

Увлажняющие препараты на основе гиалуроновой кислоты в лечении синдрома сухого глаза

И.А. Пронкин, Д.Ю. Майчук

ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России

На сегодняшний день слезозаместители на основе гиалуроновой кислоты (ГК) являются препаратами выбора в лечении синдрома сухого глаза. Это обусловлено уникальными свойствами гиалуроната, такими как мукоадгезивность, высокая гидрофильность, способность изменять вязкоэластические свойства в зависимости от pH-среды, близость состава к натуральной слезе, способность стимулировать миграцию и пролиферацию эпителиоцитов, влиять на клеточную диффузию, оказывать протекторное и антиоксидантное действие на клетки и др. Однако при выборе препарата искусственной слезы следует руководствоваться не только наличием в его составе ГК, но также и параметрами молекул гиалуроната, видом и концентрацией буфера, наличием консерванта и прочими факторами, которые могут ослабить полезное действие ГК, вызвать аллергию, ухудшить вязкоэластические свойства раствора и пр.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, сухой глаз, искусственные слезы.

Российский офтальмологический журнал, 2016; 4: 97-104

Синдром сухого глаза (ССГ), или сухой кератоконъюнктивит, — заболевание высокотехнологичного XXI века, частота которого за последние 10 лет невероятно возросла. На сегодняшний день ССГ является одним из самых часто встречающихся офтальмологических заболеваний на планете. Значительная проблема пациентов с ССГ состоит в том, что помимо нарушения состава слезной пленки запускается порочный круг процессов, повреждающих клетки эпителия роговицы и конъюнктивы, и воспалительная реакция, ведущая к высвобождению цитокинов, усугубляющих нестабильность слезной пленки (рис. 1) [1].

В лечении ССГ первое место всегда занимали слезозаместители. Однако среди огромного множества препаратов искусственной слезы подобрать довольно трудно наиболее эффективный и безопасный. Совершенно очевидно, что препарат должен быть наиболее приближен по составу к натуральной слезе, не содержать вредных примесей, способных усугубить воспалительную реакцию, вызвать аллергию и прочие негативные последствия, обладать оптимальной вязкостью для идеальной по времени и качеству лубрикации, не нарушать при этом качество и остроту зрения после закапывания, связывать и удерживать воду на поверхности глаза,

препятствуя эвапорации и обеспечивая комфортное увлажнение. Гиалуроновая кислота (ГК) максимально соответствует этим требованиям.

ГК представляет собой гликозаминогликан (мукополисахарид), состоящий из цепочки линейно

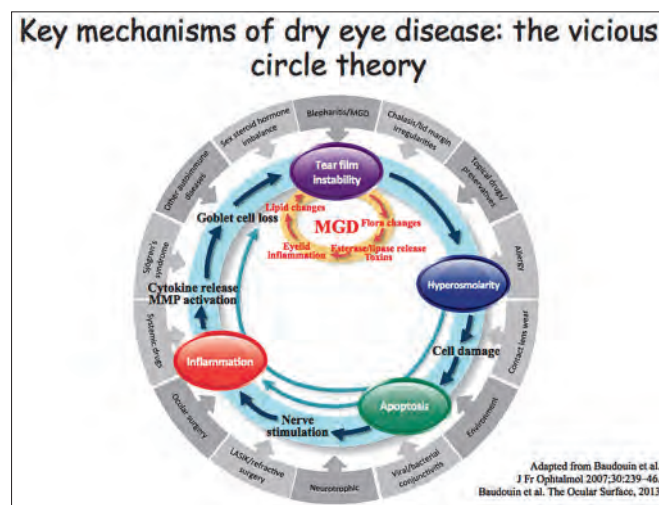


Рис. 1. Порочный круг процессов при ССГ. Dry Eye Vicious circle [1].

связанных дисахаридов. Дисахариды состоят из уроновой кислоты (чаще глюкуроновой, реже — идуруновой), соединенной 1–3-гликозидными связями с аминсахаридом (таким, как N-ацетил глюкозамин). Между собой дисахариды соединяются 1–4-гликозидными связями [2].

ГК (гиалуронат) синтезируется в клеточной мембране и экскретируется прямо в экстрацеллюлярный матрикс. В организме взрослого человека содержится в среднем 15 г ГК, половина из которой содержится в коже. Учитывая, что средний вес кожного покрова человека составляет 10 кг, содержание ГК в коже составляет приблизительно 0,075 %. Гиалуронат — один из важнейших компонентов экстрацеллюлярного матрикса многослойного эпителия, лишённого кровоснабжения. Содержание ГК в узком межклеточном пространстве эпидермальных кератицитов очень высоко (около 2,5 мг/мл). А период полураспада кислоты здесь около 24 часов, т. е. она очень быстро обновляется [3].

Содержание ГК в межклеточном пространстве эпителиальных клеток изменяется с возрастом. Мембранно-связанный гиалуронат практически не меняется с возрастом, в то время как концентрация свободного значительно и стремительно снижается. А так как именно он играет определяющую роль в удержании влаги и реэпителизации дефектов, процесс старения сопровождается истончением, ломкостью эпителия. Этим также объясняют и возрастную ССГ.

В процессе формирования нормальной слезной пленки на роговице человека муцин, продуцируемый бокаловидными клетками конъюнктивы, растворяется в водном слое. Муцин обеспечивает стабильность слезной пленки за счет высокой вязкости. Акт моргания характеризуется высокой силой сдвига слезной пленки (около $20\,000\text{ с}^{-1}$), что значительно снижает вязкость прероговичной слезной пленки. При этом компоненты слезы эффективно смешиваются, слезная пленка равномерно распределяется по глазной поверхности, а также снижается сила воздействия век на эпителий. Муцины состоят из центральной белковой молекулы, окруженной гликозаминогликанами. На глазу человека различают 3 типа муцинов: MUC5AC, секретируемый бокаловидными клетками конъюнктивы в водный слой слезной пленки; MUC4, который формируется и секретируется эпителиальными клетками конъюнктивы и роговицы; MUC1 — мембранно-связанный муцин, который синтезируется в эпителиальных клетках конъюнктивы и роговицы. Мембранный MUC1 ответствен за увлажнение глазной поверхности и защиту эпителия от инфекции, в то время как MUC5AC и MUC4 отвечают за равномерное распределение слезы по поверхности глазного яблока и удержание влаги [4].

Гликозаминогликаны муцинов значительно меньше по размеру молекул ГК. С другой стороны,

каждая молекула ГК может оборачиваться в муфту из нескольких муцинов благодаря силе притяжения. Поэтому ГК называют мукоадгезивной. И именно это качество помогает молекулам ГК способствовать стабилизации нарушенной слезной пленки [4].

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 [5]. Аналогичным образом вследствие щелочного значения pH образуется более подвижная молекулярная структура [6, 7].

Помимо вязкоэластических свойств, ГК также обладает высокой гидрофильностью: 1 г гиалуроната способен удерживать до 6 л воды. Это свойство связано с наличием большого количества гидроксильных групп, что приводит к образованию водородных связей. Исследователи утверждают, что ГК может удерживать количество воды, в 1000 раз превышающее собственную массу [8, 9]. ГК со средней молекулярной массой связывает в 50 раз больше молекул воды, чем целлюлоза или карбоксиметилцеллюлоза, а с большой молекулярной массой — еще как минимум в 3 раза больше, чем со средней молекулярной массой. Таким образом, препараты искусственной слезы, содержащие ГК, значительно снижают испарение воды с глазной поверхности, что является большим преимуществом при ССГ с повышенной дегидратацией.

В 1982 г. F. Polack и M. McNiese впервые описали успешное применение 0,1 % раствора ГК с высокой молекулярной массой в лечении сухого глаза высокой степени [10]. Глазные капли представляли собой вискоэластик Healon® в физиологическом растворе (BSS). В то же время первый коммерческий препарат на основе ГК — Hyalein® (Santen) появился лишь 13 лет спустя, в 1995 г. На сегодняшний день доступно множество препаратов искусственной слезы на основе ГК.

Ранее использовались методы получения ГК из стекловидного тела глаза коровы и гребешка петуха. Недостатками данных методов производства являлись их высокая стоимость и наличие примесей белка в конечном продукте, что приводило к большому количеству аллергических реакций на лекарственные средства [11]. 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 лучшей ее переносимостью пациентами [6, 12].

Очевидно, что для большей эффективности препарата на основе ГК требуется большая его вязкость и оптимальное распределение слезной пленки по глазной поверхности. Высокой вязкости можно добиться либо большой концентрацией ГК, либо высокой молекулярной массой ее молекул. В 1987 г. H. Bothner

и O. Wik, изучая реологические свойства растворов ГК с различной концентрацией и молекулярной массой (от 1 до 5 млн Да), доказали, что вязкость препарата напрямую зависит как от молекулярной массы, так и от концентрации ГК (рис. 2). Однако вследствие особенностей коллоидно-осмотического поведения гиалуроната добиться концентрации его в растворе более 10 мг/мл практически невозможно. Поэтому оптимальным способом повышения вязкости препарата является использование молекул с высокой молекулярной массой [13]. Вместе с тем это также является непростой задачей, так как получение высокомолекулярной ГК — сложный и дорогостоящий процесс. Всего несколько лет назад стало возможным получение высокомолекулярной ГК методом ферментации. Кроме того, производители сталкиваются и с другой проблемой, а именно — стерилизацией готового продукта. При применении метода стерильной фильтрации стандартно используют микрофильтр с размером пор 0,22 мкм, что также ограничивает возможность фильтрации макромолекул ГК. Применение метода терминальной тепловой стерилизации раствора невозможно в пластиковых контейнерах, в том числе в монодозовых, кроме того, тепловая стерилизация укорачивает цепочку макромолекулы путем теплового гидролиза. Таким образом, способ фильтрации все еще остается методом выбора при производстве препаратов на основе ГК.

ГК участвует в организации экстрацеллюлярного матрикса, удержании воды, диффузии питательных веществ и продуктов метаболизма, в контроле пролиферации и дифференцировки



Рис. 2. Зависимость вязкости препарата 1 % гиалуроновой кислоты от скорости сдвига слезной пленки при различных массах молекул гиалуроната. Dependency of viscosity on the shear rate in 1 % HA solutions with different molecular weights [13].

кератоцитов [14], в защите от УФ-излучения, инфекций, окисдации, воспаления и некроза [15], в стимуляции миграции эпителиальных клеток [16]. Исследования *in vitro* показали, что присутствие ГК в культуре эпителиальных клеток значительно усиливает миграцию клеток. Это объясняют тем, что молекулы ГК служат лигандами к CD44-рецепторам клеточной мембраны [3, 17].

Участие ГК в стимуляции миграции и пролиферации эпителиоцитов [18] делает препараты на ее основе эффективным средством в лечении эрозий роговицы и других эпителиальных дефектов. Исследования *in vivo* показали статистически значимую разницу в скорости эпителизации эпителиальных дефектов роговицы кроликов при применении препарата ГК с концентрацией 0,1 % [19] и 0,2 % [20] по сравнению с контрольной группой.

Молекулярная масса ГК экстрацеллюлярного матрикса эпителиальной клетки составляет около 3–4 млн Да. Таким образом, для более эффективного действия следует выбирать препараты ГК с молекулярной массой более 2 млн Да, приближенной к нативной.

Эндогенная высокомолекулярная ГК действует как супрессор ангиогенеза, противовоспалительный фактор и иммуносупрессор [21]. При деградации ГК начинает выполнять сигнальную функцию, зависящую от ее молекулярной массы. Она сокращает продукцию воспалительных цитокинов, интерлейкинов, уменьшает фагоцитоз, снижает прогрессирование опухолей за счет снижения фактора некроза опухоли (ФНО) и пр. [22, 23]. Все эффекты высокомолекулярной ГК осуществляются посредством ее взаимодействия с CD44-рецепторами. При средней и малой молекулярной массе ГК индуцирует факторы воспаления (цитокины, хемокины, факторы роста) [24] и стимулирует иммунитет и ангиогенез [25]. Небольшие фрагменты молекул ГК низкой молекулярной массы действуют как провоспалительный агент, индуцируют синтез белков острой фазы, способствуют высвобождению хемокинов, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО, активному транспорту веществ, стимулируют пролиферацию [3, 24]. Все эффекты высокомолекулярной ГК осуществляются посредством ее взаимодействия с толл-подобными рецепторами.

Интересно то, что в организме человека одновременно присутствует ГК разной молекулярной массы. И, возможно, конечный эффект несколько отличается от суммы эффектов отдельных молекул с разной массой [22].

Протеолитические ферменты, выделяющиеся в процессе воспаления, усиливают деградацию ГК. Благодаря тому, что свободный гиалуронат связывается с рецепторами клеточной мембраны, клетки защищаются от атаки лимфоцитов и макрофагов.

Вязкость препарата искусственной слезы на основе ГК — определяющий фактор эффективности

и переносимости лечения. Вязкоэластические свойства раствора ГК должны быть сбалансированы таким образом, чтобы при открытом глазе вязкость его оставалась высокой, препятствуя эвапорации, а во время моргания — низкой, не затуманивающей взор. Однако, как было указано выше, вязкость препарата зависит не только от концентрации гиалуроната, но также и от его молекулярной массы. Таким образом, препараты с одинаковой концентрацией ГК, но с разной массой (длиной) ее молекул будут иметь разную вязкость и, следовательно, разные лубрикаторные характеристики, длительность увлажнения, переносимость, т. е. эффективность. График на рисунке 2 показывает, что высокомолекулярные гиалуронаты при его одинаковой концентрации в растворе обеспечивают более высокую вязкость при открытом глазе (низкая сила сдвига слезной пленки), что обеспечивает более длительную эффективную лубрикацию.

Известно, что препараты с высокой концентрацией ГК и высокой вязкостью плохо переносятся пациентами по причине затуманивания зрения. Поэтому оптимальными являются увлажняющие препараты с высокой вязкостью, но низкой или средней концентрацией гиалуроната, т. е. с высокой молекулярной массой кислоты. Однако следует учитывать, что есть определенные границы, которые не следует превышать в процессе полимеризации молекул ГК, увеличивая ее массу, из-за возможного ухудшения качества зрения. Исследования показывают, что подобные нарушения можно наблюдать при превышении молекулярной массы более 4×10^6 Да при концентрации 0,25 % [26].

Нередко говорят об осмолярности препарата и его влиянии на эффективность лечения. Однако данные разных исследователей разнятся и напрямую противоречат друг другу. Осмолярность слезы здорового глаза составляет в среднем 296–300 мОсм/л, в то время как при ССГ этот показатель может возрастать в среднем до 306–340 мОсм/л [27]. Некоторые исследователи доказывают большую эффективность гипоосмолярных препаратов, говоря о том, что они быстрее восстанавливают нормальную осмолярность слезы, что способствует более быстрой репарации поврежденного эпителия [28, 29]. Другие же, напротив, утверждают, что гипоосмолярные препараты усугубляют повреждение глазной поверхности, в то время как изо- и гиперосмолярные оказывают меньшее влияние на эпителий, и настаивают на неправильной интерпретации данных других исследований, утверждая, что лучший репаративный эффект гипоосмолярных растворов ГК скорее был обусловлен качеством и свойствами гиалуроната в составе препарата, нежели его гипоосмолярностью [30]. Исходя из этого, можем сказать, что осмолярность препарата, видимо, не самый критичный и неоднозначный параметр выбора слезозаместительного препарата.

Другой проблемой выбора препарата для лечения ССГ является упаковка. На сегодняшний день все еще довольно часто производители используют консерванты. Самые распространенные из них — четвертичные аммонии (такие, как бензалкония хлорид, цетримид), но в силу их физико-химических свойств (высокогидрофобные биполярные антисептики с сурфактантными и детергентными свойствами) они вызывают эмульсификацию жиров и растворение липидных мембран. Препараты, содержащие подобные консерванты, весьма проблематичны для использования у пациентов с ССГ. Частые инстилляции подобных растворов вызывают повреждение эпителия [31, 32].

Амидины, представленные хлоргексидином, разрушают полупроницаемый слой цитоплазматической мембраны и совершенно неприменимы для пациентов с ССГ [4].

Оксидные консерванты, такие как натрия перборат или производные хлорита (оксиал, Vaush & Lomb, США), обладают менее выраженным раздражающим действием на эпителий роговицы, чем вышеупомянутые вещества, однако также не вполне отвечают требованиям безопасности и комфорта пациента с ССГ. Они образуют оксидные дериваты, денатурирующие липиды, белки или ДНК. Хлориты вызывают выраженную оксидацию глутатиона, еще больше угнетая антиоксидантную защиту клеток [4, 33].

Несмотря на то, что все вышеперечисленные свойства в большей степени касаются клеток микроорганизмов, однако не могут не оказывать подобного действия и на клетки-эукариоты, в особенности уже страдающие от ССГ эпителиальные клетки роговицы и конъюнктивы.

Кроме того, консерванты обладают высокой или средней аллергической активностью, что также усугубляет течение заболевания глазной поверхности, а также цитотоксичностью: отмечается нарушение целостности плазматической мембраны, метаболизма митохондрий, пролиферация или клеточная адгезия. Поэтому в фокусе ученых остаются увлажняющие препараты без консервантов [34].

Таким требованиям отвечают системы стерильных аппликаторов с воздухонепроницаемой системой, например система COMOD (рис. 3) (от англ. COntinuous MOnoDose, непрерывная монодоза, хиломакс-комод, Ursapharm, Германия).

Система состоит из жесткостенного флакона с насосом и мягкого контейнера с препаратом внутри него. Из-за разности давлений и дополнительного резервуара между стенками твердого и мягкого флаконов микроорганизмы в контейнер с раствором не попадают, оставляя препарат стерильным длительное время после открытия флакона [35].

Система АВАК (хилабак, Thea, Франция) содержит гидрофобно-гидрофильную мембрану с микропорами 0,2 мкм, непроницаемую для микроорганизмов, а также гидрофобный пористый матери-

ал, удерживающий раствор от контакта с мембраной на период хранения (рис. 4) [36].

Сжимаемый дозатор глазных капель (СДГК) (OSD — Ophthalmic Squeeze Dispenser) также система стерильной аппликации глазных капель (окутиарз, Santen, Япония), в основе которой лежит технология наконечника с затвором — система выпускного клапана, обеспечивающая стерильную фильтрацию входящего воздуха (рис. 5). При сжатии флакона капля раствора поступает через фильтр в дозатор, который при достижении определенного уровня давления открывается клапаном, и становится возможной инстилляцией. При этом фильтр со стороны раствора обладает повышенной гидрофобностью, предотвращая пропитывание препаратом. После снижения давления в дозаторе (инстиляции) клапан закрывается, препятствуя обратному току и обсеменению содержимого. Для восполнения потерянного объема внутри флакона по другому ходу через фильтр с микропорами диаметром 0,2 мкм поступает атмосферный воздух [37]. Бактерии через такой фильтр внутрь флакона проникнуть не могут, так как их размеры варьируют от 1 до 10 мкм.

Помимо негативного влияния консервантов, высокая концентрация буфера также может оказывать негативное влияние. Токсичность буферных систем для пациентов с повреждением роговичного

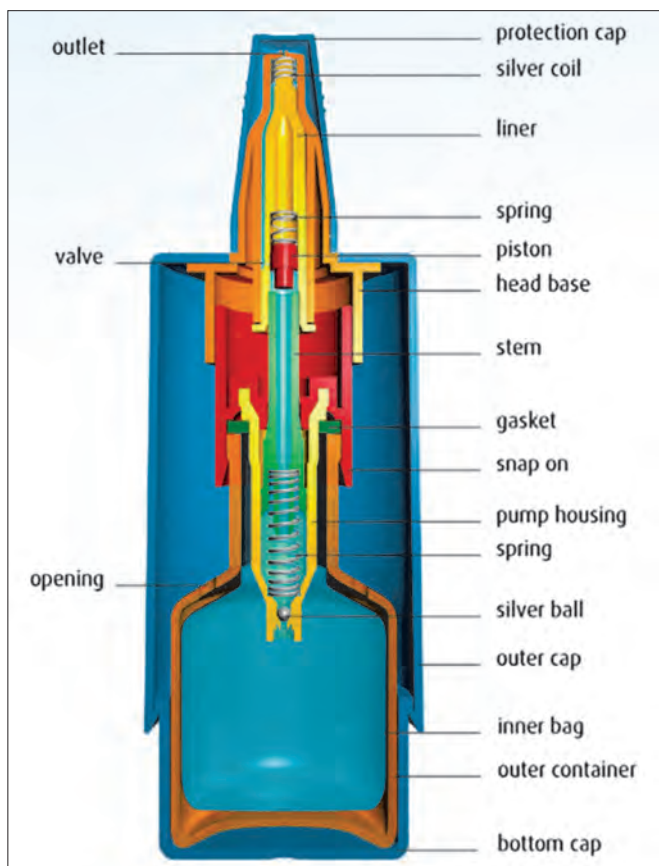


Рис. 3. Система COMOD (хиломакс-комод, Ursapharm, Германия). COMOD system (Hylo-gel, Ursapharm, Germany) [4].

эпителия и нарушениями слезной пленки несправедливо недооценивают [38]. Различают бикарбонатный, боратный, фосфатный и цитратный буферы. В большинстве препаратов искусственной слезы содержится фосфатный буфер, который при большой концентрации и длительной инстиляции вызывает кальцификацию эпителия [3, 39]. Это происходит за счет образования нерастворимого фосфата кальция — продукта связывания фосфатной группы буфера и свободного внутриклеточного кальция, который выделяется при нарушении целостности эпителиоцитов при заболеваниях глазной поверхности [40, 41]. Физиологическая концентрация фосфатов составляет 1,45 ммоль/л. Таким образом, предпочтительными являются препараты, содержащие сравнимые концентрации фосфатного буфера или с цитратным буфером.

W. Vermaer и соавт. [42] приводят процентное содержание фосфатного буфера в 59 препаратах искусственной слезы, в том числе на основе ГК. Цитратный буфер является современной альтернативой фосфатному, так как цитратные группы действуют



Рис. 4. Система АВАК (хилабак, Thea, Франция). АВАК system (Hyabak, Thea, France) [36].



Рис. 5. Система СДГК (окутиарз, Santen, Япония). OSD system (Ocutears, Santen, Japan) [37].

как хелатный агент, способный удерживать кальций в слезной жидкости в растворенном виде [43].

В таблице приведены основные характеристики препаратов ГК (без дополнительных компонентов, таких как декспантенол, витамины и пр.), представленных на российском рынке, отражающие количественные параметры основополагающих показателей эффективности растворов, влияющих на качество воздействия на поврежденную глазную поверхность. К сожалению, не все производители указывают в инструкциях и сопровождающей литературе все параметры растворов, а также нередко значения приводят в различных единицах измерения. Так, например, некоторые производители предпочитают указывать динамическую вязкость, выраженную в Па*с, другие — кинематическую вязкость в мм²/с. Оба они отражают свойство текучих веществ оказывать сопротивление перемещению одной его части относительно другой, но использование разных единиц измерения делает сравнение невозможным. Однако можно сравнить различные препараты по совокупности других параметров, влияющих в том числе на вязкость (например, это процентное содержание гиалуроната в растворе и его молекулярная масса). В остальном в таблице все параметры приведены к единообразию на основании указываемых производителем данных, а также по результатам исследований, указанных в литературе [35, 44].

ОБСУЖДЕНИЕ

Совершенно очевидно, что при выборе препарата искусственной слезы следует отдать предпочтение слезозаместителям на основе ГК, которая благодаря своим вязкоэластическим свойствам, высокой гидро-

фильности, способности стимулировать миграцию и пролиферацию эпителиоцитов, защищать клетки от вредного воздействия УФ-излучения, инфекции, воспаления и оксидации, а также своей сигнальной функции, позволяет прервать порочный круг при ССГ, оказывая максимально эффективное, защитное и комфортное воздействие на поврежденную глазную поверхность. При этом стоит выбирать препарат по следующим параметрам: без консерванта, в мультидозовых контейнерах специального типа, защищающих от контаминации микроорганизмами (СДГК, АБАК или КОМОД), или в монодозах; с минимальным содержанием фосфатного (до 1,45 ммоль/л — наиболее приближенным к физиологической концентрации) или с цитратным буфером.

Пациентам со слабовыраженными симптомами ССГ и незначительными повреждениями глазной поверхности, без явлений клеточного апоптоза и каскадной воспалительной реакции, у которых пока не сформирован порочный круг, можно ограничиться препаратами низкой вязкости (низкой концентрацией гиалуроната и короткой-средней длиной полисахаридной цепи). В то же время у пациентов со средним и тяжелым течением ССГ, а также с синдромом Шегрена очень важно подобрать препарат с максимально эффективным соотношением концентрации и молекулярной массы гиалуроната, обеспечивающим идеальную вязкость: препараты высокой вязкости с предпочтительно более высокой молекулярной массой гиалуроната в растворе, а не его высокой концентрацией.

Из перечисленных в таблице препаратов наибольший интерес на сегодняшний день представляет недавно зарегистрированный в России препарат

Таблица. Характеристика увлажняющих препаратов на основе ГК на российском рынке

Препарат	Консервант	Упаковка	Концентрация буфера, ммоль/л	Концентрация ГК, %	Молекулярная масса ГК, Да	Вязкость	Осмолярность, мОсм/л
Хило-комод (Ursapharm)	—	Система КОМОД	Цитрат	0,1	2,1 × 10 ⁶	10 мм ² /с	240–290
Хиломакс-комод (Ursapharm)	—	Система КОМОД	Цитрат	0,2	2,1 × 10 ⁶	50 мм ² /с	240–290
Визмед (Chemedica)	—	Система СДГК или монодозы	10,5 (фосфат)	0,18	1,2 × 10 ⁶	10 Па*с	150
Визмед гель (Chemedica)	—	Система СДГК	10,8 (фосфат)	0,3	1,2 × 10 ⁶	30 Па*с	150
Хилабак, (Thea)	—	Система АБАК	10,9 (фосфат)	0,15	0,4 × 10 ⁶	2,6 мм ² /с	300
Оксиал (B & L)	Оксид	Обычный флакон	< 0,1 (фосфат)	0,15	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Артелак всплеск (B & L)	—	Система СДГК, или монодозы	Нет данных	0,24	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Окутиарз (Santen)	—	Система СДГК	< 1,45 (фосфат)	0,15	3,6 × 10 ⁶	50 мм ² /с	280–290
Блинкинтенсив (Abbott)	Хлорит	Обычный флакон	Борат	0,2	Нет данных	10 Па*с	171
	—	Монодозы					
Гилан (Solopharm)	—	Монодозы	< 1,26 (фосфат)	0,18	Нет данных	9–16 Па*с	Нет данных
Гилан ультра (Solopharm)				0,3		3,5–6 Па*с	

Окутиарз® (Santen, Япония). В зарубежной литературе уже появились первые статьи о его клиническом применении с положительными результатами [45–48]. Состав глазных капель Окутиарз® максимально приближен к составу натуральной слезы человека. Сверхвысокая молекулярная масса молекул при их средней концентрации в растворе позволила достичь оптимальной вязкости препарата, а также обеспечила сигнальную функцию ГК, характерную только для молекул высокой массы (ингибирование апоптоза, снижение уровня ИЛ и ФНО, модуляция толл-подобных рецепторов, активное взаимодействие с CD44-рецепторами и пр.). В силу рассмотренных выше обстоятельств этот слезозаменитель имеет такие же вязкостные характеристики на «открытом глазу», как и 0,4 % гель гиалуроната натрия с молекулярной массой 1,35 млн Да, однако благодаря своей тиксотропности он хорошо переносится пациентами, не вызывая дискомфорта при мигании. Осмолярность раствора Окутиарз® лежит в пределах 280–290 мОсм/л, что также позволяет компенсировать гиперосмолярность слезной пленки, характерную для роговично-конъюнктивального ксероза [49].

Первый личный опыт применения препарата в клинической практике также показал его высокую эффективность, которая будет изучена далее в рамках клинических исследований.

Препараты на основе ГК, несомненно, имеют ряд преимуществ перед другими слезозаменителями благодаря уникальным свойствам ГК. Средства, отвечающие всем вышеперечисленным требованиям, должны стать препаратом выбора при назначении слезозаменительной терапии.

Литература/References

- Baudouin C. The vicious circle in dry eye syndrome: a mechanistic approach. *J. Fr. Ophthalmol.* 2007; 3: 239–46.
- Hargittai I., Hargittai M. Molecular structure of hyaluronan; an introduction. *Struct. Chem.* 2008; 19: 697–717.
- Yang C., Cao M., Liu H., et al. The high and low molecular weight forms of hyaluronan have distinct effects on CD44 clustering. *J. of Biol. Chem.* 2012; 287 (51): 43094–107.
- Teping C. Drug report. Hyaluronsäure. *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 2010; 227 (4); Suppl. 2: 4–14.
- Scott J. Extracellular matrix, supramolecular organization and shape. *J. Anat.* 1995; 187: 259–69.
- Lapcik L., Lapcik L., DeSmedt S. Hyaluronan: preparation, structure, properties and applications. *Chem. Rev.* 1998; 98: 2663–84.
- Scott J., Cummings C., Brass A. Secondary and tertiary structures of hyaluron in aqueous solution, investigated by rotary shadowing electron microscopy and computer simulation. *Biochem. J.* 1991; 274: 699–705.
- Cantor J., Nadkarni P. Hyaluronan: the Jekyll and Hyde molecule. *Inflamm. Allergy Drug Targets.* 2006; 5: 257–60.
- Sindt C. A new dry eye therapy? Could hyaluronic acid be instrumental in the treatment of dry eye? *Rev. Cornea Contact Lenses.* 2009; 1: 12.
- Polack F., McNiece M. The treatment of dry eye with Na Hyaluronate (Healon®). *Cornea.* 1982; 1(2): 133–6.
- Andre P. Evaluation of the safety of a non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHAdQ-Medical, Sweden) in European countries: retrospective study from 1997 to 2001. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2004; 18: 422–5.
- Milas M., Rinaudo M. Characterization and properties of hyaluronic

acid (hyaluronan). In: Dumitriu S., ed. *Polysaccharides Structural Diversity and Functional Versatility.* New York: Marcel Dekker; 2005.

- Bothner H., Wik O. Rheology of Hyaluronate. *Acta Otolaryngol. Suppl.* 1987; 442: 25–30.
- Presti D., Scott J. Hyaluronan-mediated protective effect against call damage caused by enzymatically produced hydroxyl (OH) radicals is dependent on hyaluronan molecular mass. *Cell biochem. Funct.* 1994; 12: 281–8.
- Pauloin T., Dutot M., Joly F., Warnet J., Rat P. High molecular weight hyaluronan decreases UVB-induced apoptosis and inflammation in human epithelial corneal cells. *Mol. Vis.* 2009; 15: 577–83.
- Nishida T., Nakamura M., Mishima H., et al. Hyaluronan simulates corneal epithelial migration. *Exp. Eye Res.* 1991; 53: 753–8.
- Gomes J., Amankwah R., Powell-Richards A., et al. Sodium hyaluronate (hyaluronic acid) promotes migration of human corneal epithelial cells in vitro. *Br. J. Ophthalmol.* 2004; 88: 821–5.
- Inoue M., Katakami C. The effect of hyaluronic acid on corneal epithelial cell proliferation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1993; 34: 2313–5.
- Bucher F., Bachmann B., Bock F., et al. Impact of hyaluronic acid, panthenol and its combination on epithelial wound healing in murine corneas. *ARVO Abstracts.* 2009.
- Camillieri G., Bucolo C., Rossi S., Drago F. Hyaluronan induced stimulation of corneal wound healing is a pure pharmacological effect. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2004; 20: 548–53.
- Jiang D., Liang J., Noble P. Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. *Physiol. Rev.* 2011; 91 (1): 221–64.
- Cyphert J., Trempus C., Garantzotis S. Size matters: molecular weight specificity of Hyaluronan effects in cell biology. *J. Cell Biol.* 2015; 10: 56388.
- Ruppert S., Hawn T., Arrigoni A., et al. Tissue integrity signals communicated by high-molecular weight hyaluronan and the resolution of inflammation. *Immunol. Res.* 2014; 58: 186–92.
- Horton M., McKee C., Bao C., et al. Hyaluronan fragments synergize with interferon- γ to induce the C-X-C chemokines mig and interferon-inducible protein-10 in mouse macrophages. *The J. of Biol. Chem.* 1998; 273 (52): 35088–94.
- Garantzotis S., Li Z., Potts E., et al. Hyaluronan mediates ozone-induced airway hyperresponsiveness in mice. *The J. Biol. Chem.* 2009; 284 (17): 11309–17.
- Ludwig A., Van O. Evaluation of sodium hyaluronate as viscous vehicle for eye drops. *J. Pharm. Belg.* 1989; 44: 391–7.
- Versura P., Profazio V., Campos E. Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye disease. *Curr. Eye Res.* 2010; 35 (7): 553–64.
- Iester M., Orsoni G., Gamba G., et al. Improvement of the ocular surface using hypotonic 0.4% hyaluronic acid drops in keratoconjunctivitis sicca. *Eye.* 2000; 14: 892–8.
- Troiano P., Monaco G. Effect of hypotonic 0.4 % hyaluronic acid drops in dry eye patients: a cross-over study. *Cornea.* 2008; 27 (10): 1126–30.
- Schrage N., Wuestameyer H., Langefeld S. Do different osmolar solutions change the epithelial surface of the healthy rabbit cornea? *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2004; 242 (8): 668–73.
- Pfister R., Burstein N. The effects of ophthalmic drugs, vehicles, and preservatives on corneal epithelium: a scanning electron microscope study. *Invest. Ophthalmol.* 1976; 15: 246–59.
- Rigal D. Die Wirkung von Konservierungsmitteln auf das Auge. *Contactologia.* 1996; 18: 36–9.
- Müller-Lierheim W. Neues über Hyaluron säure in Tränenersatzlösungen. *Ophthalmol. Nachricht.* 2014; 12: 22–3.
- Noecker R., Herrygers L. Effect of preservatives in chronic ocular therapy. *Clin. Surg. J. Ophthalmol.* 2003; 1 (21): 88–94.
- Teping C., Wiedemann B. Das COMOD system. Eine konservierungsmittelfreies Mehrdosisbehälter für Augentropfen. *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 1994; 205: 210–7.
- López-García J., García-Lozano I. Use of Containers with sterilizing filter in autologous serum eyedrops. *Ophthalmology.* 2012; 119: 2225–30.
- Marx D., Birkhoff M. New devices for dispensing ophthalmic treatments may be the key to managing the life cycles of established

- products. Drug Deliv. Technol. 2010; 10 (9): 16–21.
38. *Burstein N.* Corneal cytotoxicity of topically applied drugs, vehicles and preservatives. *Surv. Ophthalmol.* 1980; 25: 15–30.
 39. *Bernaer W., Thiel M., Kurrer M., et al.* Corneal calcification following intensified treatment with sodium hyaluronate artificial tears. *Br. J. M. Ophthalmol.* 2006; 90: 285–8.
 40. *Daly M., Tuft S., Munro P.* Acute corneal calcification following chemical injury. *Cornea.* 2005; 24: 761–5.
 41. *Schrage N., Schloßmacher B., Aschenberger W., et al.* Phosphate buffer in alkali eye burns as an inducer of experimental corneal calcification. *Burns.* 2001; 27: 459–64.
 42. *Bernaer W., Thiel M., Langenauer U., Rentsch K.* Phosphate concentration in artificial tears. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2006; 244 (8): 1010–4.
 43. *Haddox J., Pfister R., Yuille Barr D.* The efficacy of topical citrate after alkali injury is dependent on the period of time it is administered. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1989; 30: 1062–8.
 44. *Pult H.* Trockene Augen: Hyaluron – Augentropfen – Mehrdosis systeme. *Der Augenoptiker.* 2013; 12: 48–50.
 45. *Дравица Л.В., Самохвалова Н.М., Аль хадж Анас Хусейн, Конопляник Е.В.* Катионорм в лечении синдрома сухого глаза у пациентов с аутоиммунным поражением щитовидной железы. *Офтальмология. Восточная Европа.* 2014; 3 (22): 138–46.
 - Dravitsa L.V., Samokhvalova N.M., Al' Khadzj Anas Khuseyn, Konoplyanik E.V.* Cationorm in treatment of dry eye syndrome patients with concomitant autoimmune lesion of thyroid gland. *Ophthalmology. Eastern Europe.* 2014; 3 (22): 138–46 (in Russian).
 46. *Морхат М.В., Катальская Т.В., Морхат Е.В.* Влияние лекарственного средства Окутиарз на динамику толщины роговицы в послеоперационный период неосложненной факоэмульсификации катаракты. *Офтальмология. Восточная Европа.* 2015; 4 (27): 142–8.
 - Morkhat M., Katulskaya T., Morkhat E.* Effects of Ocutears drops usage on corneal thickness in the postoperative period of uncomplicated cataract phacoemulsification. *Eastern Europe.* 2015; 4 (27): 142–8 (in Russian).
 47. *Рождко Ю.И.* Окутиарз при синдроме сухого глаза у женщин после гистерэктомии. *Офтальмология. Восточная Европа.* 2015; 4(27): 126–40.
 - Rozhko Y.* Ocutears in dry eye syndrome in women after hysterectomy. *Ophthalmology. Eastern Europe.* 2015; 4 (27): 126–40 (in Russian).
 48. *Рождко Ю.И., Тарасюк Е.А., Глушнев И.А.* Окутиарз при дисфункции мейбомиевых желез: клинический опыт. В кн.: Сборник статей республиканской научно-практической конференции «Инновации в офтальмологии». 2015: 25–6.
 - Rozhko Y., Tarasyuk E., Glushnyov I.* Ocutears in meibomian gland dysfunction: clinical experience. In: Proc. of Republican scientific practical conference “Innovations in Ophthalmology”. 2015: 25–6 (in Russian).
 49. *Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А.* Синдром сухого глаза и заболевания глазной поверхности. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
 - Brzheskiy V.V., Egorova G.B., Egorov E.A.* Dry Eye Syndrome and Diseases of Eye Surface. Moscow: GOETAR Media; 2016 (in Russian).

Artificial tears containing hyaluronic acid in dry eye syndrome treatment

I.A. Pronkin, D.Yu. Maichuk

S. Fyodorov Eye Microsurgery Complex, Moscow, Russia
dr.pronkin@yandex.ru

Today, artificial tears containing hyaluronic acid are the first choice remedy in dry eye syndrome treatment. This is due to unique properties of hyaluronan, such as mucoadhesion, high hydrophilia, adaptive viscoelasticity depending on pH level, composition similar to the native tear, an ability to stimulate migration and proliferation of epitheliocytes, to affect cell diffusion, to have a protective and antioxidative effect on the cells, etc. However, while choosing artificial tear drops we have to take account not only of the presence of hyaluronan as the main ingredient, but also of the qualitative characteristics of its molecules, type and concentration of the buffer, presence of a preservative agent, and other factors that can weaken hyaluronan beneficial features, cause an allergy, worsen the viscoelastic properties of the solution, etc.

Keywords: hyaluronic acid, dry eye, artificial tears.

doi: 10.21516/2072-0076-2016-9-4-94-104

Russian Ophthalmological Journal, 2016; 4: 94–104

Адрес для корреспонденции: 127486 Москва, Бескудниковский б-р, 59а,
ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России
E-mail: dr.pronkin@yandex.ru