

# Гиалуроновая кислота в терапии синдрома сухого глаза: взгляд эксперта



Одним из наиболее часто встречающихся офтальмологических заболеваний является синдром сухого глаза (ССГ). По данным разных исследований, среди больных офтальмологического профиля частота ССГ составляет от 5,2 до 63%, среди больных глаукомой – 55-80%; среди обратившихся к офтальмологу женщин старше 40 лет – 57,3%. На международной офтальмологической конференции Ophthalmic HUB 2019, проходившей 15-16 марта в г. Киеве, особое внимание уделили современным подходам к лечению данной патологии.

Значительным событием Ophthalmic HUB 2019 стало выступление одного из первых разработчиков препаратов искусственной слезы и основоположников применения гиалуроновой кислоты (ГК) в офтальмологии Wolfgang Mueller-Lierheim (Германия). В перерыве между пленарными заседаниями конференции нашему корреспонденту удалось задать несколько вопросов выступавшему.

**Вы не первый раз посещаете Киев. Расскажите, пожалуйста, о Ваших впечатлениях от пребывания в Украине.**

– Значительная часть моей жизни проходит в поездках. Много времени я провожу за пределами Германии, что позволило мне достаточно глубоко изучить особенности жизни в некоторых странах. На мой взгляд, чтобы достичь понимания особенностей той или иной страны, необходимо провести в ней достаточно много времени. Для понимания закономерностей, по которым живет общество, нужны годы, а возможно – десятилетия. К настоящему моменту я провел недостаточно много времени в Украине, чтобы давать какую-либо оценку социальным процессам, которые происходят в этом государстве. Однако могу отметить, что мой город Мюнхен последние 30 лет пребывает в длительном сотрудничестве с Киевом, за время которого происходил постоянный обмен информацией. Партнерство городов началось в 1989 г. после аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Таким образом, на момент провозглашения Украиной независимости наши страны уже находились в сотрудничестве, основой которого было решение проблем здравоохранения, совершенствование диагностики и лечения различных заболеваний.

**Расскажите, пожалуйста, как развивалась Ваша деятельность в сфере офтальмологии. Почему одним из основных ее направлений стало изучение возможностей применения гиалуроновой кислоты при ССГ?**

– После окончания школы передо мной стоял выбор между двумя интереснейшими науками, в направлении которых я планировал развиваться, – физикой и медициной. Я выбрал физику и занялся изучением оптики и спектроскопии, а в дальнейшем получил докторскую степень по физике.

В 1977 г. мне поступило предложение о сотрудничестве от крупнейшего производителя контактных линз в Европе. Несмотря на то что на тот момент я никогда не работал в сфере офтальмологии, у меня было огромное желание изучить аспекты данного раздела медицины и необходимая квалификация в области физики. Мне предложили возглавить отдел разработки нового продукта. Уже через 2 года нашей команде удалось получить одобрение Агентства по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США для использования контактных линз. Это были первые мягкие контактные линзы европейского производства, которые получили одобрение для использования в США. Особенно важным событием того времени для меня стало начало сотрудничества и многолетней дружбы с профессором Endre Alexander Balazs, стоявшего у истоков терапевтического применения гиалуроновой кислоты.

В 1980 г. я основал собственную компанию, работа которой была сфокусирована на биологических исследованиях.

Мы организовали первую коммерческую лабораторию в Европе, которая осуществляла токсикологические исследования медицинских приборов in vitro. Через несколько лет я стал членом международной ассоциации по стандартизации контактных линз.

В 1989 г. была основана Международная группа по оценке биосовместимости медицинских приборов. Через 6 лет я возглавил эту организацию, что позволило мне изучить практически все технологии, применяющиеся в офтальмологии, и ознакомиться со всеми компаниями, занимающимися разработкой офтальмологических устройств. Я принимал участие в сертификации ГК для применения в офтальмологии и получил возможность разрабатывать глазные капли на основе данного соединения.

**Расскажите подробнее о том, каким образом началось применение ГК в офтальмологии?**

– ГК впервые применили в офтальмологии с целью защиты эндотелия при хирургическом лечении катаракты в 1978 г. Гель ГК, оставшийся в шприцах после проведения хирургического лечения катаракты, успешно использовался для терапии пациентов с тяжелыми формами ССГ. Использование ГК позволяло улучшить качество жизни таких больных. К сожалению, использование ГК в те годы требовало значительных финансовых затрат: стоимость одного контейнера с ГК объемом 0,4 мл составляла 200 долларов США. Не существовало также коммерческого производства глазных капель на основе ГК. Поэтому только пациенты с очень тяжелыми формами ССГ получали доступ к терапии.

Разработка первых коммерческих глазных капель на основе ГК началась в середине 80-х гг. прошлого века. В 1995 г. фармацевтическая компания «Сантен» получила первое в мире одобрение на применение глазных капель на основе ГК. Следует отметить, что в препарате искусственной слезы компании «Сантен» использовалась ГК с низкой молекулярной массой. Такое ограничение было обусловлено двумя обстоятельствами. Во-первых, во время разработки этого нового препарата исследователи еще не имели точного представления о влиянии размера молекулы ГК на реологические свойства слезной пленки (СП). Во-вторых, технология фильтрации, позволяющая получать стерильный раствор с молекулами ГК нужного большого размера, – крайне сложна, и на то время она еще не была разработана.

**Почему параметры молекулы ГК настолько важны для эффективного лечения ССГ?**

– Чтобы ответить на этот вопрос необходимо рассказать о свойствах естественной СП и патогенетических механизмах ССГ. Согласно определению рабочей группы DEWS II, ССГ – это многофакторное заболевание поверхности глаза, которое характеризуется нарушением гомеостаза слезной пленки и сопутствующими офтальмологическими симптомами. Этиологическими факторами этого процесса является нестабильность СП, ее гиперосмолярность, воспаление и поражение глазной поверхности, а также развитие нейросенсорных аномалий.

Патогенез ССГ может быть связан со снижением концентрации муцинов и размера их молекул. Слезная пленка состоит из двух слоев: липидного и водно-муцинового. Мембраносвязанные муцины являются частью гликокаликса. Муцины, растворенные в водно-муциновом слое, обладают меньшей аффинностью с липидным слоем, чем гликокаликс. В связи с этим между

липидным слоем и эпителием существует муциновый градиент. Муцины представляют собой протеогликаны, состоящие из белковой цепи, к которой присоединяются гликозаминогликаны (ГАГ). Именно ГАГ обуславливают способность муцинов связывать молекулы воды и защищать белковую цепь от ферментативного воздействия. Текучесть слезной пленки и ее способность к удержанию влаги зависят от концентрации, молекулярной массы и степени гликозилирования растворенных муцинов. Бокаловидные клетки конъюнктивы продуцируют растворимый гелеобразующий муцин MUCSAC – основной фактор вязкости естественной слезной пленки.

Мембраносвязанные муцины также обеспечивают антиадгезионные свойства роговицы и конъюнктивы. Значительное изменение мембраносвязанного муцина при ССГ является одной из причин снижения смачиваемости. Минимальные топографические изменения поверхности глаза, например, у пациентов после оперативного вмешательства, приводят к более высокой скорости сдвига во время моргания, что, в свою очередь, может приводить к повреждению эпителия и образованию рубцов.

Гиалуроновая кислота (ГК) представляет собой ГАГ (250-50000 частиц дисахарида), который является важным компонентом внеклеточного матрикса. Данное вещество обладает водосвязывающей, смазывающей и амортизирующей функциями, а также проявляет способность к мукоадгезии (т. е. может заменить реологические и водосвязывающие свойства муцинов). Вязкоэластические свойства молекулы ГК зависят от ее размера.

Наибольшая сложность в разработке препаратов искусственной слезы на основе ГК заключается в том, что для выполнения своей физиологической функции слезная пленка должна обладать разными свойствами в состоянии покоя и во время моргания. Так, при моргании развивается высокая скорость сдвига и для предупреждения повреждения эпителия роговицы требуется низкая вязкость слезной пленки. В состоянии покоя, когда глаз открыт, напротив, требуется высокая вязкость, позволяющая снизить дренаж жидкости и исключить ранний разрыв СП.

При растворении в воде цепочки гиалуронана могут спутываться. Чем длиннее цепочки ГК, т. е. чем больше молекулярная масса, тем выше отличия в вязкости в состоянии покоя и при напряжении сдвига. Так, при удвоении длины цепочек ГК происходит

12-кратное увеличение вязкости в состоянии покоя, тогда как при напряжении сдвига вязкость остается неизменной. Только при большом размере молекулы ГК становится возможным достижение низкой вязкости СП при моргании и высокой вязкости СП в состоянии покоя. Следовательно, оптимальный препарат ГК для лечения ССГ должен состоять из молекул ГК с ультравысокой молекулярной массой.

**Какие препараты искусственной слезы обладают необходимым размером молекулы ГК?**

– Только гиалуроновая кислота с очень высокой молекулярной массой (приблизительно 3 МДа) в концентрации примерно 0,15% воспроизводит реологические свойства физиологической слезы здорового глаза. На фармацевтическом рынке представлен препарат Окутиарз, в состав которого входит ГК с ультравысокой молекулярной массой приблизительно 3,0 МДа, реологические свойства которого как при моргании, так и в состоянии покоя подобны свойствам естественной слезы. Только производитель Окутиарз обладает технологией фильтрации, позволяющей получать стерильный раствор молекул ГК с ультравысокой молекулярной массой, поэтому другие препараты на рынке в настоящее время не могут обеспечить такие же реологические свойства СП, как Окутиарз (рис.).

**Какова роль фосфатного буфера в составе Окутиарз? Почему в Окутиарз используется фосфатный буфер, а не цитратный?**

– Роль фосфатного буфера заключается в достижении значений уровня pH препарата искусственной слезы, максимально приближенных к pH естественной слезной пленки. Уровень pH естественной СП составляет около 7,3. Фосфатный буфер, содержащийся в Окутиарз, проявляет свою эффективность при значениях pH 7,3, тогда как цитрат эффективен при значениях ниже 6,5. Следовательно, в препаратах искусственной слезы имеет смысл использовать именно фосфатный буфер, что обеспечивает комфорт при применении.

**Какая концентрация фосфата используется в Окутиарз? Безопасна ли она для человека?**

– В первую очередь необходимо отметить, что, как и ГК, фосфат является естественным компонентом, встречающимся в организме человека, в том числе и в составе

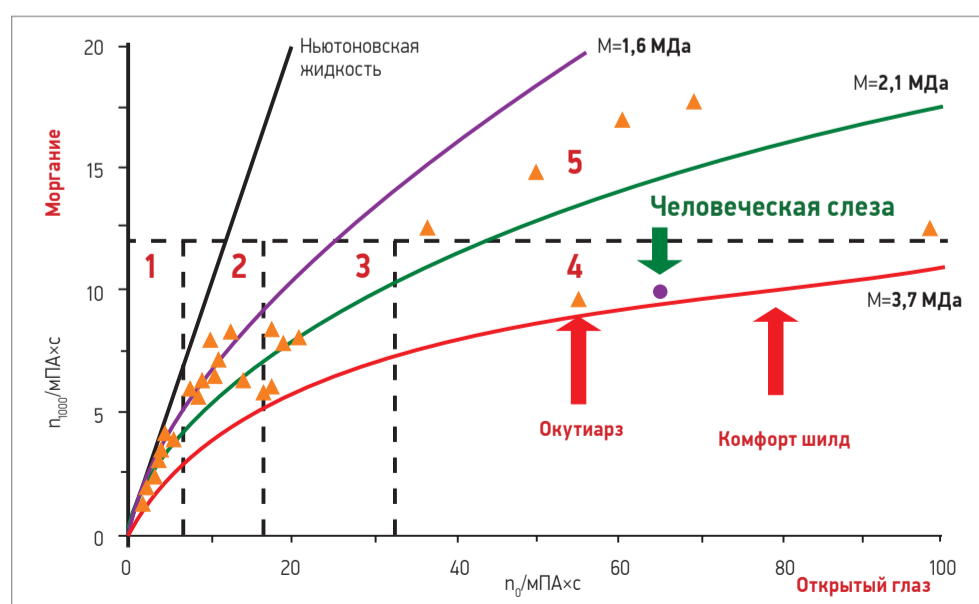


Рис. Реологические свойства коммерческих глазных капель с ГК: отличия по молекулярной массе гиалуронана

