



## ГИАЛУРОНАТ НАТРИЯ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЗРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ «СУХОГО ГЛАЗА»

УДК 617.764  
ГРНТИ 76.29.56  
BAK 14.01.07

© *Е. Мруква-Коминек, А. Роговска-Годела*

Офтальмологическая клиника кафедры офтальмологии Силезского медицинского университета, Независимая общественная клиническая больница № 5, Катовице, Польша

✧ Динамично меняющаяся слёзная плёнка является первой преломляющей средой глаза, и её стабильность играет чрезвычайно важную роль для оптической системы органа зрения в целом. Нарушения слёзной плёнки чаще всего проявляются нечёткостью и затуманиванием зрения, которые можно оценить посредством aberрометрии при помощи анализаторов волнового фронта. При синдроме «сухого глаза» (ССГ) регистрируется более высокий процент аберраций оптической системы глаза, в первую очередь аберраций высших порядков, что снижает качество зрения у пациентов с ССГ. Исключительная способность связывать воду, псевдопластические свойства, регенераторный эффект и антиоксидантное действие делают гиалуронат натрия идеальным компонентом искусственных слёз. Безопасность и эффективность гиалуроната натрия в лечении пациентов с ССГ были подтверждены в большом количестве исследований. 0,15 % офтальмологический раствор гиалуроната натрия (Оксиал™, АО Сантэн, Финляндия) является эффективным препаратом искусственной слезы для лечения пациентов с синдромом «сухого глаза», хорошо переносится и сокращает как аберрации высших порядков, так и средний сферический эквивалент рефракции.

✧ *Ключевые слова:* синдром «сухого глаза»; аберрации высших порядков; гиалуроновая кислота.

### ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА — ИДЕАЛЬНЫЙ КОМПОНЕНТ ИСКУССТВЕННЫХ СЛЁЗ

Встречаясь во всех живых организмах, гиалуроновая кислота является биополимером, имеющим одинаковую структуру вне зависимости от того, содержится ли она в организме человека или в примитивном одноклеточном. Гиалуроновая кислота — это гликозаминогликан — мукополисахарид, состоящий из D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина, соединённых между собой посредством чередующихся бета-1,4- и бета-1,3-гликозидных связей. Спиральная структура макромолекулы гиалуроновой кислоты придаёт последней исключительные псевдопластические свойства и высочайшую гидрофильность, позволяющую каждой молекуле связываться с количеством воды, тысячекратно превышающим собственную массу макромолекулы. Кроме того, молекула гиалуроновой кислоты может служить осью, вокруг которой могут связываться другие протеогликаны, образуя тем самым цепи и агрегаты протеогликанов.

Гиалуроновая кислота входит в состав многих тканей человеческого организма. В частности, в коже она является компонентом межклеточного матрикса дермы, а в эпидермисе играет роль вещества, связывающего воду. В глазу гиалуроновая кислота входит в состав стекловидного тела, во-

дянистой влаги и слёзной жидкости, в которой она ответственна за надлежащее увлажнение поверхностных структур глаза.

Помимо увлажнения, гиалуроновая кислота ускоряет процессы заживления ран и обладает противовоспалительными свойствами. Концентрация гиалуроновой кислоты в слезе увеличивается при повреждении поверхности глаза, что естественным образом способствует процессам эпителизации. Вместе с этим гиалуроновая кислота индуцирует увеличение выработки фибронектина, играющего ключевую роль в восстановлении повреждённых тканей. Защитная функция гиалуроновой кислоты также состоит в том, что она препятствует повреждению тканей вследствие оксидативного стресса, вызываемого свободными радикалами.

Физико-химические свойства гиалуроновой кислоты зависят от температуры, pH и величины коэффициента сдвига. Она способна менять свою структуру в процессе мигания. При открытых глазах гиалуронат натрия более вязок и, покрывая глазную поверхность, стабилизирует слёзную плёнку и пролонгирует время её разрыва. Но как только происходит мигательное движение, вязкость гиалуроната натрия мгновенно снижается, что позволяет векам беспрепятственно скользить, а гиалуроновой кислоте — равномерно распределяться по поверхности глаза.

В офтальмологии гиалуроновая кислота широко применяется как в офтальмохирургии, так и при консервативном лечении. Содержащие гиалуронат натрия препараты используются во время операций по поводу катаракты и глаукомы, операций на роговице, при хирургии заднего отдела глаза, а также при глазной травме. Помимо своих вискоэластичных свойств они облегчают проведение тампонады и препятствуют образованию спаек. Для консервативной терапии препараты на основе гиалуроната натрия применяются, главным образом, при лечении пациентов с синдромом «сухого глаза» (ССГ), поскольку исключительная способность связывать воду делает гиалуронат натрия идеальным компонентом искусственных слёз.

Препараты, содержащие гиалуроновую кислоту, не снижают остроты зрения, хорошо переносятся и, равномерно распространяясь по поверхности роговицы, создают тончайший увлажняющий биосовместимый слой, который интегрируется со слёзной плёнкой. Безопасность и эффективность гиалуроната натрия в лечении пациентов с ССГ, включая наиболее сложные случаи синдрома Сьёгрена, были подтверждены большим количеством исследователей, проводивших как субъективные, так и объективные тесты: время разрыва слёзной плёнки, окрашивание поверхности глаза витальными красителями (флюоресцеином, лисаминовым зелёным или бенгальским розовым), тест Ширмера I [1–3, 18, 20]. Кроме того, положительное влияние гиалуроната натрия на эпителий глазной поверхности было подтверждено методом импрессионной цитологии [1, 2]. Препараты на основе гиалуроновой кислоты доказали свою высокую эффективность при лечении пациентов с ССГ, вызванным дефицитом липидного слоя слёзной плёнки. Время разрыва слёзной плёнки на фоне лечения было значимо выше по сравнению с теми пациентами, кто получал препараты на основе метилцеллюлозы [14].

### **ОСТРОТА И КАЧЕСТВО ЗРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ «СУХОГО ГЛАЗА»**

Динамично меняющаяся слёзная плёнка является первой преломляющей средой глаза, и её стабильность играет чрезвычайно важную роль для оптической системы органа зрения в целом. В то же время изменения слёзной пленки и, как следствие, ухудшение качества зрения оказываются одним из самых частых проявлений патологии поверхности глаз и, в частности, ССГ. Так, основываясь на результатах кератометрии, S. Pflugfelder (2004) выявил значимо больший процент нерегулярного астигматизма и, следовательно, худшие

показатели рефракции у пациентов с ССГ [13]. При ССГ, в особенности при его тяжёлых формах, сопровождающихся эпителиопатией роговицы, может снижаться не только качество зрения, но и его острота.

Обычно у пациентов с ССГ оценку остроты зрения проводят по оптотипам Снеллена или кольцам Ландольта [6]. Однако нарушения слёзной плёнки чаще всего проявляются нечёткостью и затуманиванием зрения, которые гораздо точнее можно оценить посредством исследования контрастной чувствительности, а также посредством aberрометрии при помощи анализаторов волнового фронта. Именно поэтому некоторые исследователи придают особое значение тому, что на фоне консервативного лечения слёзозаменителями или хирургического лечения методом окклюзии слёзных точек у пациентов с ССГ статистически значимо улучшаются как острота, так и качество зрения.

В частности, японские авторы M. Kaido et al. (2004) при проверке по кольцам Ландольта зафиксировали статистически значимое улучшение остроты зрения у половины обследованных пациентов с ССГ на фоне синдрома Стивенса—Джонсона после установки им обтураторов слёзных точек [6].

Качество зрения зависит не только от его остроты, но и от контрастной чувствительности, которая, как было установлено, снижается на фоне ССГ [16]. G. Rieger (1993) [15] и F.-C. Huang et al. (2002) [5] проводили мониторинг контрастной чувствительности у пациентов с ССГ до и после инстилляций им искусственных слёз. В обоих исследованиях было продемонстрировано статистически достоверное улучшение контрастной чувствительности после инстилляций слёзозаменителей.

Изменение преломляющей силы роговицы может быть зафиксировано посредством aberрометрии. К наиболее часто используемым методам оценки aberраций оптической системы глаза, вызванных изменениями слёзной плёнки, можно отнести кератотопографию и технологию волнового фронта [8,11]. В настоящее время все больше и больше внимания уделяется aberрациям высших порядков (Higher-Order Aberrations) и их влиянию на остроту зрения [4, 17]. Их появление, в том числе, может быть обусловлено изменениями слёзной плёнки, связанными с широкой распространённостью ССГ. Технология волнового фронта нашла своё применение в оценке влияния слёзной плёнки на свойства оптической системы глаза [8, 11, 21]. В доступной литературе имеется несколько опубликованных исследований, в которых путём технологии волнового фронта оценивалось

влияние изменений слезной пленки на оптические аберрации.

R. Montés-Micó et al. (2004) [9] сравнивали оптические аберрации у здоровых людей и у пациентов с ССГ и обнаружили у последних высокий процент аберраций высших порядков. По мнению авторов, «затуманивание» зрения, на которое часто жалуются пациенты с ССГ, может быть связано с появлением у них оптических аберраций, снижающих качество зрения.

Тот же исследователь оценивал влияние препаратов искусственной слезы на оптические аберрации при ССГ и отметил уменьшение среднего показателя общих аберраций после инстилляций, а также улучшение качества зрения [11]. Согласно анализу, выполненному R. Montés-Micó (2007), на фоне лечения у пациентов наступало статистически значимое уменьшение аберраций высших порядков при одновременном снижении общих аберраций оптической системы, хотя изменение последнего показателя не было статистически значимым [11].

Y. Wang et al. (2009) проводили оценку выраженности аберраций высших порядков у пациентов с ССГ по сравнению со здоровыми людьми и обнаружили большую выраженность аберраций при ССГ [21]. I. Toda et al. (2009) сравнивали аберрации высших порядков у пациентов с редкими мигательными движениями, носящих контактные линзы, с таковыми у пациентов, перенесших коррекцию аномалий рефракции по методу LASIK. Они обнаружили статистически значимое увеличение аберраций высших порядков у пациентов, носящих контактные линзы [19]. В свою очередь S. Koh et al. (2008) использовали аберрометрию для измерения аберраций высших порядков у пациентов с ССГ, у которых имелись либо отсутствовали дефекты эпителия роговицы. Они выявили статистически значимо больший процент аберраций высших порядков у пациентов с эпителиальными дефектами роговицы [7].

В исследовании M. Naoyuki et al. (2009) было продемонстрировано, что нарушение структуры слезной пленки приводит к увеличению доли аберраций высших порядков, подтверждая тот факт, что изменение объема и динамики слезной пленки выражается при аберрометрии колебаниями показателей [8]. С результатами, полученными M. Naoyuki et al. (2009), коррелируют и результаты наших собственных исследований [12] и, в особенности, тот факт, что на фоне слезозаместительной терапии наблюдается значительное сокращение аберраций высших порядков, а также сокращение среднего сферического эквивалента рефракции.

И наконец, R. Montés-Micó et al. (2004) изучали оптические аберрации у пациентов с ССГ на фоне применения искусственных слез на основе 0,18 % гиалуроната натрия [10]. Измерения проводились перед инстилляцией препарата, а также сразу и 10 минут спустя после инстилляций, всякий раз через 5–10 секунд после мигательного движения, чтобы избежать испарения слезы. Наблюдалось статистически значимое сокращение показателя общих аберраций сразу после закапывания, и отсутствие существенных различий через 10 минут после инстилляций [10].

### СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

Подобный анализ аберраций оптической системы глаза проводился нами у 25 пациентов с ССГ (50 глаз) в офтальмологической клинике кафедры офтальмологии Силезского медицинского университета в Катовице (Польша) [12]. Обследование производилось до начала лечения и во время терапии препаратом искусственной слезы в форме глазных капель на основе 0,15 % раствора гиалуроновой кислоты (Оксиал™, Santen Oy, Финляндия). До включения в исследование всем пациентам проводились видеокератоскопия при помощи кератотопографа TMS-2 (Tomey GmbH, Германия) для оценки средних показателей роговичного астигматизма (ASTc), а также аберрометрия глаза с использованием анализатора волнового фронта WASCA (Carl Zeiss — Meditec, Германия), снабженного датчиком Хартманна—Шака (Hartmann-Shack), при помощи которого оценивались средний сферический эквивалент рефракции (SE), среднеквадратичное отклонение волнового фронта для общих аберраций (Total Aberrations Root Mean Square, TA-RMS) и аберраций высших порядков (Higher-Order Aberrations, HOA). Тесты повторялись через 15 минут после инстилляций 0,15 % раствора гиалуроната натрия (Оксиал, Santen Oy), а также в период наблюдения через 7 дней, 1 месяц и 3 месяца после начала лечения. Пациенты применяли 0,15 % раствор гиалуроната натрия методом инстилляций 5 раз в день в оба глаза. Полученные результаты были статистически проанализированы с использованием непараметрических тестов Фридмана (ANOVA).

При оценке средних показателей роговичного астигматизма (ASTc), полученных при кератотопографии при помощи TMS-2, достоверных изменений в процессе лечения зарегистрировано не было ( $p < 0,71$ ). При оценке среднеквадратичного отклонения волнового фронта для общих аберраций (TA-RMS), полученных с использованием аберрометра

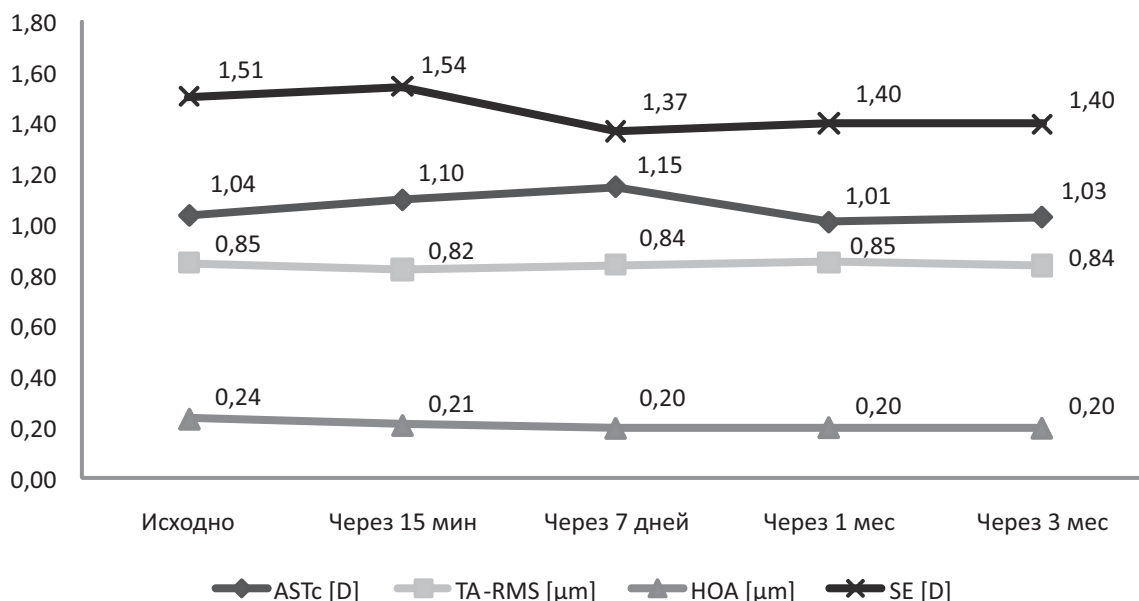


Диаграмма 1. Динамика средних показателей роговичного астигматизма (ASTc), среднеквадратичного отклонения волнового фронта для общих aberrаций (TA-RMS) и aberrаций высших порядков (HOA), а также среднего сферического эквивалента рефракции (SE) исходно и на фоне лечения 0,15% раствором гиалуроната натрия (Оксиал™, АО Сантэн, Финляндия)

WASCA, оказалось, что среднее значение этого показателя немного уменьшилось, хотя изменения не были статистически достоверными ( $p < 0,31$ ). Вместе с этим, при измерении aberrаций высших порядков (HOA) мы обнаружили статистически значимое их уменьшение на фоне терапии 0,15% раствором гиалуроната натрия ( $p < 0,05$ ). Измерение среднего сферического эквивалента рефракции (SE) при помощи aberрометра WASCA также показало статистически значимое уменьшение этого показателя в ходе лечения ( $p < 0,05$ ). Для наглядности полученные результаты приведены на диаграмме 1.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы и собственные наблюдения позволяют нам сделать вывод, что острота зрения у пациентов с ССГ может снижаться, особенно в запущенных случаях с сопутствующей эпителиопатией роговицы. При ССГ, в случае оценки с использованием aberрометра WASCA, регистрируется более высокий процент aberrаций оптической системы глаза, в первую очередь aberrаций высших порядков, что снижает качество зрения у этих пациентов.

0,15% офтальмологический раствор гиалуроната натрия (Оксиал™, АО Сантэн, Финляндия) является эффективным препаратом искусственной слезы для лечения пациентов с синдромом «сухого глаза», хорошо переносится и сокращает как aberrации высших порядков, так и средний сферический эквивалент рефракции.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aragona P., Di Stefano G., Ferreri F. et al. Sodium hyaluronate eye drops of different osmolarity for the treatment of dry eye in Sjögren's syndrome patients. // Br J Ophthalmol. — 2002. — Vol. 86, N8. — P. 879–884.
2. Aragona P., Papa V., Micali A. et al. Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye. // Br J Ophthalmol. — 2002. — Vol. 86, N2. — P. 181–184.
3. Condon P. I., McEwen C. G., Wright M. et al. Double blind, randomised, placebo controlled, crossover, multicentre study to determine the efficacy of a 0.1% (w/v) sodium hyaluronate solution (Fermavisc) in the treatment of dry eye syndrome // Br. J. Ophthalmol. — 1999. — Vol. 83, N 10. — P. 1121–1124.
4. Grabska-Liberek I. (Ed.). Chirurgia refrakcyjna. Basic and Clinical Science Course, część 13, wydanie I. — Elsevier Urban & Partner. Wrocław, 2007. — P. 13–20.
5. Huang F.-C., Tseng S.-H., Shih M.-H., Chen F. K. Effect of Artificial Tears on Corneal Surface Regularity, Contrast Sensitivity and Glare Disability in Dry Eyes // Ophthalmology. — 2002. — Vol. 109. — P. 1934–1949.
6. Kaido M., Goto E., Dogru M., Tsubota K. Punctal Occlusion in the Management of Chronic Stevens-Johnson Syndrome. // Ophthalmology. — 2004. — Vol. 111. — P. 895–900.
7. Koh S., Maeda N., Hirohara Y. et al. Serial measurements of higher-order aberrations after blinking in patients with dry eye. // Invest Ophthalmol Vis Sci. — 2008. — Vol. 49, №1. — P. 133–138.
8. Maeda N. Clinical applications of wavefront aberrometry — a review. // Clin Experiment Ophthalmol. — 2009. — Vol. 37, N 1. — P. 118–29.



9. *Montés-Micó R., Cáliz A., Alió J. L.* Wavefront analysis of higher order aberrations in dry eye patients. // *J Refract Surg.* — 2004. — Vol. 20, N3. — P. 243–247.
10. *Montés-Micó R., Cáliz A., Alió J. L.* Changes in ocular aberrations after instillation of artificial tears in dry-eye patients. // *J Cataract Refract Surg.* — 2004. — Vol. 30, N8. — P. 1649–1652.
11. *Montés-Micó R.* Role of the tear film in the optical quality of the human eye. // *J. Cataract Refract Surg.* — 2007. — Vol. 33, N9. — P. 1631–1635.
12. *Mrukwa-Kominek E., Rogowska-Godela A., Buczak-Gasińska K., Drzyzga Ł.* Wpływ roztworu 0,15 % hialuronianu sodu na aberracje układu optycznego u pacjentów z zespołem suchego oka // *Magazyn Lekarza Okulisty.* — 2010. — Vol. 4, N5. — P. 233–237.
13. *Pflugfelder S.* Studies yield a deeper understanding of Dry Eye // *Review of Ophthalmology.* — Oct 2004. — P. 64–68.
14. *Prabhasawat P., Tesavibul N., Kasetuwan N.* Performance profile of sodium hyaluronate in patients with lipid tear deficiency: randomised, double-blind, controlled, exploratory study. // *Br. J. Ophthalmol.* — 2007. — Vol. 91, N4. — P. 47–50.
15. *Rieger G.* Contrast Sensitivity in patients with Keratoconjunctivitis Sicca before and after artificial tear application. // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmology.* — 1993. — Vol. 211, N10. — P. 577–579.
16. *Rolando M., Lester M., Macri A., Calabria G.* Low spatial-contrast sensitivity in dry eyes. // *Cornea.* — 1998. — Vol. 7. — P. 376–379.
17. *Schallhorn S. C., Misiuk-Hojto M.* (red.): LASIK oparty na analizie wavefront. *Focal Points. / Clinical Modules for Ophthalmologist.* — 2008. — Vol. 16, N1. — P. 2–3.
18. *Shimmura S., Ono M., Shinozaki K. et al.* Sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eyes // *Br. J. Ophthalmol.* — 1995. — Vol. 79, N11. — P. 1007–1011.
19. *Toda I., Yoshida A., Sakai C. et al.* Visual performance after reduced blinking in eyes with soft contact lenses or after LASIK // *J. Refract. Surg.* — 2009. — Vol. 25, N1. — P. 69–73.
20. *Vogel R., Crockett R. S., Oden N. et al.* Demonstration of efficacy in the treatment of dry eye disease with 0.18 % sodium hyaluronate ophthalmic solution // *Am. J. Ophthalmol.* — 2010. — Vol. 149, N4. — P. 594–601.
21. *Wang Y., Xu J., Sun X. et al.* Dynamic wavefront aberrations and visual acuity in normal and dry eyes // *Clin Exp Optom.* — 2009. — Vol. 92, N3. — P. 267–73.

### SODIUM HYALURONATE AND ITS EFFECT ON VISION IN PATIENTS WITH DRY EYE SYNDROME

*Mrukwa-Kominek E., Rogowska-Godela A.*

✧ **Summary.** Tear film is a dynamically changing, first refractive layer of the eye which stability is extremely important for optical properties of the organ of vision. Disturbed tear film results in such refractive disorders as fuzzy, hazy vision, which can be assessed by means of aberrometry examinations. In dry eye syndrome there is a higher percentage of optical system aberrations, primarily higher-order aberrations, which reduces the visual quality in dry eye patients. Excellent water binding properties, pseudoplastic behavior, wound healing and antioxydative effects make hyaluronic acid the ideal component of artificial tears. Safety and efficacy of hyaluronan in the treatment of dry eye syndrome has been confirmed by a number of trials. Sodium hyaluronate is an efficient and well tolerated ingredient of artificial tear preparations used in dry eye therapy which, in the form of 0.15% solution (Oxyl<sup>TM</sup>, Santen Oy, Finland), reduces both higher-order aberrations and spherical equivalent refraction in dry eye patients.

✧ **Key words:** dry eye syndrome; higher-order aberrations; sodium hyaluronate.

#### Сведения об авторах:

**Мруква-Коминек Ева** — к. м. н., доцент кафедры офтальмологии Силезского медицинского университета (зав. кафедрой проф. Ванда Романюк).

Независимая общественная клиническая больница № 5, 40-952, Польша, Катовице, ул. Цеглана 2.

E-mail: mrukwakominek@okulistyka.katowice.pl.

**Роговска-Годела Анна** — к. м. н., врач-офтальмолог. Независимая общественная клиническая больница № 5, 40-952, Польша, Катовице, ул. Цеглана 2.

E-mail: mrukwakominek@okulistyka.katowice.pl.

**Mrukwa-Kominek Ewa** — MD, associate professor of the Medical University of Silesia in Katowice (Head: Prof. Wanda Romaniuk, MD, PhD).

Independent Public Hospital No. 5 of Medical University of Silesia, Ceglana str. 2, Katowice, Poland, 40-952.

E-mail: mrukwakominek@okulistyka.katowice.pl.

**Rogowska-Godela Anna** — MD. Independent Public Hospital No. 5 of Medical University of Silesia, Ceglana str. 2, Katowice, Poland, 40-952.

E-mail: mrukwakominek@okulistyka.katowice.pl.