

# НЕШЕГРЕНОВСКАЯ БОЛЕЗНЬ СУХОГО ГЛАЗА В ОБЩЕВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ: ПРИЧИНЫ, ИСХОДЫ, ТАКТИКА

Г.Р. Семак, В.А. Захарова, С.К. Клецкий, Т.А. Летковская, И.Ю. Жерко

УО «Белорусский государственный медицинский университет»  
E-mail: semakgalina@mail.ru

УДК 617.764-008.6-07-08

**Ключевые слова:** болезнь сухого глаза, синдром Шегрена, кератопластика, гиалуроновая кислота, регенерация, коморбидный пациент.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** Г.Р. Семак, В.А. Захарова, С.К. Клецкий, Т.А. Летковская, И.Ю. Жерко. Нешегреновская болезнь сухого глаза в общей врачебной практике: причины, исходы, тактика. *Неотложная кардиология и сердечно-сосудистые риски*, 2019, Т. 3, № 2, С. 719–725.

В последние годы все большую актуальность в практике терапевтической службы приобретает синдром «сухого глаза», в Республике Беларусь около 17–25% населения после 40 лет страдает роговично-конъюнктивальным ксерозом различной степени выраженности. Нешегреновская болезнь сухого глаза (БСГ) может развиваться как в исходе заболеваний глаз, так и на фоне общесоматической патологии (сахарный диабет, системный атеросклероз, климактерический синдром, артериальная гипертензия, болезни щитовидной железы, метаболический синдром), часто связаны с применяемыми системно и местно лекарственными препаратами ( $\beta$ -блокаторы, диуретики, анальгетики, антидепрессанты и др.). При прогрессировании дистрофии роговицы и формировании бельма применяются различные виды кератопластики донорской роговицы. Частота 5-летней выживаемости трансплантата на фоне дефицита слезной пленки в лучших клиниках составляет менее 50%.

**Цель исследования** – проанализировать эффективность комплексного лечения болезни сухого глаза у коморбидных пациентов с использованием инъекционной формы низкомолекулярного натрия гиалуроната.

**Материалы и методы:** В группе пациентов с эндотелиально-эпителиальной дистрофией (ЭЭД), протекающей на фоне резистентной к инстилляционной терапии БСГ различной степени тяжести (16 пациен-

тов, 20 глаз), была исследована эффективность коррекции БСГ методом субконъюнктивального введения 1% натрия гиалуроната.

**Результаты.** Установлено положительное влияние субконъюнктивального введения низкомолекулярной гиалуроновой кислоты на течение БСГ. Наиболее быстро и значительно увеличивались проба Ширмера и время разрыва слезной пленки ( $p < 0,00001$ ) со стойким эффектом в течение месяца. Выявлено положительное влияние инъекций 1% гиалуроната натрия на течение эндотелиально-эпителиальной дистрофии (ЭЭД). Наблюдалось повышение остроты зрения за счет увеличения прозрачности помутнений роговицы, купирование болевого синдрома. У пациентов, не получавших терапию с применением препарата ГК, достоверно чаще ( $p < 0,00001$ ) выявлялись апоптотические тельца в роговичном эпителии, а также мукоидное набухание или отек переднего отдела стромы. На фоне применения инъекционной формы гиалуроновой кислоты отмечалось улучшение регенеративных свойств эпителия роговицы за счет увеличения эпителиальной экспрессии CD44 и снижения проапоптотического действия TGF $\beta$ 1. Наблюдалось снижение содержания биомолекулярных маркеров, ассоциированных с воспалением, что отражает уменьшение интенсивности эпителиальной и стромальной экспрессии MMP-9 и его роли в последующей дезорганизации стромы роговицы, в некотором увеличении стромальной экспрессии TGF $\beta$ 1, играющей роль как в регенерации, так и ремоделировании стромы.

# NON-SJÖGREN SYNDROME DRY EYE IN GENERAL MEDICAL PRACTICE: CAUSES, OUTCOMES, TREATMENT TACTICS

G.R. Semak, V.A. Zaharava, S.K. Kletsy, T.A. Liatkovskaya, I.Yu. Zherko

Belarusian State Medical University

**Key words:** dry eye disease, Sjogren syndrome, keratoplasty, hyaluronic acid, regeneration, comorbid patient.

**FOR REFERENCES.** TG.R. Semak, V.A. Zaharava, S.K. Kletsy, T.A. Liatkovskaya, I.Yu. Zherko. Non-sjogren syndrome dry eye in general medical practice: causes, outcomes, treatment tactics. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2019, vol. 3, no. 2, pp. 719–725.

Recently, non-Sjogren's eye disease (DED) has become increasingly frequent in the therapeutic practice. In the Republic of Belarus, about 17–25% of the population over 40 years old suffer from corneal conjunctival xerosis of various severity. DED can develop both as an outcome of eye diseases and

on the background of somatic pathology (diabetes mellitus, systemic atherosclerosis, menopausal syndrome, arterial hypertension, thyroid disease and metabolic syndrome) and is often associated with the systemic and topical use of medications ( $\beta$ -blockers, diuretics, analgesics, antidepressants, etc.).

With the progression of corneal dystrophy and albugo formation, various types of donor cornea keratoplasty are used. In the best clinics, a 5-year transplant survival associated with the tear film deficiency is less than 50%.

**The aim** of the study was to review the efficiency of the complex treatment of a dry eye disease in comorbid patients using an injectable low molecular weight sodium hyaluronate.

**Materials and methods:** the efficiency of DED correction using the method of subconjunctival injection of 1% sodium hyaluronate has been studied in a group of patients with endothelial epithelial dystrophy (EED) resistant to the instillation therapy for DED of various severity (16 patients, 20 eyes).

**Results.** A positive effect of subconjunctival administration of low molecular hyaluronic acid on the course of DED has been established. Most rapid and significant increase has been observed in Shirmer's test and tear film breakdown time ( $p < 0.00001$ ) with a stable month-long effect. A positive

effect of 1% sodium hyaluronate injections on the course of EED has been revealed. Improvement in the visual acuity due to increased transparency of corneal opacities as well as pain relief has been noted. In patients who did not receive sodium hyaluronate therapy, apoptotic bodies in the corneal epithelium as well as mucoid swelling or edema of the anterior stroma have evidently proved to be more frequent ( $p < 0.00001$ ). Improved regeneration of corneal epithelium due to increased epithelial expression of CD44 and decreased proapoptotic action of TGF $\beta$ 1 has been observed in association with injections of hyaluronic acid. A decreased amount of biomolecular markers associated with inflammation has been found, which shows a reduction in the intensity of epithelial and stromal expression of MMP-9 and its role in subsequent disorganization of corneal stroma. There was some increase in stromal expression of TGF  $\beta$ 1, which plays a role both in stroma regeneration and remodeling.

В последние годы все большую актуальность в практике терапевтической службы приобретает болезнь «сухого глаза». Пациенты с жалобами на зрительный дискомфорт и сухость часто обращаются за помощью к врачам общей практики, терапевтам, кардиологам, ревматологам, эндокринологам. Нешегреновская болезнь сухого глаза (БСГ) может развиваться как в исходе заболевания глаз, так и на фоне общесоматической патологии (сахарный диабет, системный атеросклероз, климактерический синдром, артериальная гипертензия, болезни щитовидной железы, метаболический синдром). Часто это связано с применяемыми системно и местно лекарственными препаратами ( $\beta$ -блокаторы, диуретики, анальгетики, антидепрессанты, цитостатики, доксициклин, антихолинергические, антигистаминные препараты, оральные контрацептивы). В Республике Беларусь около 17–25% населения после 40 лет страдает роговично-конъюнктивальным кератомом различной степени выраженности. БСГ может приводить к заболеванию глазной поверхности и поражению роговицы. Заболевания роговицы широко распространены в европейской популяции – 92,13 % [1]. В то же время они являются основной причиной развития первичной инвалидности от заболеваний органа зрения. Кератопатии склонны к хроническому течению и требуют проведения повторных длительных курсов терапии. Своевременная диагностика и грамотное ведение таких пациентов поможет избежать дальнейшего прогрессирования БСГ и возникновения осложнений. Вовремя назначенная специалистом общей врачебной практики локальная слезозамещающая терапия, коррекция общесоматических назначений и направление на консультацию к офтальмологу необходимы для профилактики таких состояний.

Глазная поверхность – сложная многокомпонентная система, включающая структуры переднего отрезка глазного яблока (роговица, конъюнктив), веки с мейбомиевы-

ми железами и ресницами, слезными железами. Важной составляющей является здоровая слезная пленка. Она состоит из 2 слоев (водно-муцинового и липидного), является результатом функционального и структурного взаимодействия анатомических составляющих глазной поверхности. Нарушение гомеостаза слезной пленки приводит к заболеваниям глазной поверхности, болезни сухого глаза.

В 2017 году Международная конференция по проблеме сухого глаза DEWS II (Dry Eye WorkShop II), прошедшая под эгидой TFOS (Tear Film and Ocular Surface Society), в своем отчете сформулировала новое определение болезни сухого глаза. 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» [2].

Первичный синдром Шегрена проявляется лимфоцитарной инфильтрацией экзокринных желез с наиболее частым поражением слезных и слюнных желез, приводящей к вторичному снижению секреции. Наряду с первичным выделяют вторичный синдром Шегрена, который диагностируют при наличии проявлений другого системного заболевания – ревматоидного артрита, системной красной волчанки, системной склеродермии, полимиозита, смешанного заболевания соединительной ткани, первичного биллиарного цирроза печени, системных васкулитов [3].

На первый взгляд сухость глазной поверхности не пугает. Но только в самом начале состояние глазной поверхности можно компенсировать инстилляциями. При дальнейшем прогрессировании БСГ развивается воспаление, фиброз конъюнктивы и роговицы, возникают бельма различной категории сложности. При формировании бельма вы-

сокодифференцированная ткань роговицы замещается грубой соединительной тканью с новообразованными сосудами. Долго незаживающие дефекты переднего эпителия роговицы приводят к различным осложнениям: присоединению вторичной инфекции, перфорации роговицы, рецидивам кератита, грубым помутнениям, что ухудшает функции пораженного глаза. В связи с этим особую актуальность приобретает вопрос своевременной диагностики, повышения эффективности, сокращения сроков лечения и улучшения исходов корнеальной патологии.

При прогрессировании дистрофии и формировании бельма остаются различные виды кератопластики донорской роговицы. Получение качественного донорского материала было и остается одной из главных проблем в пересадке роговицы [4]. Нерешенной проблемой является болезнь трансплантата, риск отторжения наблюдается в 5–18% случаев тех пациентов, у которых до операции он расценивался как низкий [5]. Частота 5-летней выживаемости трансплантата на фоне дефицита слезной пленки в лучших клиниках составляет менее 50%.

**Цель исследования** – проанализировать эффективность комплексного лечения болезни сухого глаза у коморбидных пациентов с использованием инъекционной формы низкомолекулярного натрия гиалуроната.

## Материалы и методы

В группе пациентов с эндотелиально-эпителиальной дистрофией (ЭЭД), протекающей на фоне резистентной к инстилляционной терапии болезни сухого глаза (16 пациентов, 20 глаз) различной степени тяжести, была исследована эффективность коррекции БСГ методом субконъюнктивального введения 1% натрия гиалуроната. Кроме пациентов с вторичной ЭЭД в группу исследования вошли также пациенты с дистрофией Фукса и решетчатой дистрофией.

Оценивалось изменение объективных показателей состояния слезной пленки: пробы Ширмера (оценка водного компонента), времени разрыва слезной пленки (оценка муцинового слоя), состояния мейбомиевых желез (косвенная оценка липидного слоя). Состояние передней поверхности глаза в динамике оценивалось с помощью биомикроскопии с применением LIPCOF-теста, оптической когерентной томографии, пахиметрии. Для установления степени тяжести БСГ и оценки динамики субъективных ощущений пациентов во время терапии использовался индекс OSDI (Ocular surface disease index) и визометрия.

Проведен анализ морфологических и иммуногистохимических признаков в группе контроля, группе исследования (пациенты

Характеристики группы пациентов с эндотелиально-эпителиальной дистрофией, Ме (25-75%)	n = 20
Возраст, лет	75,0 (70,0–77,0)
Продолжительность симптомов, лет	4,0 (3,0–5,0)
Продолжительность слезозамещающей терапии, лет	3,0 (2,0–4,0)
Острота зрения	0,03 (0,02–0,1)
Светобоязнь, слезотечение, баллы	3,0 (3,0–3,0)
БТМ, мм.рт.ст.	15,0 (14,0–18,0)
Проба Ширмера, мм	8,0 (5,0–10,0)
Время разрыва слезной пленки, сек	6,0 (4,0–7,0)
Толщина роговицы, мкм	912,0 (800,0–996,0)
Ocular surface disease index (OSDI), баллы	53,5 (43,8–65,6)

с ЭЭД, терапия которых включала дополнительное применение гиалуроновой кислоты) и группе сравнения (пациенты с ЭЭД, терапия которых проводилась по стандартным протоколам) (таблица 2).

Для изучения морфологических особенностей эндотелиально-эпителиальной дистрофии и эффекта проводимой терапии были использованы следующие модификации морфологического метода:

- 1) окрашивание гистологических препаратов гематоксилином и эозином,
- 2) гистохимическое окрашивание: PAS-реакция (окрашивание реактивом Шиффа), MSB, по Массону, Конго-красным.
- 3) иммуногистохимическое исследование с использованием маркеров CD44, MMP9, TGF  $\beta$ 1.

С целью анализа характера экспрессии биомолекулярных маркеров выполнено ИГХ исследование с использованием первичных моноклональных антител к CD44, MMP9, TGF $\beta$ 1. В качестве визуализирующей системы использовали комплекс вторичных антител EnVision фирмы «DAKO», в качестве хромогена – диаминобензидин (ДАБ). Позитивный контроль – ткани и органы, рекомендованные производителем, негативный – исключение первичного антитела.

## Результаты и обсуждение

Установлено положительное влияние субконъюнктивального введения низкомолекулярной гиалуроновой кислоты на течение БСГ. Наиболее быстро и значительно увеличивались проба Ширмера и время разрыва слезной пленки ( $p < 0,00001$ ) со стойким эффектом в течение месяца, что свидетельствует о благоприятном влиянии терапии как на

Таблица 1. Характеристика первичных данных пациентов, включенных в исследование

Таблица 2. Структура материала для анализа морфологических и ИГХ признаков дисков роговиц пациентов с ЭЭД

Нозологическая форма	Число случаев	Число полей зрения ( $\times 40$ )
Группа контроля	3	18
Эндотелиально-эпителиальная дистрофия («+» гиалуроновая кислота)	6	36
Эндотелиально-эпителиальная дистрофия («-» гиалуроновая кислота)	5	30
Всего	14	84

Таблица 3.

Изменение показателей пробы Ширмера и времени разрыва слезной пленки у пациентов с эндотелиально-эпителиальной дистрофией на фоне болезни сухого глаза, Me (25–75%)

Номер наблюдения	Показатель пробы Ширмера, мм	Показатель времени разрыва слезной пленки, сек
0	8,0 (5,0–10,0)	6,0 (2,0–7,0)
1	11,0 (9,0–13,0)	6,0 (4,0–7,5)
2	14,0 (12,0–17,0)	7,0 (5,5–9,0)
к1	17,0 (15,0–19,0)	10,0 (6,0–10,0)
к2	17,0 (15,0–18,0)	10,0 (6,0–10,0)
Результаты дисперсионного анализа Фридмана		
	$\chi^2 = 45,37, p < 0,00001$	$\chi^2 = 48,90, p < 0,00001$

Примечание: здесь и далее – 0 – состояние до начала терапии, 1 – после первой инъекции, 2 – после второй инъекции, к1 – первый контроль после последней инъекции, к2 – контроль через месяц после последней инъекции.

Таблица 4.

Изменение показателей индекса OSDI в процессе терапии у пациентов с эндотелиально-эпителиальной дистрофией на фоне болезни сухого глаза, Me (25–75%)

Номер наблюдения	Индекс OSDI, баллы у пациентов с ЭЭД
0	53,5 (43,75–65,6)
1	43,75 (27,5–47,7)
2	35,5 (18,85–40,6)
к1	22,5 (15,0–28,7)
к2	17,5 (12,5–25,0)
Результаты дисперсионного анализа Фридмана	
	$\chi^2 = 60,72, p < 0,00001$

водный, так и на муциновый слой слезной пленки (таблица 3).

У молодых пациентов с малым стажем сухого глаза положительная динамика наблюдалась и по результатам LIPCOF-теста. У пожилых пациентов данный тест не информативен.

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 ( $p < 0,00001$ ) (таблица 4).

В процессе исследования было выявлено и положительное влияние инъекций 1% гиалуроната натрия на течение ЭЭД. Наблюдалось повышение остроты зрения за счет увеличения прозрачности помутнений роговицы, купирование болевого синдрома (рисунок 1). Стоит отметить, что данный эффект был более выражен у пациентов с ЭЭД I–III степени тяжести. По данным пахиметрии толщина роговицы достоверно уменьша-

Рисунок 1.

Биомикроскопия переднего отрезка глазного яблока до (А) и после (Б) терапии с применением гиалуроновой кислоты



лась после курса терапии ( $p_w = 0,0022$ ), что свидетельствует об уменьшении отека роговицы (рисунок 1).

Операция фактоэмульсификации катаракты (ФЭК) является мощным триггером развития ЭЭД у предрасположенных пациентов. В то же время эта операция является наиболее распространенной в лечении катаракты. Поэтому необходимо производить оценку риска развития ЭЭД перед оперативным вмешательством и осуществлять предоперационную подготовку, если она показана.

Факторы риска развития ЭЭД после ФЭК:

- болезнь сухого глаза любой степени, синдром Шегрена;

- ЭЭД контралатерального глаза после ФЭК в анамнезе;

- низкое количество эндотелиальных клеток (менее 1500 клеток/мм<sup>2</sup>);

- метаболические нарушения (сахарный диабет 1 и 2 типа, ревматоидный артрит, другие ревматологические заболевания).

Для выделения пациента в группу риска достаточно наличие хотя бы одного из факторов.

Вероятной причиной развития ЭЭД после фактоэмульсификации катаракты у 5 из 16 пациентов данной группы явился сахарный диабет. У 10 пациентов плотность эндотелиальных клеток оказалась ниже нормальной. Все пациенты данной группы постоянно принимали гипотензивные препараты 3 и более года, что явилось прямым провоцирующим фактором развития БСГ. Болезнь сухого глаза была выставлена у 10 из 16 пациентов данной группы еще до оперативного лечения катаракты.

При недостаточной эффективности консервативной терапии и наличии показаний (грубые васкуляризированные бельма) выполнялась сквозная субтотальная кератопластика донорской роговицей по стандартной методике с последующим морфологическим исследованием дисков удаленных роговиц.

В результате гистологического исследования дисков роговиц установлено, что пациентов, не получавших терапию с применением препарата ГК, достоверно чаще ( $p < 0,00001$ ) выявлялись апоптотические тельца в роговичном эпителии, а также мукоидное набухание или отек переднего отдела стромы (таблица 5).

Таблица 5.

Количество апоптотических телец в поле зрения в зависимости от типа терапии, Me (25–75%)

Тип терапии	Количество апоптотических телец
С применением гиалуроновой кислоты (ГК+)	4 (3–6)
Без применения гиалуроновой кислоты (ГК–)	10 (7–12)

При решетчатой дистрофии в роговичном эпителии выявлялись гиперкератоз и апоптоз во многих полях зрения на разных стадиях. Наблюдались нерегулярность коллагеновых волокон боуменовской мембраны, отложение амилоидоподобных масс в строме (рисунок 3).

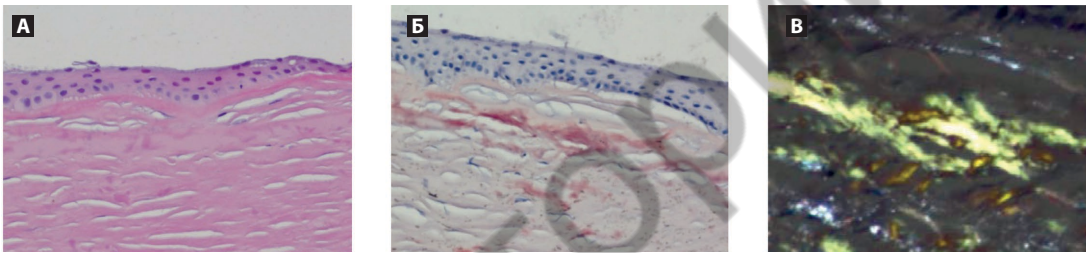
При дистрофии Фукса при окраске гематоксилин-эозином в эпителии выявлялись множественные интраэпителиальные и субэпителиальные кисты небольших размеров, заполненные ШИК-позитивным клеточным детритом. Наблюдалось истончение и расщепление боуменовской мембраны. Десцеметова мембрана окрашивалась неравномерно, была утолщена, выявлялись множественные ШИК-позитивные выросты десцеметовой мембраны (гутты). При окраске по Массону выявлялись отек и увеличение диаметра коллагеновых волокон (рисунок 4).

При ЭЭД после факэмульсификации катаракты на второй стадии на второй стадии выявлялся отек глубоких слоев стромы с набуханием кератоцитов, утолщение и складчатость десцеметовой мембраны. При третьей



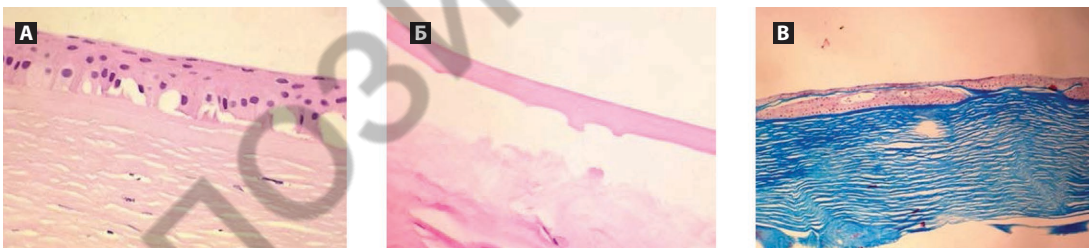
стадии в процесс вовлекался эпителий, увеличивается количество интраэпителиальных кист. Отек распространился на всю толщу роговицы, выявлялось истончение и частичная отслойка эпителия (рисунок 5).

Рисунок 2. Изменение толщины роговицы по данным пахиметрии в процессе терапии, при  $p_w = 0,0022$



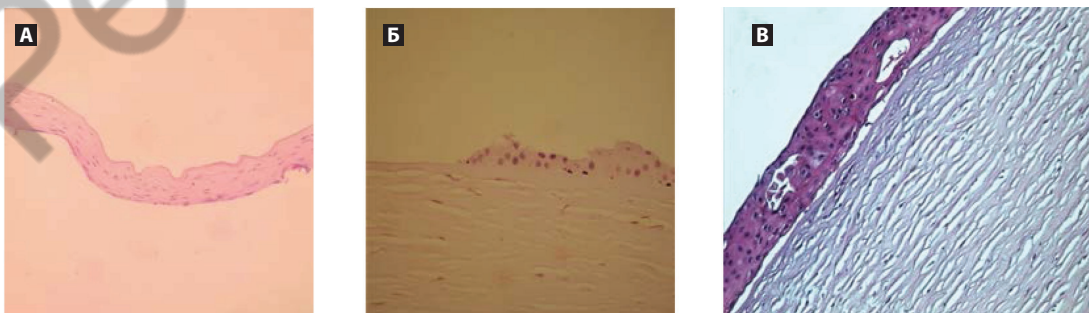
Пр и м е ч а н и е: А – амилоидоз роговицы, отложение амилоида в строме, окраска гематоксилином и эозином. Б – то же, окраска амилоида конго красным. В – поляризационная микроскопия, окрашивание амилоида в зеленый цвет.

Рисунок 3. Гистологические изменения роговицы при решетчатой дистрофии



Пр и м е ч а н и е: А – множественные интраэпителиальные кисты, окраска гематоксилин-эозин, - утолщение, гутты десцеметовой мембраны, окраска гематоксилин-эозин, В – отек стромы, окраска массон-трихром

Рисунок 4. Гистологические изменения роговицы при дистрофии Фукса



Пр и м е ч а н и е: А – субтотальная отслойка роговичного эпителия, окраска гематоксилин-эозин; Б – частично сохранившийся истонченный участок роговичного эпителия, окраска гематоксилин-эозин; В – интраэпителиальные кисты, заполненные тканевым детритом, окраска Массон-трихром

Рисунок 5. Гистологические изменения роговицы при эндотелиально-эпителиальной дистрофии

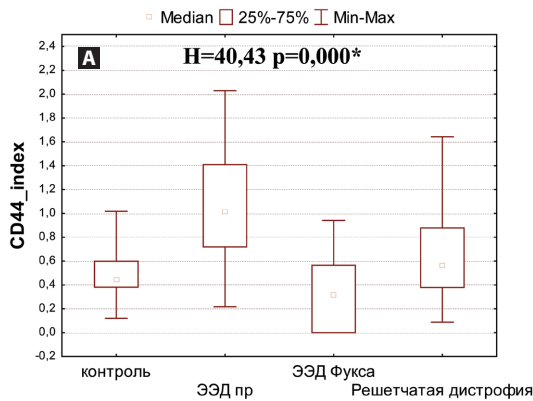


Рисунок 6. Дисперсионный анализ экспрессии CD44 в эпителии эксплантов роговиц пациентов с различными нозологическими формами эндотелиально-эпителиальной дистрофии (ЭЭД)

Б	контроль	ЭЭД пр	ЭЭД Фукса	Решетчатая дистрофия
Me (25–75%)	0,44 (0,38–0,60)	1,01 (0,72–1,41)	0,31 (0,0–0,56)	0,57 (0,38–0,88)
контроль		p < 0,001*	P = 0,28	p = 0,14
ЭЭД пр			p < 0,001*	p = 0,003*
ЭЭД Фукса				p = 0,003*

Примечание: \* – различия достоверны при p < 0,05  
А – критерий Краскела-Уоллиса, Б – критерий Манна-Уитни

**Иммуногистохимическое исследование** выявило значимое снижение коэффициента экспрессии CD44 до сопоставимых значений с нормальной роговицей на фоне предшествующего применения натрия гиалуроната имело в группе дистрофии Фукса и у пациентов в группе приобретенной ЭЭД. У пациентов же с решетчатой дистрофией роговицы наблюдалась обратная тенденция к повышению коэффициента экспрессии CD44 на фоне включения в протокол терапии натрия гиалуроната (рисунок 6).

Полученные результаты можно объяснить улучшением способности роговицы к регенерации на фоне терапии с применением препарата гиалуроновой кислоты и подтверждают литературные данные об уменьшении экспрессии CD44 по мере уменьшения альтеративных изменений роговицы после повреждения.

Анализ площади экспрессии MMP9 в ткани роговиц выявил значимое снижение показателя эпителиальной и стромальной позитивности в группе приобретенных форм ЭЭД, а также уменьшение позитивности эпителиальной экспрессии MMP9 в группе дистрофии Фукса на фоне применения натрия гиалуроната. Это может быть ассоциировано с уменьшением степени дезорганизации компонентов экстрацеллюлярного матрикса роговицы и объясняет полученный клинический эффект применяемой терапии. В то же время в группе решетчатой дистрофии роговицы различия в эпителиальной и стромальной экспрессии MMP9 в зависимости от проводимой терапии отсутствовали (рисунок 7).

Анализ характера экспрессии TGFβ1 в ткани роговиц выявил значимое снижение показателя позитивности и стромальной экспрессии в группе приобретенных ЭЭД на фоне проводимой терапии, что свидетельствует о снижении профибротической активности в строме роговицы при субконъюнктивальном введении 1% раствора низкомолекулярного натрия гиалуроната (рисунок 8).

### Заключение

Соматическая патология оказывает выраженное неблагоприятное влияние на течение заболеваний глазной поверхности. Большинство терапевтических состояний являются фактором риска развития эндотелиально-эпителиальной дистрофии. Для успешного контроля болезни сухого глаза и предотвращения ее осложнений необходима совместная работа офтальмолога и врачей других специальностей – врачей общей практики, терапевтов, кардиологов, ревматологов, эндокринологов. Вовремя назначенная локальная слезозамещающая терапия, коррекция общесоматических назначений и направление на консультацию к офтальмологу необходимы для профилактики таких состояний.

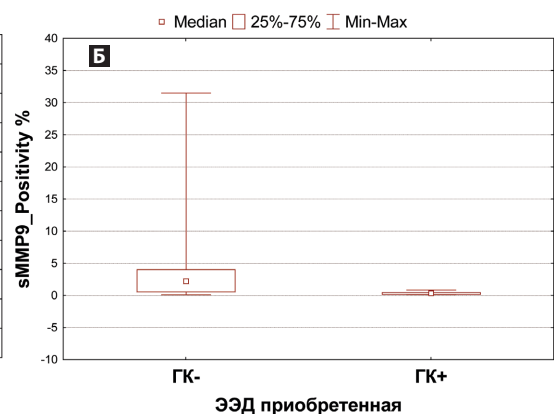
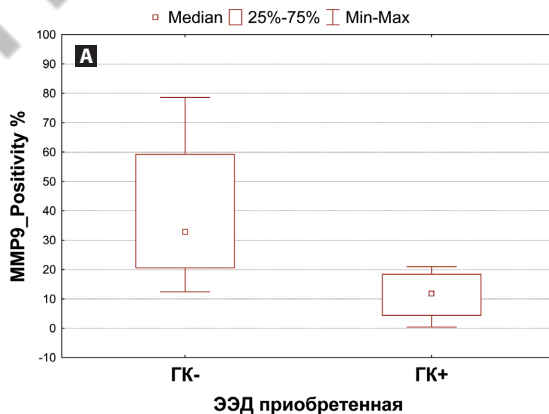


Рисунок 7. Дисперсионный анализ позитивности экспрессии MMP9 в эпителии (А) и строме (Б) эксплантов роговиц в зависимости от типа терапии

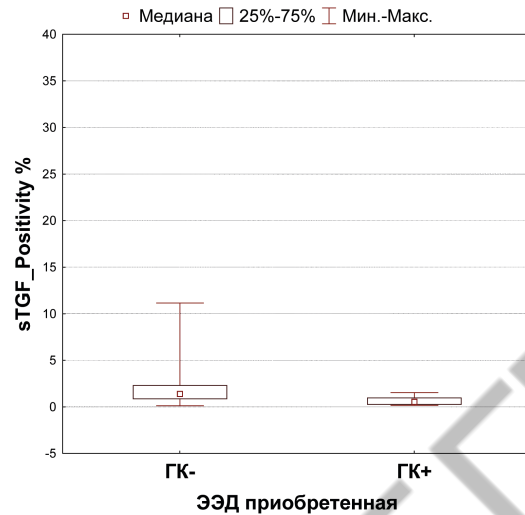
Примечание: ЭЭД – эндотелиально-эпителиальная дистрофия; ГК+ – с применением гиалуроновой кислоты; ГК – без применения гиалуроновой кислоты

Субконъюнктивальное введение низкомолекулярной гиалуроновой кислоты оказывает положительное влияние на течение как болезни сухого глаза (увеличение показателей пробы Ширмера, времени разрыва слезной пленки, повышение качества жизни пациентов по данным определения индекса OSDI), так и эндотелиально-эпителиальной дистрофии (достоверное уменьшение толщины роговицы по данным пахиметрии, купирование болевого синдрома, увеличение степени прозрачности роговицы).

Полученные иммуногистохимические доказательства терапевтической эффективности натрия гиалуроната в лечении эндотелиально-эпителиальной дистрофии на фоне болезни сухого глаза продемонстрировали необходимость целенаправленного выхаживания глазной поверхности с применением инъекционной формы натрия гиалуроната и до, и после оперативного лечения.

#### REFERENCES:

1. Onishenko A.L., Kolbasko A.V., Safronova M.A. Rasprostranennost' i struktura oftal'mopatologii [The incidence and structure of ophthalmopathology of tubalars]. *Oftal'mologiya*, 2017, no. 14(4), pp. 375–380. (in Russian).
2. Nelson J.D., Craig J.P., Akpek E.K., Azar D.T., Belmonte C., Bron A.J., Clayton J.A., Dogru M., Dua H.S., Foulks G.N., Gomes J.A. et al. TFOS DEWS II Introduction. *Ocul Surf*, 2017, vol. 15, no. 3, pp. 269–275. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.005.
3. Ament J.D., Todani A., Pineda R. 2nd, Shen T.T., Aldave A.J., Dohlman C.H., Chodosh J. Global Corneal Blindness and the Boston Keratoprosthesis Type I. *Am J Ophthalmol*, 2010, vol. 149, no. 4, pp. 537–539.
4. Somov E.E., Brzheskiy V.V. *Diagnostika i lechenie bol'nykh s sindromom «suchogo glaza»: kratkoe rukovodstvo dlya vrachev* [Diagnosis and treatment of patients with dry eye syndrome: a brief guide for doctors]. SPb., 2010. pp. 11–22. (in Russian).
5. McCarey B.E., Edelhauser H.F., Lynn M.J. Review of corneal endothelial specular microscopy for FDA clinical trials of refractive procedures, surgical devices, and new intraocular drugs and solutions. *Cornea*, 2008, vol. 27, no. 1, pp. 1–16. doi: 10.1097/ICO.0b013e31815892da.



Примечание: ЭЭД – эндотелиально-эпителиальная дистрофия; GK+ – с применением гиалуроновой кислоты; GK- – без применения гиалуроновой кислоты

Рисунок 8. Дисперсионный анализ позитивности экспрессии TGFβ1 в строме экплантов роговицы в зависимости от типа терапии

Поступила 15.08.2019