

Шамсудинова Анна Разяповна

**СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОЦЕНКИ ИЗМЕНЕНИЙ ГЛАЗНОЙ
ПОВЕРХНОСТИ И ИХ КОРРЕКЦИИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ НОШЕНИИ
КОНТАКТНЫХ ЛИНЗ**

14.01.07 – глазные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

МОСКВА – 2016

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Егорова Галина Борисовна

Официальные оппоненты:

Бржеский Владимир Всеволодович, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, заведующий кафедрой офтальмологии.

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

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ

Защита состоится «28» ноября 2016 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 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 « ____ » _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Иванов М.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

В последние годы все большую актуальность для клинической практики приобретает синдром «сухого глаза». Нарушение смачиваемости глазной поверхности возникает при воздействии факторов внешнего воздействия, одним из которых являются контактные линзы (КЛ). Длительный контакт линзы с поверхностью глаза приводит к дестабилизации слезной пленки, снижению слезопродукции, изменению структуры и специфических функций эпителия глазной поверхности, а механическое действие КЛ может являться пусковым механизмом нейрогенного воспаления. При нарастании признаков синдрома «сухого глаза» (ССГ) возникает непереносимость КЛ [Pflugfelder S.C., Beuerman R.W., Stern M.E. 2004].

Термин - «переносимость» КЛ включает в себя не только субъективные ощущения пациента, но и главным образом комплекс изменений глазной поверхности, возникающий в результате непосредственного контакта линзы с поверхностью роговицы и конъюнктивы. Степень данных изменений и характеризует переносимость КЛ (устойчивость к воздействию линзы), что во многом зависит от индивидуальных особенностей физиологических механизмов адаптации.

В настоящее время профилактика и медикаментозная коррекция ССГ при ношении КЛ возможны с помощью средств слезозаместительной терапии [Майчук Д.Ю. 2005; Егорова Г.Б., Федоров А.А., Митичкина Т.С.2012]. Однако существуют клинические ситуации, при которых эффективность данных препаратов недостаточна.

В настоящее время научный и практический интерес представляет изучение возможностей местного использования циклоспорина (Restasis; Allergan, Inc) при неэффективности слезозаместительной терапии и других средств корнеопротекции. Циклоспорин – циклический нерибосомный ундекапептид, продуцируемый почвенными грибами вида *Beauveria nivea* и

Tolypocladium inflatum. Препарат широко используют в качестве иммуносупрессора при трансплантации органов и лечении аутоиммунных заболеваний. Местно циклоспорин используют как иммуномодулятор в виде 0,05% эмульсии.

Местное лечение ССГ с помощью 0,05% эмульсии циклоспорина основано на возможности ингибировать активацию Т-хелперов и опосредованно Т-цитотоксических клеток, при этом происходит подавление образования и секреции провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина-2 и других лимфокинов [Borel J.F. 1989, Rehacek Z. 1995]. Имеются данные о возможности подавления с помощью циклоспорина ключевых механизмов, запускающих апоптоз [Waldmeier P.C., et al. 2003].

На фоне применения 0,05% эмульсии циклоспорина происходит снижение степени воспалительной инфильтрации эпителиального слоя и в том числе слезных желез. В результате уменьшается выраженность плоскоклеточной метаплазии эпителия конъюнктивы и отмечается повышение слезопродукции [Kunert K.S., Tisdale A.S., Gipson I.K. 2002; Perry H.D., Donnenfeld E.D. et al. 2008].

При непереносимости КЛ и наличии признаков хронического воспаления и аллергического компонента, по данным литературы, регистрируется повышение уровня интерлейкина-6. Возможно потенциальный эффект циклоспорина основан на его специфическом воздействии на ключевые механизмы воспаления [Schultz C.L., Kunert K.S. 2000].

В связи с этим, изучение возможностей местного применения 0,05% эмульсии циклоспорина при непереносимости КЛ у больных с ССГ является актуальным и представляет научный интерес. До настоящего времени комплексные систематизированные исследования эффективности местного применения циклоспорина на основе современных методик отсутствуют.

Цель: Оценить изменения глазной поверхности при длительном ношении КЛ, их непереносимости и определить возможности медикаментозной коррекции.

Задачи:

1. Определить комплекс современных диагностических методик для оценки слезопродукции, состояния глазной поверхности, прекорнеальной слезной пленки, эпителия роговицы, конъюнктивы век и глазного яблока.

2. Изучить морфологические изменения эпителия роговицы и эпителиальной выстилки конъюнктивы, состояние слезопродукции и прекорнеальной слезной пленки при длительном использовании КЛ и их непереносимости.

3. Оценить эффективность и целесообразность местного применения циклоспорина при ССГ на фоне ношения КЛ.

4. Разработать критерии к назначению 0,05% эмульсии циклоспорина и схему медикаментозной коррекции при длительном ношении КЛ и их непереносимости.

Научная новизна:

1. Впервые проведено детальное систематизированное исследование с целью оценки исходного состояния эпителия роговицы, эпителиальной выстилки конъюнктивы, состояния слезопродукции и прекорнеальной слезной пленки в случаях частичной и полной непереносимости КЛ, при их длительном использовании.

2. Впервые проведена оценка эффективности применения 0,05% эмульсии циклоспорина, доказана целесообразность его использования с целью медикаментозной коррекции ССГ при длительном использовании КЛ и их непереносимости.

3. Четко определены показания для назначения 0,05% эмульсии циклоспорина при ношении КЛ.

4. Выявлены основные механизмы, способствующие восстановлению стабильности слезной пленки при применении 0,05% эмульсии циклоспорина.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан алгоритм исследований и определены критерии для назначения 0,05% эмульсии циклоспорина с целью медикаментозной коррекции изменений глазной поверхности при длительном применении КЛ и улучшения их переносимости.

Определены временные диапазоны применения данного препарата для достижения необходимого эффекта, целесообразность и сроки проведения повторных курсов лечения.

Методология и методы диссертационного исследования.

Методологической основой диссертационной работы явилось последовательное применение методов научного познания. Работа выполнена в дизайне проспективного открытого исследования с использованием клинических, инструментальных и статистических методов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Следствием длительного использования КЛ являются изменения глазной поверхности в виде нарушения структуры эпителиального слоя роговицы и плоскоклеточной метаплазии эпителиальной выстилки конъюнктивы.

2. Повышение гидрофобности поверхности в сочетании со снижением слезопродукции и недостаточностью муцинов и липидов приводит к дестабилизации слезной пленки и снижению переносимости КЛ, что требует медикаментозной коррекции.

3. Эпителиопатия на фоне значительного снижения уровня слезопродукции и хронический конъюнктивит приводят либо к частичной непереносимости КЛ со значительным ограничением времени их ношения (до 2-3 час в день), либо к их полной непереносимости. Стандартная терапия с применением слезозаменителей и стимуляторов репаративной регенерации

в таких случаях недостаточно эффективна, что определяет целесообразность использования 0,05% эмульсии циклоспорина.

3. Использование 0,05% эмульсии циклоспорина позволяет повысить стабильность слезной пленки за счет восстановления ее водно-муцинового слоя и повышения гидрофильности эпителия глазной поверхности. Максимальный эффект увеличения уровня слезопродукции достигается через 3 месяца после назначения препарата.

4. Увеличение слезопродукции и восстановление стабильности слезной пленки способствуют улучшению переносимости КЛ.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяет репрезентативный объем материала, применение современных методов исследований и объективных методов обработки данных. В работе использовано современное сертифицированное офтальмологическое оборудование, условия исследования стандартизированы для выполнения поставленных задач. Анализ материала и статистическая обработка полученных данных выполнены с применением современных методов сбора и обработки научных данных.

Личный вклад автора в проведенное исследование состоит в непосредственном участии в проведении клинических исследований, обработке, интерпретации и анализе результатов, подготовке публикации.

Внедрение результатов работы. Результаты работы внедрены в клиническую практику ФГБНУ «НИИГБ».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 2 - в журнале, входящем в перечень, рекомендуемый ВАК.

Структура и объем диссертационной работы. Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста, иллюстрирована 6 таблицами, 39 рисунками и фотографиями. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, выводов, заключения, практических рекомендаций и списка

литературы, включающего 164 источника, из них 32 - отечественных и 132 - зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. В исследование было включено 86 пациентов (172 глаза), длительно (не менее 5 лет) использующие КЛ.

На первом этапе данной работы из общего числа пациентов была выделена группа лиц (44 пациента, 88 глаз) с длительным ношением КЛ (от 5 до 35 лет) с признаками ССГ, однако использующих КЛ в течение всего дня.

В зависимости от вида используемых КЛ были сформированы две подгруппы: 1 подгруппа – носители преимущественно ЖГКЛ (16 больных 32 глаза) и 2 подгруппа – носители преимущественно МКЛ (28 больных 56 глаз).

Обследование пациентов включало стандартное офтальмологическое: сбор анамнеза, визометрия, авторефрактометрия, биомикроскопия.

Биомикроскопию использовали для оценки состояния роговицы, бульбарной и тарзальной конъюнктивы. Для оценки функционального состояния мейбомиевых желез (МЖ) проводилась *компрессионная проба*. Дисфункция МЖ оценивалась как: легкая степень – протоки МЖ открыты на 2/3, средняя степень – на 1/3, тяжелая степень – протоки МЖ закрыты. С помощью дополнительных методов оценивали: суммарную слезопродукцию (*проба Ширмера*); стабильность слезной пленки (*проба Норна*); состояние липидного слоя слезной пленки (*тиаскопия*) и состояние эпителия глазной поверхности (*импрессионная цитология, конфокальная микроскопия*).

Для оценки базальной слезопродукции проводили *пробу Джонеса* [Jones L.T.,1966] с использованием анестетика (Инокаина). Тест Ширмера в исследовании использовали у больных с длительным ношением КЛ, при непереносимости КЛ данный тест не использовали. Проведение пробы Джонеса в данном случае было более целесообразным, так как результаты могли быть более корректно сопоставлены с данными биометрии слезного мениска.

Для оценки верхнего и нижнего слезных менисков использовали *метод ОКТ-менискометрии*, который проводили на оптическом когерентном томографе (Visant OCT, Zeiss). ОКТ-сканирование производили вертикальным сканером, центрированным по краю роговичного лимба. Исследование выполняли через 1-2 ч после снятия линз. С помощью ОКТ-менискометрии определяли высоту h и ширину b слезного мениска.

Для оценки толщины липидного слоя прекорнеальной слезной пленки были использованы *метод тиаскопии*, разработанный в ФГБНУ «НИИГБ». Цифровые изображения интерференционной картины липидного слоя прекорнеальной слезной пленки получали с помощью фотоцелевой лампы со специальным осветителем. С целью объективизации результатов исследования и получения более подробной информации была использована компьютерная программа «Lacrima», позволяющая на основе анализа цифрового изображения интерференционной картины получать данные о толщине липидного слоя, оценивать площадь исследуемой зоны (в %), с определенной его толщиной, а также судить о равномерности распределения липидов.

Для оценки состояния эпителия бульбарной конъюнктивы применяли модифицированный *метод импрессионной цитологии*. Отпечатки, полученные с помощью миллипорового фильтра, наносили на предметное стекло, фиксировали 95% метиленовым спиртом. Окрашивание материала проводили по Романовскому - Гимзе. Для исследования и фоторегистрации цитологических препаратов использовали световой микроскоп («Фотомикроскоп - III», фирмы «Opton», Германия), увеличение составило $\times 400$. Также для оценки изменений эпителия глазной поверхности был использован *метод конфокальной микроскопии*. Исследование проводили с помощью конфокального микроскопа «Confoscan - 4» фирмы Nidek (Япония).

На втором этапе проводимых исследований была сформирована группа лиц из 42 пациентов (84 глаза) с непереносимостью КЛ, у которых стандартная слезозаместительная терапия и применение стимуляторов

репаративной регенерации не давали должного эффекта. Учитывая неэффективность проводимого лечения, данные пациенты, были отобраны для назначения им 0,05% эмульсии циклоспорина (Рестасис, Allergan).

Помимо упомянутых выше методов обследования, больным (15 пациентов, 30 глаз) с признаками хронического конъюнктивита, после перенесенных конъюнктивитов, проводили исследование соскоба эпителия конъюнктивы с помощью *метода флюоресцирующих антител (МФА)*. Тест проводился с целью выявления признаков вирусной, а также хламидийной инфекции. Предварительно до проведения исследования соскоба эпителия конъюнктивы выполняли микробиологическое исследование посева с конъюнктивы с целью исключения бактериального конъюнктивита и только при отрицательном результате проводили исследование.

Пациенты были обследованы до назначения 0,05% эмульсии циклоспорина, через 1, 3 и 6 мес. после его применения. Все пациенты использовали Рестасис 2 раза в сутки с интервалом 12 часов. Если больные продолжали хотя бы ограниченно в течение дня пользоваться КЛ, линзы не отменяли. Препарат рекомендовали инстиллировать за 10 минут до надевания КЛ и на ночь после снятия линзы.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Изучение состояния глазной поверхности при длительном ношении КЛ и их непереносимости.

На первом этапе проведено обследование 44 пациентов (88 глаз), длительно, в течение многих лет (от 5 до 35 лет) пользующихся КЛ. 1 группа – носители преимущественно ЖГКЛ (16 больных 32 глаза) и 2 группа – носители преимущественно МКЛ (28 больных 56 глаз).

При *биомикроскопии* были отмечены идентичные изменения с различными видами КЛ в виде умеренной гиперемии, шероховатости конъюнктивы век (в 43,8% с ЖГКЛ, в 71,4 % с МКЛ). Эвакуация секрета МЖ

(при компрессионной пробе) была нарушена в 50% случаев с ЖГКЛ и в 75% с МКЛ (закрыты протоки от единичных до 1/3).

У пациентов, длительно использующих МКЛ в 96% случаев отмечалось расширение сосудов перилимбальной зоны с тенденцией к врастанию в роговицу, выраженное в различной степени. У пользователей ЖГКЛ подобные изменения были отмечены в единичных случаях.

Эпителиопатия в виде точечных дефектов, окрашиваемых флюоресцеином, выявлена у 11-ти больных с МКЛ (39,3%), у 6-ти больных с ЖГКЛ (37,5%), у 10 пациентов с ЖГКЛ признаки эпителиопатии *при биомикроскопии* не были выявлены (62,5%).

Статистически значимой разницы значений показателей суммарной слезопродукции и стабильности прекорнеальной слезной пленки у пациентов с ЖГКЛ и МКЛ выявлено не было (Таблица №1).

Таблица №1

Уровень суммарной слезопродукции (проба Ширмера) и ВРСП (проба Норна) у пациентов с длительным ношением КЛ (Me(Lq;Uq)).

Показатели	При длительном ношении ЖГКЛ	При длительном ношении МКЛ	Уровень достоверности
Проба Ширмера, мм	8 (5;10)	8(5;13)	p>0,05
Проба Норна, сек	5(3;8)	5(4;8)	p>0,05

Параметры слезных менисков оценены с помощью *ОКТ*. Полученные результаты были сопоставлены со значениями, полученными при обследовании лиц, составивших группу нормы. Выявлено статистически достоверное уменьшение средних величин высоты и ширины верхнего и нижнего менисков (p<0.05) (Таблица №2).

Таблица №2

Параметры верхнего и нижнего слезных менисков (мм) в норме и на фоне длительного ношения ЖГКЛ и МКЛ (M ± δ).

Параметры	Норма	Длительное ношение ЖГКЛ (5-35 лет)	Длительное ношение МКЛ (5-35 лет)	Уровень достоверности

Высота верхнего слезного мениска	0,22± 0,04	0,14± 0,05	0,14± 0,04	p<0,05
Ширина верхнего слезного мениска	0,18± 0,03	0,15± 0,06	0,12± 0,04	p<0,05
Высота нижнего слезного мениска	0,21± 0,03	0,18± 0,04	0,15± 0,04	p<0,05
Ширина нижнего слезного мениска	0,17± 0,03	0,13± 0,03	0,11± 0,04	p<0,05

В сравнении с нормой высота нижнего слезного мениска была снижена на 14,3% при длительном ношении ЖГКЛ и на 28,6% при использовании МКЛ, ширина нижнего слезного мениска - на 23,5% и 35,3% соответственно. Высота верхнего слезного мениска снижена на 36,4% при длительном ношении ЖГКЛ и МКЛ, ширина верхнего слезного мениска с ЖГКЛ уменьшилась на 16,7% и на 33,4% с МКЛ.

При анализе результатов параметров слезных менисков, необходимо отметить, что снижение показателей относительно нормы в большей степени было у носителей МКЛ, по сравнению с лицами, длительно использующие ЖГКЛ.

Анализ результатов исследования липидного слоя прекоorneальной слезной пленки, осуществленного с помощью усовершенствованного метода *тиаскопии* с применением компьютерной программы «Lacrima», позволил констатировать отсутствие значимых различий в состоянии липидного слоя при длительном использовании различных видов КЛ (Таблица №3).

Таблица №3

Состояние липидного слоя слезной пленки по площади (%) при многолетнем ношении КЛ (5-35 лет) (M ± δ).

Толщина липидного слоя	Относительная площадь исследуемой зоны (%)		Уровень достоверности
	ЖГКЛ	МКЛ	
n/d(зона неопределенности)	61,5±10,2	63,6±11,4	p>0,05
0,07-0,13 (мкм)	30,5±8,7	33,7±9,3	p>0,05
0,13-0,27 (мкм)	2,2±1,6	1,5±1,0	p>0,05
0,27-0,5 (мкм)	1,5±3,5	1,2±2,1	p>0,05
>0,5 (мкм)	0,3±0,1	0±0,003	p>0,05

Состояние эпителия роговицы оценивали с помощью *конфокальной микроскопии*. Изменения поверхностного слоя эпителия, выраженное в различной степени выявили у всех пациентов (в 100% случаев). Наиболее характерными признаками эпителиопатии были повышенная степень десквамации, что было более характерно для носителей МКЛ, нечеткость границ, изменение размеров ядер эпителиоцитов или отсутствие их визуализации, формы клеток и степени светоотражения. Было выявлено, что базальный слой остается достаточно сохранным, визуализировались четкие границы клеток, в ряде случаев в базальном слое были обнаружены точечные участки бесклеточных зон. *Метод импрессионной цитологии* был использован для контроля состояния эпителиальной выстилки конъюнктивы век и глазного яблока. Практически у всех пациентов с МКЛ и ЖГКЛ были зарегистрированы сходные изменения по типу плоскоклеточной метаплазии эпителия, основными признаками которой являлись дистрофические изменения эпителиальных клеток с явлениями кератинизации, их полиморфизм, снижение плотности бокаловидных клеток.

У пациентов обеих подгрупп стандартная терапия с применением слезозаменителей на основе гиалуроновой кислоты (Оксиал, Хило-комод, Артелак Баланс) и декспантенола (Корнерегель) была эффективна и позволила достичь хороших результатов в коррекции симптомов ССГ и повысить комфорт при ношении КЛ. Через один месяц после слезозаместительной терапии у всех пациентов отмечали положительную динамику при биомикроскопии в состоянии конъюнктивы в виде уменьшения гиперемии, отсутствия явлений эпителиопатии. Отмечалась положительная тенденция уровня суммарной слезопродукции (увеличение показателей пробы Ширмера от исходного уровня составило с ЖГКЛ 36,8%, с МКЛ 54,6%), а также стабильности прекарнеальной слезной пленки (увеличение ВРСП с ЖГКЛ на 58%, с МКЛ на 65,4%).

Значимых изменений толщины липидного слоя не наблюдали, можно отметить тенденцию к его увеличению и равномерности распределения

липидов (увеличение коэффициента распределения при длительном ношении ЖГКЛ с 1,2 до 1,5, с МКЛ с 1,0 до 1,3).

Через 1 мес. после применения слезозаменителей при конфокальной микроскопии выявлена положительная динамика в виде восстановления четкости границ эпителиоцитов и их ядер, по данным импрессионной цитологии обнаружено уменьшение клеточного полиморфизма, восстановление дифференцировки бокаловидных клеток.

Второй этап исследования представлял этап обследования и мониторинга 42 пациентов (84 глаза) с полной или частичной непереносимостью КЛ. Применение слезозаменителей и стимуляторов репаративной регенерации у пациентов данной группы было неэффективным или недостаточно эффективным, чем было обосновано назначение 0,05% эмульсии циклоспорина (Рестасис, Allergan). Под наблюдением находилось 15 пациентов с миопией и сложным миопическим астигматизмом, носители мягких контактных линз (МКЛ) после перенесенных конъюнктивитов, в том числе вирусной этиологии, с длительно сохраняющимися признаками хронического конъюнктивита с аллергическим компонентом, 14 пациентов с кератоконусом III-IV стадии длительно использующих жесткие газопроницаемые КЛ (ЖГКЛ), 7 пациентов с вторичными эктазиями после кераторефракционных операций, 6 пациентов с вторичными деформациями роговицы в результате дистрофии роговицы. При значительном снижении основной слезопродукции рекомендовали дополнять инстилляцией Рестасиса инстилляциями слезозаменителей 2-3 раза в день с постепенной их отменой в течение 2-3 недель.

Все обследуемые пациенты до начала лечения предъявляли жалобы на чувство инородного тела в глазу, ощущение отсутствия слезы, выраженный дискомфорт при ношении КЛ, ухудшение их переносимости, а также на покраснение, чувство жжения, нестабильность и снижение остроты зрения в течение дня. При *биомикроскопии* выявлены выраженная гиперемия конъюнктивы век и глазного яблока, отек переходных складок, а также на

фоне недостатка слезы наблюдалось ограничение подвижности КЛ. У всех пациентов регистрировали признаки эпителиопатии, в виде множественных дефектов поверхностного слоя эпителия роговицы, окрашиваемых флюоресцеином при проведении флюоресцеинового теста.

С помощью конфокальной микроскопии выявлены различные виды эпителиопатии у больных с непереносимостью КЛ (границы клеток неразличимы, в ряде случаев ядра клеток отсутствовали).

При *цитологическом анализе* отпечатков эпителия тарзальной и бульбарной конъюнктивы обнаружены признаки плоскоклеточной метаплазии эпителия с выраженными дистрофическими изменениями эпителиоцитов. Были выявлены наиболее характерные изменения эпителиального слоя конъюнктивы: нечеткость межклеточных границ, наличие зерен кератогиалина в цитоплазме клеток, уменьшение количества бокаловидных клеток, а в ряде случаев и полное их отсутствие, в единичных случаях была обнаружена тотальная атрофия поверхностного слоя клеток эпителия с последующей их десквамацией. *Наличие в препарате лейкоцитов свидетельствовало о присутствии воспалительного компонента, плотных слизистых нитей о присоединении аллергической реакции.*

При проведении исследования соскоба эпителия конъюнктивы с помощью МФА - в 1 случае был обнаружен аденовирус, в 4 случаях были выявлены слабые признаки аденовирусного конъюнктивита. Признаков хламидийной инфекции ни у одного пациента выявлено не было. У всех обследованных пациентов обнаружены признаки аллергической реакции в виде баллонной дистрофии клеток. При выявлении вируса первым этапом проводили противовирусное лечение. Ретасис назначали при отрицательном результате контрольного исследования соскоба эпителия конъюнктивы с помощью МФА.

Оценка эффективности использования 0,05% эмульсии циклоспорина по субъективной оценке пациентов и объективным методам исследования. У больных на фоне применения 0,05% эмульсии

циклоспорина лечебный эффект наблюдали через 1 мес. применения препарата. Все пациенты отмечали отсутствие ощущения сухости глаз после сна, повышение увлажнения линзы, улучшение переносимости КЛ. Более выраженная положительная динамика по субъективной оценке пациентов отмечалась через 3 мес. использования препарата. После 6 мес. медикаментозной терапии улучшение переносимости КЛ отметили все пациенты. При длительном наблюдении у ряда пациентов после отмены препарата эффект сохранялся около 6 мес. При биомикроскопии было отмечено уменьшение гиперемии конъюнктивы, степени отека переходных складок. На фоне применения 0,05% эмульсии циклоспорина признаки эпителиопатии отсутствовали в 59,5% случаев (50 глаз), в 29,8% (25 глаз) было отмечено значительное улучшение состояния эпителия роговицы, сохранялись единичные точечные дефекты эпителия, окрашиваемые флюоресцеином. В 10% случаев (9 глаз) не удалось справиться в достаточной степени с эпителиопатией (кератоконус III-IV стадии), однако наблюдалось уменьшение площади дефектов эпителиальной поверхности, смачиваемость линз улучшилась и повышалась их переносимость.

Результаты исследования *основной слезопродукции (проба Джонеса)* приведены в Таблице №4. По сравнению с исходным состоянием увеличение основной слезопродукции через 1 мес. после применения 0,05% эмульсии циклоспорина составило 22,7%, через 3 мес. - 34,6%, через 6 мес. - 41,4%.

Таблица №4

Состояние основной слезопродукции (проба Джонеса) до назначения препарата Рестасис, через 1,3 и 6 мес. после его использования (Me(Lq;Uq)).

Показатели	До назначения препарата	1 мес. применения препарата	3 мес. применения препарата	6 мес. применения препарата
Уровень основной слезопродукции (проба Джонеса), мм	8,5(5,5;12,75)	11 (8;15)	13 (10;16,5)	14,5 (10;18)

При сравнении данных было выявлено статистически достоверное увеличение основной слезопродукции по сравнению с исходным состоянием, через 1, 3 и 6 мес. после применения препарата Рестасис ($p < 0.05$). Однако сдвиг показателей пробы Джонеса между 3 и 6 мес. лечения являлся статистически не достоверным, что говорит о достижении максимального эффекта улучшения основной слезопродукции через 3 мес. после применения препарата Рестасис и незначительными сдвигами показателей пробы Джонеса в последующие месяцы использования 0,05% эмульсии циклоспорина.

Результаты исследования стабильности прекарнеальной слезной пленки (проба Норна) приведены в таблице №5.

Таблица №5

Время разрыва слезной пленки (проба Норна) до назначения препарата Рестасис, через 1,3 и 6 мес. после его использования (Me(Lq;Uq)).

Показатели	До назначения препарата	1 мес. применения препарата	3 мес. применения препарата	6 мес. применения препарата
Время разрыва слезной пленки (проба Норна), сек	5 (3;8)	6,5 (4;9,5)	8 (6,5;10,5)	9,5 (8;10)

По сравнению с исходными данными ВРСП слезной пленки через 1 мес. после применения 0,05% эмульсии циклоспорина увеличилось на 23%, через 3 мес. - на 37,5%, через 6 мес. - на 47%. Статистически достоверное (по сравнению с исходным состоянием) увеличение стабильности слезной пленки было отмечено через 3 и 6 мес. после назначения препарата Рестасис ($p < 0.05$). Разница в показателях пробы Норна до лечения и через 1 мес. после назначения препарата Рестасис статистически недостоверна.

При исследовании параметров слезных менисков (по данным ОКТ), выявлено статистически достоверное увеличение средних величин высоты и ширины, в сравнении с исходными значениями ($p < 0.05$). Данные приведены в таблице №6.

Таблица №6

Параметры верхнего и нижнего слезных менисков (мм) до назначения препарата Рестасис и через 1, 3 и 6 мес. на фоне его применения (Me(Lq;Uq)).

Параметры	До назначения препарата	1 мес. применения препарата	3 мес. применения препарата	6 мес. применения препарата
Высота верхнего слезного мениска	0,16(0,13;0,2)	0,19(0,15;0,23)	0,2(0,17;0,25)	0,2(0,18;0,27)
Ширина верхнего слезного мениска	0,14(0,1;0,18)	0,17(0,14;0,2)	0,18(0,14;0,2)	0,19(0,17;0,22)
Высота нижнего слезного мениска	0,18(0,15;0,21)	0,21(0,18;0,26)	0,23(0,19;0,28)	0,24(0,2;0,26)
Ширина нижнего слезного мениска	0,14(0,12;0,15)	0,15(0,14;0,19)	0,18(0,15;0,21)	0,19(0,17;0,2)

При анализе полученных данных во всех случаях было выявлено статистически достоверное увеличение параметров слезных менисков, однако при этом у 18 пациентов из группы не происходило значимого улучшения основной слезопродукции в сравнении с исходным состоянием и через 1 мес. после назначения 0,05% эмульсии циклоспорина, у 7 пациентов показатели слезопродукции были примерно одинаковыми между 1 и 3 мес. применения препарата Рестасис, у 13 – между 3 и 6 мес., и у 4 пациентов показатели слезопродукции изменялись незначительно на протяжении всего курса применения препарата. Увеличение параметров слезных менисков при отсутствии положительных сдвигов в значении показателей слезопродукции в определенных временных промежутках может свидетельствовать о повышении гидрофильности глазной поверхности, что способствует формированию более устойчивого мениска.

С помощью метода *конфокальной микроскопии*, был подтвержден положительный эффект применения 0,05% эмульсии циклоспорина. При первичном обследовании поверхностный слой эпителия в большинстве случаев был представлен безъядерными клетками, границы которых были неразличимы, рельеф эпителиального пласта неравномерный, в ряде случаев отмечали выраженный отек эпителиоцитов. На фоне применения препарата отмечали восстановление структуры и плотности клеток поверхностного

слоя, которые приобретали характерный вид с четко контурируемыми границами и различимыми ядрами.

Методом *импрессионной цитологии* была проведена оценка состояния эпителиальной выстилки конъюнктивы. Характерным для исходного состояния было наличие клеточного полиморфизма, расширение межклеточных границ, выраженная кератинизация, дистрофия клеток вплоть до тотальной атрофии, десквамация поверхностного эпителиального пласта и отсутствие бокаловидных клеток. На фоне проводимого лечения наблюдалась положительная динамика в клеточной дифференцировке и появлении бокаловидных клеток.

При исследовании толщины липидного слоя прекорнеальной слезной пленки с помощью метода тиаскопии на фоне инстилляций Рестасиса статистически значимых изменений не выявлено ($p > 0.05$). Распределение липидов по поверхности водно-муцинового слоя также не претерпевало значимых изменений. Наблюдалась тенденция к их более равномерному распределению.

В результате проведенных исследований было выявлено, что у пациентов с непереносимостью КЛ максимальный эффект при инстилляции 0,05% эмульсии циклоспорина достигался через 3 мес., минимальный срок применения препарата составил 3-6 мес. При динамическом наблюдении пациентов определено, что эффект действия Рестасиса может сохраняться в течение 5-6 мес. после его отмены, в отдельных случаях до одного года и более. В дальнейшем при возобновлении жалоб могут понадобиться повторные курсы лечения.

ВЫВОДЫ

1. Впервые на репрезентативном материале (86 пациентов, 172 глаза) проведено детальное исследование состояния глазной поверхности при длительном ношении КЛ и их непереносимости на основе комплекса современных информативных диагностических методов (конфокальная

микроскопия роговицы, импрессионная цитология, усовершенствованный метод тиаскопии, ОКТ-менискометрия).

2. Определены основные патогенетические факторы, совокупность которых приводит к развитию синдрома «сухого глаза» и непереносимости КЛ: снижение уровня суммарной и основной слезопродукции, истончение липидного слоя слезной пленки, эпителиопатия роговицы, плоскоклеточная метаплазия эпителия конъюнктивы. Комплекс данных изменений приводит к снижению стабильности слезной пленки, нарушению смачиваемости глазной поверхности и КЛ, что требует медикаментозной коррекции.

3. При оценке результатов ОКТ-менискометрии установлено статистически достоверное уменьшение в сравнении с нормой высоты нижнего слезного мениска на 14,3% при длительном ношении ЖГКЛ и на 28,6% при использовании МКЛ, ширины нижнего слезного мениска - на 23,5% и 35,3% соответственно ($p < 0.05$). Снижение показателей высоты верхнего слезного мениска составило 36,4% при длительном ношении ЖГКЛ и МКЛ, ширины - на 16,7% и на 33,4% соответственно ($p < 0.05$).

4. При длительном использовании КЛ, на основании результатов импрессионной цитологии подтверждено наличие метаплазии эпителия конъюнктивы, основными признаками которой являлись дистрофические изменения эпителиальных клеток с явлениями кератинизации, их полиморфизм, снижение плотности бокаловидных клеток.

При непереносимости КЛ было отмечено прогрессивное увеличение степени метаплазии конъюнктивального эпителия, вплоть до тотальной атрофии эпителиального пласта с полным отсутствием бокаловидных клеток. Данный метод позволил выявить признаки воспаления, вирусной инфекции и наличие аллергического компонента.

5. Ограничение использования КЛ, а также их полная непереносимость может быть следствием значительного снижения слезопродукции в сочетании с выраженной степенью эпителиопатии, при наличии признаков хронического воспаления конъюнктивы и аллергического компонента, что

может иметь место при дистрофических заболеваниях роговицы, являться следствием перенесенных конъюнктивитов, кераторефракционных операций.

6. При неэффективности стандартной слезозаместительной терапии и применения стимуляторов репаративной регенерации доказана целесообразность назначения 0,05% эмульсии циклоспорина, использование которой позволяет повысить уровень основной слезопродукции на 41,4% от исходного (с достижением максимальных значений данного показателя к концу третьего месяца лечения) увеличить время разрыва слезной пленки на 47%; повысить устойчивость слезного мениска, снизить степень эпителиопатии роговицы и метаплазии эпителия конъюнктивы, восстановить гидрофильность глазной поверхности, что в совокупности способствует повышению переносимости КЛ.

7. На основании результатов проведенных исследований выявлено, что восстановление слезной пленки под влиянием 0,05% эмульсии циклоспорина происходит за счет ее водно-муциновой составляющей. Значимых, статистически достоверных изменений толщины липидного слоя не было выявлено, что косвенно доказывает отсутствие влияния препарата на функциональное состояние мейбомиевых желез.

8. Обоснованы показания и критерии к назначению 0,05% эмульсии циклоспорина при непереносимости КЛ, определены оптимальные сроки его использования и показания к проведению повторных курсов лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При длительном ношении КЛ для повышения уровня диагностики рекомендовано включать в комплекс исследований такие методы, как конфокальная микроскопия, импрессионная цитология, усовершенствованный метод тиаскопии, ОКТ-менискометрию.

2. При возникновении ситуаций, когда с помощью слезозаменителей и корнепротекторов невозможно справиться с признаками ССГ, и при возникновении непереносимости КЛ рекомендовано включать в схему лечения 0,05% эмульсию циклоспорина.

В случаях возникновения ограничения времени ношения КЛ (до 2-3 часов в день) или их полной непереносимости целесообразно применение 0,05% эмульсии циклоспорина:

- после перенесенных конъюнктивитов, в том числе вирусной этиологии, с длительно сохраняющимися признаками хронического конъюнктивита с аллергическим компонентом

- при кератоконусе III-IV стадии длительно использующих жесткие газопроницаемые КЛ (ЖГКЛ)

- при вторичных эктазиях после кераторефракционных операций

- при вторичных деформациях роговицы в результате дистрофии роговицы

3. Циклоспорин в виде местной 0,05% эмульсии рекомендовано инстиллировать 2 раза в сутки до надевания и после снятия КЛ. Минимальный срок применения препарата от 3 до 6 мес.

4. При повторном возникновении симптомов ССГ и появлении дискомфорта при ношении КЛ (обычно через 6-12 мес.) возможно проведение повторного курса лечения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Егорова Г.Б., Федоров А.А., Митичкина Т. С., Шамсудинова А. Р. Изменения эпителиальной выстилки конъюнктивы при непереносимости контактных линз по данным импрессионной цитологии // Клиническая офтальмология. – 2014 – №1. – С. 17-19.

2. Егорова Г.Б., Митичкина Т.С., Шамсудинова А.Р. Корнеопротекция при применении контактных линз // **Вестник офтальмологии. – 2014 – Т.130. - №2. – С. 59-67.**

4. Г.Б. Егорова, Т.С. Митичкина, А.Р. Шамсудинова. Оценка возможностей коррекции синдрома сухого глаза при ношении контактных линз с помощью препарата «Рестасис» // Клиническая офтальмология. – 2014. – Т. 14. - №4. – С. 198-202.

5. Г.Б. Егорова, Т.С. Митичкина, А.А. Федоров, А.Р. Шамсудинова, Т.Н. Сафонова. Влияние слезозаместительной и корнеопротекторной терапии на состояние глазной поверхности при синдроме «сухого глаза» // Клиническая офтальмология. – 2015. – Т. 15. - №1. – С. 15-21.

6. Егорова Г.Б., Новиков И.А., Митичкина Т.С., Шамсудинова А.Р., Сафонова Т.Н. Исследование эффективности слезозаместительной и

корнеопротекторной терапии при синдроме «сухого глаза» с использованием метода тиаскопии // XIV Всероссийская школа офтальмолога. Сб. научных трудов. – М., 2015. – С. 101-104.

7. Г.Б. Егорова, Т.С. Митичкина, А.А. Федоров, А.Р. Шамсудинова. Оценка эффективности использования эмульсии циклоспорина для коррекции изменений глазной поверхности при ношении контактных линз. // **Вестник офтальмологии. - 2015г. – Т. 131. - №1. – С. 36-41.**

Список сокращений

КЛ – контактные линзы

МКЛ – мягкие контактные линзы

ЖГКЛ – жесткие газопроницаемые контактные линзы

ССГ – синдром «сухого глаза»