

На правах рукописи

Гладкова Ольга Владимировна

**НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ СУХОГО
КЕРАТОКОНЬЮНКТИВИТА
(КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.01.07 – глазные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2017

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно–исследовательский институт глазных болезней»

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук

Сафонова Татьяна Николаевна

Официальные оппоненты:

Майчук Дмитрий Юрьевич, доктор медицинских наук, ФГАУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ, заведующий отделом терапевтической офтальмологии

Яни Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, начальник отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаза

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ.

Защита состоится «27» ноября 2017 г. в 14-00 на заседании диссертационного совета Д 001.040.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней» по адресу: 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. А,Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте www.niigb.ru Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

Автореферат диссертации разослан « » _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Иванов М.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Проблема лечения больных с сухим кератоконъюнктивитом (СКК) не теряет своей актуальности. Комплекс мероприятий, включающий применение слезозаменителей, эпителиотропных и противовоспалительных препаратов, в большинстве случаев недостаточно эффективен для предотвращения ксеротического процесса (Бржеский В.В., 2016; Ankita S. et al., 2011; Skiadaresi E., 2016). Анализ литературы показал, что наиболее эффективным препаратом в лечении СКК является эмульсия 0,05 % Циклоспорина А (ЦиА) (Рестасис, Allergan, США) (Бржеский В.В., Майчук Д.Ю. 2012; Stonecipher K. G., et al., 2016). Г.Б. Егорова и соавт. (Егорова Г.Б. с соавт., 2015) с целью коррекции синдрома сухого глаза (ССГ), связанного с длительным ношении КЛ, предложила инстиллировать 0,05 % ЦиА 2 раза в сутки до надевания и после снятия МКЛ в течение 3 – 6 мес. После лечения авторы отмечали восстановление структуры эпителиальной выстилки конъюнктивы и дифференцировки клеток, тенденцию к повышению уровня базальной слезопродукции и стабильности слезной пленки.

Применение 0,05 % ЦиА, который предотвращает активацию Т-лимфоцитов и подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, способствует купированию воспалительного процесса на глазной поверхности – основного патогенетического звена СКК. При регулярном двукратном местном применении 0,05 % ЦиА статистически значимый клинический эффект при тяжелой степени СКК появляется лишь через 3 – 6 месяцев от начала инстилляций препарата (Sall K., et al., 2000; Donnenfeld E., et al., 2009; Stonecipher K. G., et al., 2016). Данный факт стимулирует проведение новых исследований по совершенствованию методов лечения больных с СКК, особенно с тяжелой степенью заболевания, наименее поддающейся применяемым стандартным схемам терапии, и сопутствующими системными заболеваниями.

Перспективным решением этой проблемы является использование насыщенных ЦиА лечебных мягких контактных линз (МКЛ). Peng C.C. и соавт.

впервые предложили метод насыщения МКЛ ЦиА путем замачивания линз в растворе препарата, разведенном в физ. растворе. (Peng C.C., et al., 2010). Применение МКЛ способствует ускорению эпителизации роговицы, а сочетание МКЛ и ЦиА теоретически может сократить сроки подавления воспалительного процесса. Представленные в доступной литературе модели лечебных МКЛ, насыщенные ЦиА, имеют ряд недостатков, связанные с невозможностью стерилизации и хранения таких линз в буферных растворах, поэтому клинических испытаний эффективность таких линз не было проведено (Sultana Y, et al., 2006; Peng C.C., et al., 2010). В отечественной литературе данные о разработке и применении лечебных МКЛ, насыщенных ЦиА, отсутствуют.

Таким образом, актуальна разработка способа лечения СКК, сочетающего одновременно противовоспалительный и репаративный эффекты.

Цель работы: разработать и оценить эффективность нового способа лечения сухого кератоконъюнктивита.

Задачи:

1. Изучить эффективность применения лечебных МКЛ на фоне инстилляций ЦиА в лечении тяжелых форм СКК.
2. Разработать оригинальную модель лечебной МКЛ для депонирования ЦиА и оценить динамику элиминации препарата из линзы в эксперименте.
3. Изучить эффективность применения оригинальных МКЛ с депонированным ЦиА в клинике.
4. Определить оптимальные сроки ношения лечебных МКЛ с депонированным ЦиА для получения значимых клинических результатов.
5. Провести сравнительную оценку результативности различных способов локального использования ЦиА у больных с тяжелой формой СКК: использование оригинальных лечебных МКЛ с депонированным ЦиА; применение лечебных МКЛ на фоне инстилляций ЦиА; инстилляций ЦиА без МКЛ.

6. Изучить изменение качества жизни, оцененное по индексу OSDI, после лечения во всех группах исследования.

Научная новизна:

1. Впервые изучена эффективность применения лечебных МКЛ на фоне инстилляций 0,05 % ЦиА у больных с тяжелой формой СКК.

2. Предложен новый способ лечения периферического язвенного кератита при синдроме Шегрена (патент на изобретение *RU2585611*).

3. Разработана оригинальная модель лечебной МКЛ для депонирования лекарственных препаратов, в частности ЦиА, оценена динамика элиминации препарата из линзы и доказана эффективность применения оригинальных лечебных МКЛ у больных с СКК (патент на изобретение *RU2612121*).

4. Предложен новый способ лечения СКК, основанный на использовании оригинальных МКЛ с депонированным 0,05% ЦиА (патент на изобретение *RU2611553*).

5. Впервые проведен сравнительный анализ результативности различных способов локального применения 0,05 % ЦиА у больных с тяжелой степенью СКК: использования оригинальных лечебных МКЛ с депонированным 0,05 % ЦиА; использования лечебных МКЛ на фоне инстилляций эмульсии 0,05 % ЦиА; инстилляций эмульсии 0,05 % ЦиА без МКЛ.

6. Впервые изучено изменение качества жизни пациентов, оцененное по индексу OSDI, после ношения лечебных МКЛ на фоне инстилляций 0,05 % ЦиА и оригинальных лечебных МКЛ с депонированным 0,05 % ЦиА.

Теоретическая и практическая значимость:

1. Разработанный новый способ лечения периферического язвенного кератита на фоне синдрома Шегрена позволяет сократить сроки эпителизации дефектов роговицы до 1 месяца.

2. Предложенная оригинальная модель лечебной МКЛ дает возможность депонировать в линзе ЦиА и разные лекарственные препараты, обеспечивает поддержание эффективной концентрации препарата на глазной поверхности в течении 7-14 дней.

3. Доказана высокая эффективность нового способа лечения СКК, основанного на использовании МКЛ с депонированным 0,05% ЦиА и слезозаменителя без консервантов.

4. Повышение качества жизни пациентов обусловлено использованием МКЛ с депонированным 0,05 % ЦиА на фоне слезозаместительной терапии по сравнению с другими способами лечения СКК.

5. Показана необходимость перевода пациентов на поддерживающие инстилляци ЦиА после отмены МКЛ для стабилизации результатов.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой диссертационной работы является применение комплекса методов научного познания. Работа выполнена в дизайне проспективного открытого сравнительного исследования с использованием клинических, инструментальных, аналитических и статистических методов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Разработанная модель оригинальной лечебной МКЛ дает возможность депонировать в линзе различные лекарственные вещества, в том числе оптически непрозрачные и липофильные (0,05 % ЦиА).

2. На основании экспериментальных исследований свойств оригинальной МКЛ определены оптимальные сроки ношения оригинальной МКЛ с депонированным 0,05 % ЦиА для достижения клинического ответа.

3. Использование ненасыщенной лечебной МКЛ на фоне инстилляций 0,05 % ЦиА повышает эффективность лечения больных СКК тяжелой степени по сравнению с инстилляциями эмульсии 0,05 % ЦиА.

4. Применение МКЛ с депонированным 0,05 % ЦиА на фоне слезозаместительной терапии значительно сокращает сроки лечения (до 1 недели) и повышает качество жизни пациентов с СКК тяжелой степени по сравнению с использованием лечебной МКЛ в сочетании с инстилляциями 0,05 % ЦиА.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется достаточным количеством клинических наблюдений с использованием современных высокоточных объективных методов исследования и подтверждена в процессе статистической обработки материала. Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и практические рекомендации строго аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов проведенных методов исследования.

Результаты диссертационной работы доложены на заседании X Всероссийского съезда офтальмологов России (Москва, 17-19 июня 2015 г.), на научной конференции офтальмологов с международным участием «Невские горизонты – 2016» (Санкт-Петербург, 22-23 апреля 2016 г.), на XI Всероссийской конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии - 2016» (Москва, 22 июня 2016 г.), на II специализированной выставке «Импортозамещение 2016» (Москва, 13-15 сентября 2016).

Личный вклад автора

Автором определены цель и задачи исследования, проведено обследование и лечение 62 пациентов с тяжелой степенью сухого кератоконъюнктивита, разработана и применена в клинике оригинальная модель лечебной МКЛ. Самостоятельно проанализированы и обобщены результаты исследований, осуществлена статистическая обработка полученных данных. Автором выполнена подготовка публикаций и докладов по теме настоящей работы.

Внедрение результатов работы

Результаты настоящего исследования внедрены в лечебную деятельность и применяются в работе ФГБНУ «НИИГБ».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 6 работ в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты на соискание ученой степени кандидата наук.

Получено 3 патента РФ: RU 2585611 от 27.05.2016 «Способ лечения периферического язвенного кератита при синдроме Шегрена, ассоциированного с ревматоидным артритом», RU 2612121 от 02.03.2017 «Лечебная силикон-гидрогелевая мягкая контактная линза», RU 2611553 от 06.06.2017 «Способ лечения тяжелых форм сухого кератоконъюнктивита».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 30 отечественных и 103 иностранных источника. Диссертация иллюстрирована 4 таблицами и 57 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Характеристика лечебных МКЛ

В работе использовали 2 вида оригинальных лечебных МКЛ: бандажные и оригинальные линзы с депонированным ЦиА. Линзы изготавливали методом сферотокарного точения лазерным инструментом по индивидуальным

параметрам в оптической группе отдела рефракционных нарушений «НИИ глазных болезней» (зав. группой – В.И. Боев). МКЛ выполнены из силикон-гидрогелевого материала Definitive 65% clear. Оптическая сила всех МКЛ +/- 0 Диоптрий. Радиус кривизны МКЛ соответствовал индивидуальным данным, полученным с помощью кератометрии (Full auto ref-keratometer RK-F1 «Canon», США) и составлял 8,4 - 8,8 мм. Диаметр линзы варьировал от 14,3 до 15,0 мм для полного перекрывания перелимбальной сосудистой сети и стабильного положения КЛ на роговице. Толщина МКЛ составляла 0,2 мм. Для улучшения посадки край линзы закруглен типа «лыжа»; по краю линзы проходит фаска. Ширина краевой фаски составляла 1 мм, радиус на 1 мм больше внутреннего радиуса МКЛ. Вертикальное смещение такой МКЛ при моргании и экскурсии глазного яблока не превышало 2 мм.

Разработана новая оригинальная модель МКЛ, в которой можно депонировать различные лекарственные вещества, в том числе 0,05 % ЦИА (патент на изобретение *RU 2612121*). За основу брали описанную выше модель МКЛ. Созданная модель лечебной линзы представляет полусферу с прозрачным оптическим центром и несквозными депо, находящимися на периферии с внутренней или наружной стороны, заполненными 0,05 % ЦИА. Депо расположены в виде сетки на наружной поверхности линзы, кроме зрачковой зоны диаметром 5,0 - 8,0 мм, или в кольцевидных углублениях на периферии внутренней поверхности линзы. Депо имеют форму полусферы, на внутренней поверхности которых расположены микронасечки. Лекарство выходит из линзы под действием давления век при моргании.

Массу лекарственного препарата, загруженного в линзу, измеряли на электронных весах (Sartorius GmbH, Германия). Оценку динамики выхода лекарственного препарата из линзы проводили методом конверсионной спектрометрии по оригинальной методике. Для идентификации лекарственного вещества использовали флюорофор GeP640. Лекарственный препарат в буферных растворах определяли методом высокоэффективной жидкостной

хроматографии с ультрафиолетовым детектированием (ВЭЖХ-УФ). Эксперимент выполняли на хроматографе Agilent 1200 с диодно-матричным детектором. Детектирование осуществляли на длине волны 214 нм. Для разделения использовали хроматографическую колонку Zorbax SB-C18 (2,1 x 150 мм, диаметр частиц сорбента 3,5 мкм). Элюирование проводили в изократическом режиме, подвижная фаза: буферный раствор (Renu, Bausch and Lomb). Общее время анализа составило 3,5 минуты. Скорость потока 2 мл/мин, объем вводимой пробы 20 мкл.

Материалы и методы клинического исследования

В исследование было включено 62 пациента (90 глаз) с СКК тяжелой степени: 57 женщин (80 глаз) и 5 мужчин (10 глаз) в возрасте от 27 до 76 лет (в среднем 47 лет). Тяжелая степень СКК была обусловлена наличием у всех пациентов системного аутоиммунного заболевания (болезнь или синдром Шегрена (56 человек), ревматоидный артрит (6 человек)). Больные обследованы и наблюдаются в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», где им была назначена базисная терапия основного заболевания, включающая кортикостероиды и цитостатики.

Всем пациентам проводили стандартное и дополнительные офтальмологические обследования: измеряли ширину глазной щели, проводили тест Ширмера I, пробу Норна, тесты с витальными красителями, которые оценивали по Оксфордской шкале, осмометрию слезы (TearLab System, США), лазерную конфокальную томографию (HRT) роговицы (Heidelberg Engineering GmbH, Германия), оптическую когерентную томографию (ОКТ) переднего отрезка глаза (RTVue 100-2/CA «Optovue», США) с менискометрией, импрессионно-цитологическое исследование конъюнктивы, pH-метрию слезы на основе теста с лакмусовой бумагой высокой чувствительности, посев содержимого конъюнктивальной полости на микрофлору, определяли индекс поражения глазной поверхности (OSDI). Мониторинг результатов лечения осуществляли через 1 неделю, 1, 3, 6 и 12 месяцев.

В зависимости от способа лечения все пациенты были произвольно распределены на 3 группы, статистически сопоставимые по гендерному и количественному составу:

- 1 группа пациентов (19 пациентов, 30 глаз) – больные, получавшие инстилляцию 0,05 % ЦиА и слезозаменительную терапию (группа контроля);
- 2 группа пациентов (22 человека, 30 глаз) – больные, носившие лечебную силикон-гидрогелевую МКЛ на фоне инстилляций 0,05 % ЦиА и слезозаменительной терапии;
- 3 группа пациентов (21 человек, 30 глаз) – больные, использовавшие оригинальные лечебные МКЛ с депонированным 0,05 % ЦиА на фоне слезозаменительной терапии (патент *RU 2611553*).

При выявлении у пациента периферического язвенного кератита к локальному лечению был добавлен антибиотик группы макролидов 2 раза в день в течение 3 дней (по инструкции), мидриатик 2 раза в день в течение 2 недель (патент *RU 2585611*). Режим ношения МКЛ был непрерывный. Линзу подбирали по параметрам роговицы (радиусу кривизны и диаметру), сроки ее ношения определяли индивидуально в зависимости от репарации роговицы и уменьшения амплитуды активности воспалительного процесса. При достижении полной эпителизации МКЛ снимали и переводили пациентов на ежедневные инстилляций 0,05 % ЦиА (2 раза в сутки) и слезозаменителя. Во всех группах использовали безконсервантный слезозаменитель на основе гиалуроновой кислоты до 6 раз в день. Продолжительность терапии составила не менее 1 года, что было обусловлено наличием у больных системного аутоиммунного процесса, на фоне которого развился СКК тяжелой степени.

Статистическую обработку данных осуществляли при помощи программ Microsoft Excel 2007 и Statistica 6.1. В связи с нормальным распределением значений показателей использовали число наблюдений (n), среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), медиану (Me). Различия между значениями считали

статистически достоверными при вероятности ошибки, равной или менее 5 % ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Изучение свойств оригинальной лечебной МКЛ

Определение массы лекарственного вещества в МКЛ

Для определения массы лекарственного препарата, депонированного в МКЛ, проводили взвешивание 3-х МКЛ с депо на наружной поверхности линзы и 3-х МКЛ с депо на внутренней поверхности до и после насыщения 0,05 % ЦиА. С этой целью ненасыщенную МКЛ доставали из буферного раствора, фильтровальной бумагой удаляли остатки раствора с поверхностей линзы и взвешивали МКЛ на электронных весах. Затем линзу насыщали лекарственным препаратом описанным выше способом и повторяли эксперимент. Масса линзы без лекарственного препарата (M1) составила $0,094 \pm 0,003$ г, масса МКЛ с депонированным ЦиА (M2) – $0,123 \pm 0,005$ г. Массу лекарственного препарата (M3) рассчитывали по формуле: $M3 = M2 - M1$. Таким образом, масса лекарственного препарата (0,05% ЦиА) в насыщенной МКЛ составила $0,029 \pm 0,002$ г.

Определение динамики элиминации лекарственного препарата из насыщенных МКЛ

В эксперименте было исследовано 3 МКЛ с депо на наружной поверхности линзы и 3 МКЛ с депо на внутренней поверхности линза. Флюорофор в количестве 0,01 мл вводили в 0,4 мл лекарственного вещества (0,05% ЦиА), тщательно перемешивали с помощью вортекса. Насыщали полученным раствором МКЛ по описанной методике. Насыщенные МКЛ помещали на глаз пациента. Измерения проводили перед лечением, на 1, 3, 5, 7, 14 сутки ношения МКЛ.

В связи с неравномерным распределением лекарственного вещества по поверхности МКЛ (только в депо) спектрометрию проводили по разработанной оригинальной методике (Новиков И.А, Рощин С.В., ФГБНУ «НИИ глазных болезней»). В качестве источника возбуждающего излучения использовали светодиод на длине волны 470 нм, позволяющий экспонировать всю поверхность МКЛ. В качестве регистрирующего устройства использовали спектрометр Biospec-001 с гибким световодом. Насыщенную раствором (флюорофор + лекарственное вещество) линзу помещали в кювету, заполненную оптически пассивным раствором для хранения и очистки МКЛ (Renu, Bausch and lomb) и проводили измерения. В связи с отсутствием возможности детектировать спектр флуорофора отдельно от широкой (>20 нм) полосы флуоресценции светодиода, посредством спектрометра оценивали падение интенсивности флуоресценции поверхности интегрирующей оптической полусферы с редкоземельным покрытием 470/580 нм., расположенной между образцом и торцом гибкого световода спектрометра.

Регистрируемая интенсивность флуоресценции интегрирующей полусферы имела обратную зависимость от концентрации лекарственного вещества в объеме МКЛ. Предварительно система была градуирована по известным количествам вещества в форме водной эмульсии. Результаты графически представлены на рисунке 1.

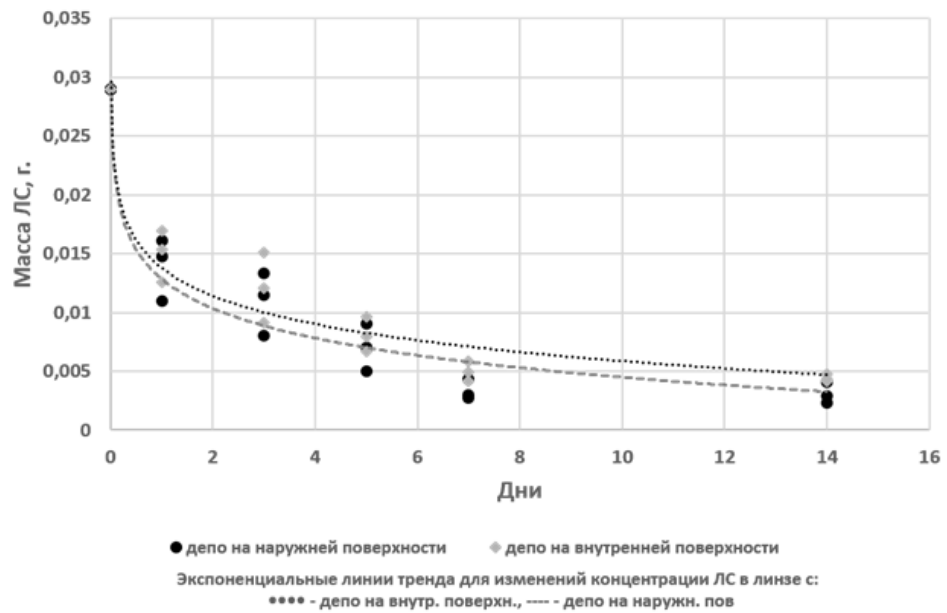


Рисунок 1. Изменение концентрации лекарственного препарата в объеме МКЛ по дням.

Проведенный эксперимент показал, что практически полная элиминация препарата из депо МКЛ (как на наружной, так и на внутренней поверхности) наблюдается на 13-14 сутки. По истечении этого времени в линзе остаются следовые концентрации (менее 0,005 г) лекарственного вещества (0,05% ЦиА), не обладающие необходимой терапевтической активностью. Период полувыведения лекарственного вещества из МКЛ составляет 3–4 суток и зависит от частоты моргания пациента.

Определение лекарственного препарата в буферных растворах

Для доказательства отсутствия диффузии лекарства из МКЛ при хранении в буферных растворах определяли лекарственный препарат в образцах, полученных после замачивания МКЛ с депонированным лекарственным препаратом в буферном растворе в течение 1 недели. В качестве лекарственного вещества использовали 0,05% ЦиА. Для построения градуировочной

зависимости готовили серию растворов в буфере с содержанием ЦиА 1, 2, 5, 10, 25 и 50 мг/л. Пик с временем удерживания 2,57 мин соответствует ЦиА.

В качестве исследуемых образцов использовали: образец №1 – раствор, в котором замачивали МКЛ с депонированным 0,05% ЦиА, на внутренней поверхности линзы; образец №2 – раствор, в котором замачивали МКЛ с депонированным 0,05% ЦиА на наружной поверхности линзы; образец № 3 – буферный раствор, в котором не замачивали МКЛ (контроль). Во всех образцах (№ 1, 2, 3) содержание ЦиА, определенное по предложенной методике, оказалось ниже предела обнаружения. Это позволило сделать вывод, что во всех исследованных образцах содержание ЦиА менее 1 мг/л. Таким образом, данный эксперимент доказывает, что лекарственный препарат выходит из насыщенной МКЛ только при давлении век на поверхность линзы, поэтому насыщенные линзы можно замачивать в специальных растворах для очистки МКЛ и хранить в буферных растворах без потери лекарственного вещества.

Результаты клинического обследования пациентов до лечения

При первичном обращении у всех пациентов была диагностирована тяжелая степень СКК. Результаты основных диагностическим тестов приведены в таблице. При проведении НРТ исследования пациентов 3-х групп было зафиксировано: увеличение десквамации эпителиоцитов в 90% случаев (81 глаз); полиморфизм эпителиальных клеток в 92% случаев (83 глаза); отечность в слое крыловидных клеток в 73% случаев (66 глаз); лейкоцитарная инфильтрация в базальном слое эпителия в 35% случаев (31 глаз); увеличение количества клеток Лангерганса в базальном и суббазальном слоях в 60% случаев (54 глаза); повышенная извитость суббазальных нервов в 55 % случаев (50 глаз); отек стромы в 65 % случаев (59 глаз); микродепозиты в передней строме в 15% случаев (14 глаз); дегенеративные изменения эндотелия в 30% случаев (27 глаз). По данным ОКТ у 37 % пациентов 3-х групп (33 глаза) определяли отсутствие нижнего слезного мениска. Глубина нижнего слезного мениска у пациентов 1-й группы находилась в диапазоне от 0 мкм до 87 мкм с медианой 48 мкм, 2-й

группы – от 0 мкм до 74 мкм с медианой 40 мкм, 3-й группы – от 0 мкм до 85 мкм с медианой 43 мкм. Анализ данных ОКТ показал наличие эпителиальных дефектов роговицы диаметром от 0,15 мм до 2,00 мм и глубиной от 0,04 мм до 0,13 мм в 1-й группе пациентов в 27% случаев (8 глаз), во 2-й – в 37% случаев (11 глаз), в 3-й – в 33% случаев (10 глаз). На основании данных импрессионно-цитологического исследования конъюнктивы у всех пациентов (90 глаз) диагностировали декомпенсированную стадию СКК: плоскоклеточную трансформацию покровного эпителия, зерна кератогиалина в цитоплазме, отсутствие бокаловидных клеток.

Результаты лечения пациентов 3-х групп

Через 1 неделю после начала терапии статистически значимое улучшение клинической картины и функциональных тестов отмечали только у пациентов 3-й группы, что выражалось в значительном уменьшении жалоб и улучшении субъективного состояния пациентов, которое оценивали по индексу OSDI (в среднем индекс OSDI составил $38,7 \pm 17,2$ баллов ($p < 0,01$)). Динамика показателей теста Ширмера I и глубины слезного мениска не была статистически значимой. По результатам обследований в 30% случаев (9 глаз) отмечали полную эпителизацию дефектов роговицы. Эти пациенты были переведены на поддерживающие инстилляциии 0,05 % эмульсии ЦиА и слезозаменителя без консервантов, а в 70% случаев (21 глаз) ношение линзы пролонгировали еще на 1 неделю.

Через 1 месяц у пациентов 2-й и 3-й групп констатировали повышение остроты зрения (в среднем на 0,2 и 0,4 соответственно), увеличение ширины глазной щели (в среднем на 3 мм и 4 мм соответственно), уменьшение осмолярности слезы (медиана показателя у пациентов 2-й группы составила 289,5 mOsm/L, у пациентов 3-й группы – 275,8 mOsm/L), сокращение площади поражения эпителия роговицы и бульбарной конъюнктивы (в 2 раза у пациентов 2-й группы и в 6 раз у пациентов 3-й группы), индекса OSDI (в среднем на 37 и 48 баллов соответственно). Увеличение показателей пробы Норна до $6,4 \pm 1,2$ с

зафиксировали только у пациентов 3-й группы. ($p < 0,05$) Статистически значимых изменения показателей теста Ширмера I, глубины слезного мениска и pH слезы в обеих группах не было выявлено. Репарацию роговицы отмечали в 100 % случаев (30 глаз) у пациентов использующих оригинальную МКЛ, с депонированным 0,05 % ЦиА, и в 57 % случаев (17 глаз) у пациентов применяющих лечебную МКЛ на фоне инстилляций 0,05 % ЦиА. Это подтверждали результатами НРТ и ОКТ роговицы. Причем по данным НРТ только у пациентов 3-й группы зафиксировали уменьшение количества воспалительных клеток, что свидетельствовало о более выраженном противовоспалительном эффекте при использовании МКЛ с депонированным 0,05% ЦиА. Уменьшение амплитуды воспаления на глазной поверхности сопровождалось восстановлением структуры эпителия конъюнктивы и появлением бокаловидных клеток. Наиболее выраженные изменения отмечали у пациентов 3-й группы, использующих оригинальные МКЛ с депонированным 0,05% ЦиА.

В случаях полного клинического ответа пациентов переводили на инстилляцию эмульсии 0,05 % ЦиА и слезозаменителей без консервантов, а в 43 % случаев (23 глаза) пациенты 2-й группы продолжали использовать лечебные МКЛ.

Через 3 месяца после начала терапии у пациентов 2-й и 3-й групп наблюдали дальнейшие улучшение клинической картины и функциональных показателей. В 100% случаев (60 глаз) отмечали восстановление эпителия роговицы, а так же уменьшение воспалительных клеток.

У пациентов 1-й группы только на 3-м месяце инстилляций эмульсии 0,05% ЦиА зафиксировали первые признаки улучшения клинической картины СКК. Статистически значимые изменения основных показателей (увеличение остроты зрения, ширины глазной щели, теста Ширмера I, уменьшение пробы Норна, осмолярности слезы, степени окрашивания роговицы и конъюнктивы витальными красителями, индекса OSDI) были отмечены только к 6-му месяцу. Данный факт совпадает с результатами клинических исследований эффективности инстилляций

эмульсии 0,05 % ЦиА при СКК. К 6 месяцу инстилляций 0,05 % ЦиА у пациентов 1-й группы уменьшилось количество клеток Лангерганса и лейкоцитов в роговице, появились единичные бокаловидные клетки в конъюнктиве, что свидетельствует об уменьшении воспалительного процесса на глазной поверхности.

Через 6 месяцев наблюдения у пациентов 2-й и 3-й групп динамика касалась в большей степени функциональных показателей. Достигнутая эпителизация роговицы на фоне поддерживающих инстилляций эмульсии 0,05 % ЦиА и слезозаменителей сохранялась у всех пациентов.

Через 1 год полученный локальный клинический эффект сохранялся в обеих группах пациентов. Статистически значимых изменений исследуемых показателей (по сравнению с 6-месячным сроком лечения) выявлено не было. Следует подчеркнуть, что в течение всего периода наблюдения обострений СКК не зафиксировано.

Динамика основных показателей на различных сроках лечения у пациентов 3-х групп представлена в таблице.

Таким образом, применение лечебных МКЛ (независимо от модели) в сочетании с местной иммуносупрессивной терапией способствует ускорению эпителизации дефектов роговицы и восстановлению слезопродукции. Применение разработанной нами оригинальной МКЛ с депонированным 0,05 % ЦиА позволяет сократить сроки лечения пациентов с тяжелой степенью СКК в 2 раза по сравнению со сроками использования ненасыщенной лечебной МКЛ в сочетании с инстилляциями 0,05 % ЦиА и в 5 раз по сравнению с длительными инстилляциями 0,05 % ЦиА. Перевод пациентов на ежедневные 2-кратные инстилляции 0,05% ЦиА в течение всего периода наблюдения был продиктован необходимостью сохранения противовоспалительного фона. Это способствовало не только стабилизации достигнутых результатов, но и повышению функциональных показателей.

Таблица

Динамика основных показателей на разных сроках лечения у пациентов 3-х групп

Показатель	Срок наблюдения																	
	до лечения			1 неделя			1 месяц			3 месяца			6 месяцев			12 месяцев		
	Группа																	
	1-я	2-я	3-я	1-я	2-я	3-я	1-я	2-я	3-я	1-я	2-я	3-я	1-я	2-я	3-я	1-я	2-я	3-я
Острота зрения	0,1-1,0 (Me=0,5)	0,1-1,0 (Me=0,6)	0,2-0,9 (Me=0,5)	0,1-1,0 (Me=0,5)	0,1-1,0 (Me=0,6)	0,5-1,0 (Me=0,8)*	0,1-1,0 (Me=0,5)	0,3-1,0 (Me=0,7)*	0,8-1,0 (Me=0,9)*	0,1-1,0 (Me=0,6)	0,5-1,0 (Me=0,8)*	0,8-1,0 (Me=0,9)*	0,1-1,0 (Me=0,9)*	0,6-1,0 (Me=0,9)*	0,8-1,0 (Me=0,9)	0,5-1,0 (Me=0,9)*	0,7-1,0 (Me=0,9)*	0,8-1,0 (Me=0,9)
Ширина глазной щели (M±SD), мм	6,0 ± 0,5	5,0 ± 0,5	5,0 ± 0,7	6,0 ± 0,5	5,0 ± 0,5	9,5±0,5*	6,1 ± 0,5	8,0 ± 0,4*	9,0 ± 1,0*	6,3 ± 0,4	8,0 ± 0,4*	9,0 ± 1,0*	6,9±0,4	9,3 ± 0,6*	9,1 ± 0,8*	7,2 ± 0,5	9,2 ± 0,5	9,2 ± 0,7*
Тест Ширмера (M±SD), мм	3,3 ± 1,0	3,3 ± 1,2	3,4 ± 1,1	3,3 ± 1,0	3,3 ± 1,2	3,7±1,2	3,3 ± 1,5	3,5 ± 1,2	4,8 ± 1,4	4,0 ± 1,7	4,2 ± 1,0	6,1 ± 0,6*	6,0 ± 0,7*	6,2 ± 0,8*	7,1 ± 1,0*	7,0 ± 0,6*	7,0 ± 0,5*	7,9 ± 1,0*
Проба Норна (M±SD), с	2,9 ± 1,0	2,9 ± 1,2	3,0 ± 1,0	2,9 ± 1,0	3,0 ± 1,3	5,6±1,0*	3,0 ± 1,2	3,8 ± 1,1	6,4 ± 1,2*	4,5±1,5	4,1 ± 1,5*	8,2 ± 1,3*	5,8 ± 0,9*	6,0 ± 2,2*	9,4 ± 1,1*	6,3 ± 1,3*	7,3 ± 1,1*	9,8±0,7*
Осмолярность слезы, мOsm/L	312 - 383 (Me=312,2)	308-389 (Me=310,5)	316-381 (Me=318,0)	312 - 383 (Me=312,2)	308-389 (Me=308,5)	275-316 (Me=300,5)*	300 - 380 (Me=308,0)	275-360 (Me=289,5)*	275-306 (Me=275,8)*	275 - 380 (Me=289,0)	275-300 (Me=275,5)*	275-305 (Me=275,5)*	275 - 330 (Me=287,3)*	275-300 (Me=275,0)	275-302 (Me=275,0)*	275-300 (Me=275,0)*	275-300 (Me=275,0)*	275-302 (Me=275,0)*

рН слезы ($M \pm SD$) ед. рН	6,6 ± 0,2	6,6 ± 0,1	6,5 ± 0,2	6,6 ± 0,2	6,6 ± 0,1	6,5 ± 0,2	6,6 ± 0,2	6,5 ± 0,3	6,5 ± 0,2	6,6 ± 0,5	6,5 ± 0,3	6,5 ± 0,2	6,6 ± 0,2	6,5 ± 0,3	6,5 ± 0,4	6,6 ± 0,3	6,5 ± 0,3	6,5 ± 0,4
Степень окрасивания роговицы и конъюнктивы ($M \pm SD$), баллы	2,8 ± 0,4	2,9 ± 0,7	3,1 ± 0,5	2,8 ± 0,4	2,7 ± 0,5	1,5 ± 0,5*	2,8 ± 0,5	1,3 ± 0,3*	0,5 ± 0,5*	2,3 ± 0,4	0,8 ± 0,6*	0,5 ± 0,5*	1,3 ± 0,2*	0,5 ± 0,2*	0,4 ± 0,3*	0,8 ± 0,1*	0,4 ± 0,3*	0,4 ± 0,4*
OSDI ($M \pm SD$), баллы	70,6 ± 1,8	82,9 ± 13,5	86,8 ± 10,3	70,6 ± 1,8	80,5 ± 10,5	38,7 ± 7,2*	63,8 ± 13,0	46,3 ± 20,5	38,7 ± 17,2*	48,7 ± 20,1	27,5 ± 18,2*	17,2 ± 5,5*	39,3 ± 10,1*	16,4 ± 3,9*	15,8 ± 4,7*	16,0 ± 4,1*	16,0 ± 4,1*	15,8 ± 4,0*

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$)

ВЫВОДЫ

1. Впервые на репрезентативном материале (62 пациента, 90 глаз) на основе комплекса современных информативных диагностических методов (осмолярометрия, лазерная конфокальная микроскопия роговицы, оптическая когерентная томография переднего отрезка глаза, менискометрия, импрессионно-цитологическое исследование конъюнктивы) изучена эффективность применения местной иммуносупрессивной терапии 0,05 % Циклоспорином А в сочетании с использованием лечебных мягких контактных линз разного дизайна при тяжелой форме сухого кератоконъюнктивита.

2. Доказано, что применение лечебной мягкой контактной линзы на фоне инстилляций эмульсии 0,05 % Циклоспорино А является безопасным методом лечения сухого кератоконъюнктивита тяжелой степени, позволяет сократить сроки эпителизации роговицы до 1 месяца по сравнению с инстилляциями эмульсии 0,05 % Циклоспорино А, при которых эпителизация роговицы происходит только к 6-му месяцу.

3. Разработана оригинальная модель лечебной мягкой контактной линзы для депонирования разных лекарственных веществ, в том числе оптически непрозрачных и липофильных (0,05 % Циклоспорин А), отличающаяся от ближайших аналогов наличием прозрачного оптического центра и несквозных депо на наружной или внутренней поверхности линзы. Экспериментально доказано, что полная элиминация препарата происходит на 13–14 сутки. Сроки ношения оригинальных лечебных мягких контактных линз с депонированным 0,05 % Циклоспорином А до полного восстановления эпителия роговицы и уменьшения степени метаплазии эпителия конъюнктивы составляют 7–14 дней.

4. Разработан новый способ лечения сухого кератоконъюнктивита, заключающийся в использовании лечебной мягкой контактной линзы оригинального дизайна, обеспечивающей пролонгированное равномерное поступление 0,05 % Циклоспорино А в конъюнктивальный мешок. Выход препарата из линзы осуществляется только под влиянием давления век на

поверхность мягкой контактной линзы. Сочетание оригинальных мягких контактных линз с инстилляциями слезозаменителя без консервантов позволяет сократить сроки эпителизации роговицы до 1 недели.

5. Наиболее эффективным способом лечения сухого кератоконъюнктивита тяжелой степени является применение оригинальных мягких контактных линз с депонированным 0,05 % Циклоспорином А на фоне слезозаменительной терапии, обеспечивающим достоверное ($p \leq 0,05$) увеличение объема слезопродукции к 3-му месяцу от начала терапии, стабилизацию прекорнеальной слезной пленки через 1 месяц, компенсацию сухого кератоконъюнктивита по данным импрессионо-цитологического исследования конъюнктивы через 3 месяца и снижение признаков воспаления по данным лазерной конфокальной микроскопии через 1 месяц, в сравнение с аналогичными результатами, полученными при использовании лечебной мягкой контактной линзы на фоне инстилляций 0,05% Циклоспоринона А и инстилляций 0,05% Циклоспоринона А.

6. Доказано, что при лечении по разработанному способу, качество жизни пациентов, оцененное по индексу OSDI, значительно улучшается в короткие сроки (1 неделя от начала лечения), тогда как у пациентов, использующих лечебную мягкую контактную линзу, на фоне инстилляций 0,05 % Циклоспоринона А – через 3 месяца лечения, а у пациентов с инстилляциями 0,05 % Циклоспоринона А – только через 6 месяцев терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплекс диагностических исследований СКК рекомендовано включать осмолярометрию, лазерную конфокальную микроскопию, ОКТ переднего отрезка глаза, ОКТ-менискометрию, импрессионно-цитологическое исследование конъюнктивы, что позволяет объективно оценить клиническую картину и эффективность проводимого лечения.

2. Целесообразно использовать опросник OSDI для оценки качества жизни пациента в процессе мониторинга.

3. Для ускорения эпителизации роговицы и противовоспалительного действия рекомендуется применять лечебные МКЛ либо в комбинации с инстилляциями 0,05 % ЦиА, либо МКЛ с депонированным 0,05 % ЦиА на фоне слезозаменителей без консервантов.

4. МКЛ с депонированным 0,05 % ЦиА в сочетании со слезозаместительной терапией в режиме непрерывного ношения МКЛ целесообразно использовать в течение 7 – 14 дней. При необходимости пролонгации терапии возможно повторное насыщение той же МКЛ.

5. Лечебные ненасыщенные МКЛ возможно использовать в течение 1 – 3 месяцев на фоне 2-х кратных инстилляций 0,05 % ЦиА и слезозаменителей без консервантов в режиме непрерывного ношения МКЛ и плановой ежемесячной заменой МКЛ.

6. При достижении полной эпителизации роговицы на фоне ношения лечебных МКЛ рекомендуются поддерживающие инстилляции 0,05% ЦиА продолжительностью до 1 года.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Гладкова О.В., Сафонова Т.Н. Опыт лечения периферического язвенного кератита при синдроме Шегрена, ассоциированным с ревматоидным артритом. ВШО, 14-я: Сб. науч. тр. – М.: 2015. – С.118-124
2. Сафонова Т.Н., Патеюк Л.С., Гладкова О.В. Кислотность слезы при синдроме сухого глаза. Точка зрения. Восток - Запад. 2015. – № 1. – С.194
3. Гладкова О.В., Сафонова Т.Н., Боев В.И. Применение лечебных МКЛ на фоне местной иммуносупрессивной терапии у больных с сухим кератоконъюнктивитом аутоиммунного генеза. X Съезд офтальмологов России. Сб. науч. тр. – М.: 2015. – С.51.
4. Гладкова О.В., Сафонова Т.Н. Лечение тяжелых форм сухого кератоконъюнктивита. // **Вестник офтальмологии.** – 2015. – Том 131. – №6. – С. 99-105
5. Сафонова Т.Н., Гладкова О.В., Боев В.И. Значение метода лазерной конфокальной томографии в диагностике и мониторинге сухого кератоконъюнктивита. // **Вестник офтальмологии.** – 2016. – Том 132. – №2. – С. 47-54

6. Сафонова Т.Н., Гладкова О.В., Новиков И.А., Боев В.И. Новая модель лечебной мягкой контактной линзы. Невские горизонты – 2016 : Материалы научной конференции офтальмологов /СПбГПМУ.- СПб.: Политехника- сервис. – С. 513-515
7. Сафонова Т.Н., Новиков И.А., Боев В.И., Гладкова О.В. Модификация лечебной силикон-гидрогелевой мягкой контактной линзы. // **РМЖ. Клиническая офтальмология. –2016. – № 3.– С.117-120**
8. Гладкова О.В., Сафонова Т.Н., Новиков И.А., Боев В.И. Мягкая контактная линза, насыщенная Циклоспорином А. // Современные технологии в офтальмологии. – 2016. – №4. – С. 60-62
9. Сафонова Т.Н., Гладкова О.В., Боев В.И., Федоров А.А. Эффективность лечебных мягких контактных линз при иммуносупрессивной терапии сухого кератоконъюнктивита. // **Вестник офтальмологии. – 2016. – Том 132. – № 5. – С. 39-48**
10. Сафонова Т.Н., Гладкова О.В., Новиков И.А., Боев В.И., Федоров А.А. Новые подходы к лечению сухого кератоконъюнктивита. **Вестник офтальмологии. –2017; – Том 133. – № 2. – С. 75-81**
11. Сафонова Т.Н., Гладкова О.В., Новиков И.А., Боев В.И. Новый способ лечения тяжелых форм сухого кератоконъюнктивита (предварительные результаты). **Офтальмологические ведомости.– 2017; – Том 10. – № 3. – С. 56-62**

Список изобретений

1. Патент РФ RU 2585611 от 27.05.2016 «Способ лечения периферического язвенного кератита при синдроме Шегрена, ассоциированного с ревматоидным артритом».
2. Патент РФ RU 2612121 от 02.03.2017 «Лечебная силикон-гидрогелевая мягкая контактная линза».
3. Патент РФ RU 2611553 от 06.06.2017 «Способ лечения тяжелых форм сухого кератоконъюнктивита».

Список сокращений

ИЛ	интерлейкин
КС	кортикостероиды
МКЛ	мягкая контактная линза
ММП	матриксная металлопротеиназа
ОКТ	оптическая когерентная томография
СКК	сухой кератоконъюнктивит
ССГ	синдром «сухого глаза»
ФСЕ	функциональная слезная единица
ЦиА	Циклоспорин А
HRT	лазерная конфокальная микроскопия (Heidelberg Retina Tomography)
OSDI	индекс поражения глазной поверхности (Ocular Surface Disease Index)