, которые контактируют с воздухом и состоят из длинных цепей воска и сложных эфиров, средний подслой, состоящий из длинных цепей липидов и эфиров стеролов и связывающий наружный и внутренний подслои, и внутренний подслой – полярные липиды, которые захватывают воду и удерживают липиды на поверхности водянистой части слёзной плёнки. **За счет полярных липидов липидная пленка удерживается на поверхности слёзной плёнки.**

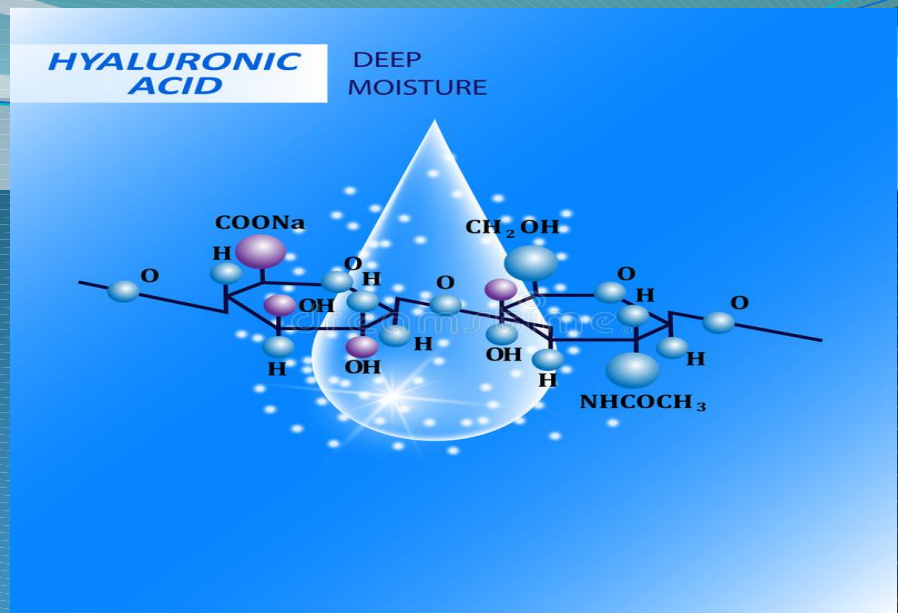
Липидный слой уменьшает испарение водного компонента на 5-10%, и увеличивает вязкость слезы, что обеспечивает смазывание век выделяющимся секретом при моргании. Увеличение концентрации полярных липидов в липидном слое приводит к ускорению разрыва слёзной плёнки.

Водянистый слой – имеет толщину 7-10 мкм, синтезируется основной слёзной железой, добавочными слёзными железами конъюнктивы Краузе и Вольфринга. Водянистый слой составляет 98% от всего объема слёзной плёнки. В его состав входят растворимые в воде электролиты и мукопротеины, факторы бактериологической и иммунной защиты, ферменты, а также различные метаболиты. В состав водянистого слоя входят также иммуноглобулины – Ig A, Ig M, Ig G, Ig E.

Муциновый слой. Муцин формирует слой на поверхности роговицы, образуя гидрофильную прокладку, на которой лежит водянистый слой. Это раствор гликопротеинов, представляющих собой углеводнобелковые комплексы, содержащие гексозамины, гексозы и сиаловые кислоты. Благодаря высоким адгезивным свойствам муцинового слоя осуществляется одна из важных функций слёзной плёнки – равномерное и сбалансированное покрытие поверхности эпителия роговицы.



Трансмембранный муцин MUC1 способствует распределению гелеобразующего муцина MUC5, который, в свою очередь, связан с растворимым муцином MUC7, образующим совместно с водянистым слоем слёзной плёнки единый водянисто-муциновый слой. Снижение продукции трансмембранного муцина приводит к дестабилизации слёзной плёнки, **развивается синдром сухого глаза.**



Гиалуроновая кислота (ГК)

(гиалуронат, гиалуронан) — несulfированный гликозаминогликан, входящий в состав соединительной, эпителиальной и нервной тканей.

Является одним из основных компонентов внеклеточного матрикса, содержится во многих биологических жидкостях.

Гиалуроновая кислота представляет собой поли-(2-ацетамидо-2-дезоксид-Д-глюко)-Д-глюкуроногликан, состоящий из остатков Д-глюкуроновой кислоты и Д-Н-ацетилглюкозамина, соединённых поочерёдно β -1,4- и β -1,3-гликозидными связями.

ГК является природным полимером и относится к группе полисахаридов, которые также называют полисахаридами соединительной ткани, мукополисахаридами или гликозаминогликанами. Данные полисахариды оказывают влияние на распределение воды в соединительной ткани, в т.ч. и **строме роговицы.**

ГК по физико-химическим свойствам может изменять структуру в зависимости от pH (кислотности или щелочности), концентрации соли и влияния градиента давления. Повышение градиента давления и температуры приводит к снижению вязкости раствора. Аналогичным образом вследствие щелочного значения pH образуется более подвижная молекулярная структура.

Помимо вязкоэластических свойств ГК обладает выраженной способностью удерживать воду. Это свойство может быть связано с наличием большого количества гидроксильных групп, что приводит к образованию водородных связей.

Доказано, что ГК стимулирует миграцию эпителиальных клеток, способствующую заживлению ран роговицы.

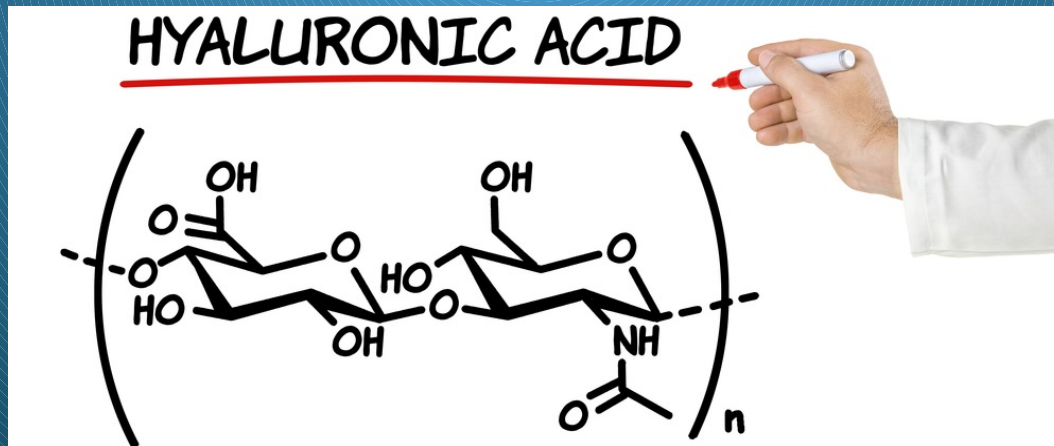


Первый биомедицинский продукт гиалуроната, «Healon», был разработан в 1970-1980-х годах компанией «Pharmacia» и был предназначен для использования в хирургии глаза (например, пересадка роговицы, операции при катаракте, глаукоме и операции по восстановлению отслоившейся сетчатки).

Другие биомедицинские компании также производят бренды гиалуроновой кислотой для глазной хирургии.

ГК входит в состав материала контактных линз для улучшения комфортности их ношения.

Нативная гиалуроновая кислота имеет сравнительно короткий период полураспада, так что были привлечены различные методы производства для увеличения длины цепи и стабилизации молекулы для применения в медицинских целях. Введение перекрестных связей на основе белка, введение молекул, очищающих от свободных радикалов, таких как сорбитол, и минимальная стабилизация цепей гиалуроновой кислоты с помощью химических реактивов, например, стабилизация NASHA — это все методы, которые были использованы.



Препараты для лечения синдрома «сухого глаза» должны обладать физиологическим механизмом действия. Именно такие характеристики присущи препаратам на основе ГК. Во многом переносимость слезозаместителей на основе ГК определяется способом производства.

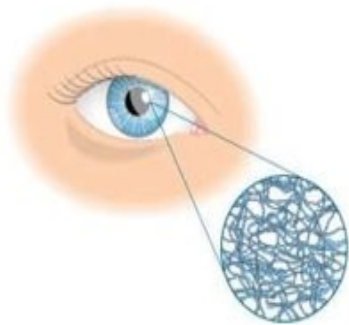


Ранее использовались методы получения ГК из стекловидного тела глаза коровы и гребешка петуха. Недостатками данных методов производства являлись их дороговизна и наличие примесей белка в конечном продукте, что приводило к большому количеству аллергических реакций на препарат. Современное производство ГК основано на процессе ферментации с использованием бактерий (*Streptococcus equi* и *Streptococcus zooepidemicus*). ГК, полученная таким путем, имеет более высокую степень очистки, чем и объясняется лучшая переносимость ГК пациентами.

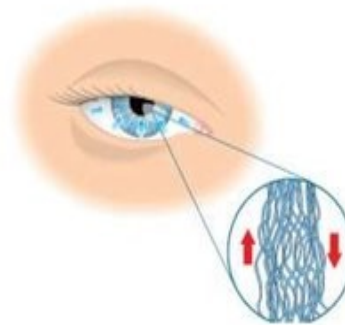
Большое значение имеет сбалансированная концентрация ГК в составе слезозаместительного препарата.

Для более быстрого купирования транзиторных симптомов показано назначение ГК в концентрации **0,2–0,24% Artelac Splash (Bausch + Lomb, США)**. В группе с хроническим течением синдрома «сухого глаза» (возраст старше 55 лет) возможно длительное применение препаратов с меньшей концентрацией ГК – **0,15% Оксиал, (Bausch + Lomb, США)**.

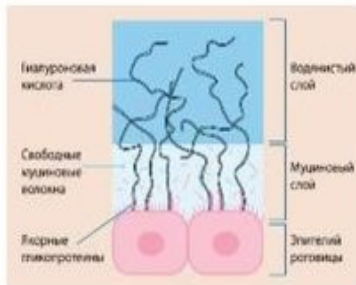
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ



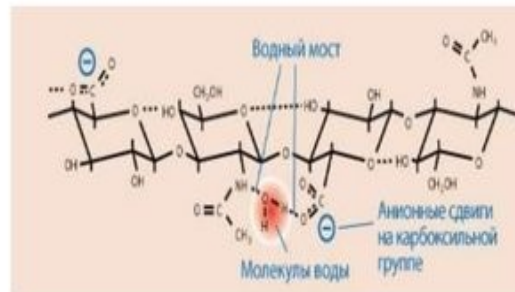
Между морганиями ГК образует длительное защитное покрытие



Во время моргания молекулы ГК выравниваются и легко распределяются по поверхности роговицы



Эффективность и хорошая переносимость ГК обеспечивается ее физическим сходством с муцином.



Гиалуроновая кислота (ГК) связывает и удерживает молекулы воды и способствует ее замедленному испарению

Для обеспечения хорошей переносимости и эффективности лечения слезозаменители должны соответствовать определенным требованиям по своим фармакологическим характеристикам: обладать высокой вязкостью, низкой осмолярностью, соответствовать слезе по ионно-электролитному составу и кислотности.

Чем выше молекулярный вес ГК, тем лучше формируется непрерывная увлажняющая пленка. Таким образом, при одинаковой концентрации ГК в растворе большая вязкость будет наблюдаться при включении в его состав длинноцепочечной ГК с большей молекулярной массой.

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.



Список лекарственных средств (ЛС), содержащих гиалуроновую кислоту:

- 1. Хило-комод*
- 2. Хиломакс-комод*
- 3. Хилозар-комод*
- 4. Хилопарин-комод*
- 5. Гилан Комфорт*
- 6. Гилан Ультра Комфорт*
- 7. Артелак Баланс*



Хило-комод

Состав: натрия гиалуронат
(натриевая соль гиалуроновой
кислоты 0,1 %) 1 мг

Вспомогательные вещества:
лимонная кислота безводная,
натрия цитрат дигидрат,
сорбитол, вода.

Производитель: Урсафарм
Арцнаймиттель ГмбХ

Страна происхождения:
Германия



Хиломакс-комод



Состав: натрия гиалуронат
(натриевая соль гиалуроновой
кислоты 0,2%) 2 мг

Вспомогательные вещества:
лимонная кислота безводная, натрия
цитрата дигидрат, сорбитол, вода.

Производитель: Урсафарм
Арцнаймиттель ГмбХ

Страна происхождения:
Германия

Хилозар-комод

Состав: натрия гиалуронат
(натриевая соль гиалуроновой кислоты 0,1%)

1 мг декспантенол 20 мг

Вспомогательные вещества:

лимонная кислота безводная,
натрия цитрат дигидрат, вода.

Производитель: Урсафарм
Арцнаймиттель ГмбХ

Страна происхождения: Германия



Хилопарин-комод



Состав: натрия гиалуронат (натриевая соль гиалуроновой кислоты 0,1%) 1 мг гепарин натрия 1300 МЕ

Вспомогательные вещества: лимонная кислота безводная, натрия цитрат дигидрат, глицерол, вода.

Производитель: Урсафарм Арцнаймиттель ГмбХ

Страна происхождения: Германия

Гилан Комфорт

Состав : Сорбитол, гиалуронат натрия (0,18%), дигидрат гидрофосфата динатрия, очищенная вода, дигидрат дигидрофосфата натрия

Производитель: ООО «Гротекс» Россия, 195279, Санкт-Петербург



Гилан Ультра Комфорт

Состав: натрия гиалуронат 0,3%, динатр гидрофосфат дигидрат, сорбитол, натрия дигидрофосфат дигидрат, воду.

Производитель ООО «Гротекс» Россия,
195279, Санкт-Петербург



Артелак Баланс

Состав: гиалуроновая кислота в виде натриевой соли (натрия гиалуронат) 0,15 %, борная кислота, полиэтиленгликоль 8000 (Протектор), натрия хлорид, калия хлорид, кальция хлорид дигидрат, магния хлорид гексагидрат, витамин В12, Оксид, вода для инъекций.



Производитель: ООО
«ВАЛЕАНТ»
Россия, 115162, г. Москва

Изучение эффективности раствора Хило-КОМОД при применении у больных с ССГ в Кировской областной клинической больнице

Материал и методы.

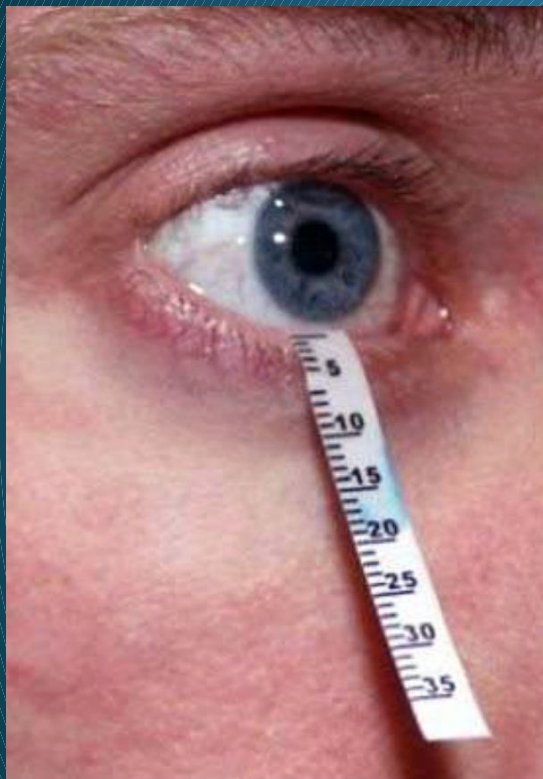
Под наблюдением находились 39 пациентов (78 глаз) с ССГ различной этиологии и степени выраженности. Среди больных были отобраны две группы наблюдения сопоставимые по основным критериям: возраст — 51-72 года (средний 63 года), среднетяжелая форма ССГ. В первой группе, основной (22 человека — 44 глаза), использовали для терапии Хило-КОМОД.

Частоту инстилляций устанавливали индивидуально, но в среднем она составила 3-4 раза в сутки. Длительность лечения — 4 недели. В контрольную группу вошли 17 пациентов (34 глаза), у которых в те же сроки применяли физиологический раствор.

В начале исследования и через 28 дней все пациенты проходили комплексное обследование, которое включало анализ субъективных проявлений роговично-конъюнктивального ксероза по пятибалльной шкале от 1 до 5 (где 1 — отсутствие дискомфорта, 2 — незначительный дискомфорт, 3 — умеренно выраженный дискомфорт, 4 — отчетливо выраженный дискомфорт, 5 — резко выраженный дискомфорт) по 3 признакам: ощущение сухости, жжения в глазах, чувство инородного тела; исследование слезопродукции по Ширмеру и обследование переднего отрезка глаза.

Результаты и обсуждение. В основной группе субъективный дискомфорт в начале исследования оценивался больными в среднем в $2,9 \pm 0,1$ балла, тест Ширмера составил $8,7 \pm 0,6$ мм; в контрольной — $3,0 \pm 0,2$ балла и $8,5 \pm 0,8$ мм соответственно; у всех больных наблюдались уменьшение слезного мениска у краев век и вялая гиперемия конъюнктивы.





Через 4 недели применения средства Хило-КОМОД заметно уменьшилась выраженность субъективных клинических проявлений ксероза и составила $1,8 \pm 0,2$ балла. В группе контроля данный показатель снизился на меньшую величину и составил $2,2 \pm 0,3$ балла. Тест Ширмера увеличился в основной группе до $9,2 \pm 0,8$ мм, в контрольной — до $8,8 \pm 1,1$ мм. В основной группе объективно уменьшилась гиперемия конъюнктивы у 19 человек (86,4%), в контрольной — у 9 человек (52,9%). Непереносимости раствора в основной группе не наблюдалось ни у одного больного.

Выводы. Средство искусственной слезы Хило-КОМОД фирмы Урсафарм обладает достаточно высокой эффективностью в лечении больных с ССГ, прекрасной биосовместимостью с тканями глаза, способствует существенному уменьшению субъективного дискомфорта у пациентов.

Авторы: Мосунова Е.П., Абрамова Т.В., Вохмянина Т.Г., Мазина Н.К.

В контролируемом двойном слепом перекрестном исследовании с участием 20 пациентов с тяжелой степенью синдрома «сухого глаза» назначали 0,1% раствор ГК, 0,2% раствор ГК или плацебо 6 р./день ежедневно в течение 14 дней. Целью данного исследования была не только оценка эффективности ГК при тяжелой степени «сухого глаза», но и определение наиболее эффективной концентрации препарата. В отношении результатов теста Ширмера, определения времени разрыва слезной пленки (ВРСП) и результатов теста окрашивания бенгальским розовым не было отмечено значительных различий между группами, получавшими 0,1% раствор ГК и плацебо. Однако при сравнении более высокой концентрации раствора ГК – 0,2% с плацебо было выявлено значимое различие результатов окрашивания бенгальским розовым в группе пациентов, получавших ГК ($P < 0,005$). В данной группе также наблюдалось более выраженное увеличение ВРСП по сравнению с таковым при применении плацебо ($P < 0,005$).





В сравнительном рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 12 пациентов проводилась оценка ВРСП при назначении 0,05%, 0,1% или 0,3% раствора ГК. Измерения ВРСП проводились до инстилляцией глазных капель, а также через 5, 15, 30, 60, 120 и 180 мин. после нее. Было выявлено значительное увеличение ВРСП для концентраций ГК 0,1% и 0,3% .

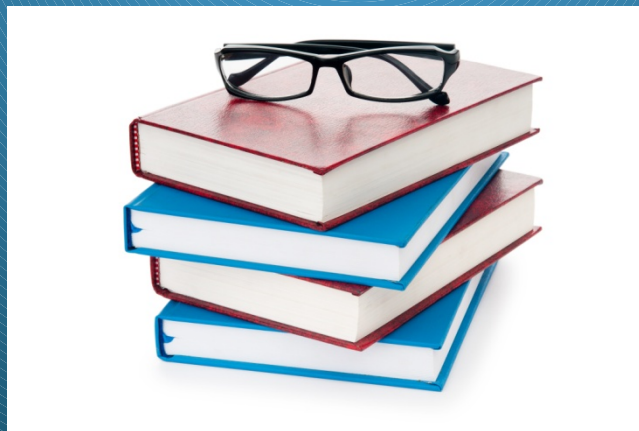
Для оценки субъективной переносимости и ВРСП у пациентов с недостаточностью липидного компонента слезной пленки 10 пациентам инстиллировали 0,18% раствор ГК в один глаз и 0,3% раствор гидроксипропилметилцеллюлозы – в другой. Оба способа лечения привели к значительному увеличению ВРСП через 15, 30 и 60 мин. после закапывания по сравнению с исходным уровнем ($P < 0,05$), однако увеличение ВРСП в группе, получавшей ГК, было существенно выше на 30 и 60 мин. наблюдения ($P = 0,04$ и $P = 0,005$ соответственно) .

Таким образом, учитывая результаты данных исследований, терапевтически значимой концентрацией ГК можно считать концентрацию 0,1–0,3%.

Авторы: Егоров А.Е., Елисеева Т.О.

Литература:

1. Аветисов, С. Э. Офтальмология. Национальное руководство / под ред. Аветисова С. Э. , Егорова Е. А. , Мошетовой Л. К. , Нероева В. В. , Тахчиди Х. П. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 752 с.
2. Бржеский В.В., Егорова Г.В., Егоров Е.А. Синдром сухого глаза и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. – М.:
3. ГЭОТАР-МЕД, 2016. – 464 с.
4. Глазные болезни. Учебник. / Под редакцией В.Г. Копаевой. – М.: Офтальмология, 2018. – 495 с.
5. Егоров А.Е., Елисеева Т.О. Препараты гиалуроновой кислоты в лечении синдрома «сухого глаза». РМЖ «Клиническая Офтальмология», 2016. №4, стр. 224-226.
6. Конференция компании «Аллерган» Лечение заболеваний глазной поверхности - оптимизация и новые перспективы. Российская офтальмология онлайн № 10
7. Мосунова Е.П., Абрамова Т.В., Вохмянина Т.Г., Мазина Н.К. Современные подходы фармакотерапии возрастной офтальмопатологии. Вятский медицинский вестник, 2009. №2-4. с. 20-26.
8. Оганезова Ж.Г. Препараты на основе гиалуроновой кислоты в лечении синдрома «сухого глаза». РМЖ. Клиническая Офтальмология, 2013. №3 . с. 119.



Спасибо за внимание!

