

Современные возможности применения натрия гиалуроната в слезозаместительной терапии больных с синдромом «сухого глаза»

В.В. Бржеский, В.Ю. Попов

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Препараты «искусственной слезы» на основе натрия гиалуроната сегодня составляют 53,3% от числа всех 45 зарегистрированных в России слезозаменителей, из них 72,7% — от 22 их бесконсервантных форм. Позитивные свойства гиалуроновой кислоты (гигроскопичность, мукоадгезивность, хорошая переносимость при закапывании в конъюнктивальную полость) обеспечивают длительное увлажнение глазной поверхности при ее ксерозе и обуславливают высокую клиническую эффективность в терапии больных с синдромом «сухого глаза» (ССГ).

Этими же свойствами закономерно обладают слезозаменители Визмед, Визмед лайт, Визмед мульти и Видмед гель на основе натриевой соли высокомолекулярной гиалуроновой кислоты. В ряде экспериментальных исследований доказаны эффективность и безопасность глазных капель линейки Визмед: *in vitro* — на культуре клеток эпителия конъюнктивы человека, *in vivo* — на модели травматической эрозии роговицы у кроликов. Результаты экспериментов в дальнейшем были подтверждены клиническими исследованиями в ходе лечения больных с ССГ различного генеза. При этом средства линейки Визмед оказались эффективнее растворов карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, карбомера 934Р и других составов, широко используемых в слезозаместительной терапии.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, препараты «искусственной слезы», синдром «сухого глаза», Визмед.

Для цитирования: Бржеский В.В., Попов В.Ю. Современные возможности применения натрия гиалуроната в слезозаместительной терапии больных с синдромом «сухого глаза». РМЖ «Клиническая офтальмология». 2018;4:179–185.

Modern possibilities of sodium hyaluronate in tear substitutive therapy of patients with “dry eye” syndrome

V.V. Brzheskiy, V.Yu. Popov

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

At present, artificial tear preparations based on sodium hyaluronate account for 53.3% of the total of 45 tear substitutes registered in Russia, of which 72.7% are from 22 of their non-preservative forms. The positive properties of hyaluronic acid (hygroscopicity, mucoadhesiveness, high tolerability when instilled into the conjunctival cavity) provide long-lasting hydration of an eye surface during its xerosis and cause high clinical efficacy in the treatment of patients with “dry eye” syndrome (DES).

The same properties are naturally possessed by such preparations as Vismed, Vismed light, Vismed multi and Vismed gel, based on the sodium salt of the high molecular weight hyaluronic acid. In a number of experimental studies, the efficacy and safety of the Vismed line is proved: *in vitro* — on the culture of epithelial cells of the human conjunctiva, *in vivo* — on the model of traumatic corneal erosion in rabbits. The results of the experiments were further confirmed by clinical studies in the treatment of patients with DES of various origins. In this case, the Vismed line was more effective than solutions of carboxymethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, carbomer 934P, and other compounds widely used in tear substitutive therapy.

Key words: hyaluronic acid, artificial tear preparations, “dry eye” syndrome, Vismed.

For citation: Brzheskiy V.V., Popov V.Yu. Modern possibilities of sodium hyaluronate in tear substitutive therapy of patients with “dry eye” syndrome. RMJ “Clinical ophthalmology”. 2018;4:179–185.

На протяжении уже многих лет не теряет актуальности проблема синдрома «сухого глаза» (ССГ). Согласно сведениям, представленным Международной рабочей группой по исследованию ССГ (DEWS-II), в последние годы появились новые данные о деталях патогенеза ксеротического процесса, развивающегося в тканях глазной поверхности, послужившие стимулом к дальнейшему совершенствованию лечебно-диагностических мероприя-

тий, осуществляемых таким больным [1, 2]. В частности, известно, что основными элементами патогенеза ксероза роговицы и конъюнктивы служат дефицит влаги в конъюнктивальной полости, нарушение гомеостаза (состава и стабильности) слезной пленки, а также воспалительный процесс, развивающийся в тканях глазной поверхности [1]. Безусловно, связующими звеньями этих патогенетических факторов (рис. 1) служат прочие патологические процессы

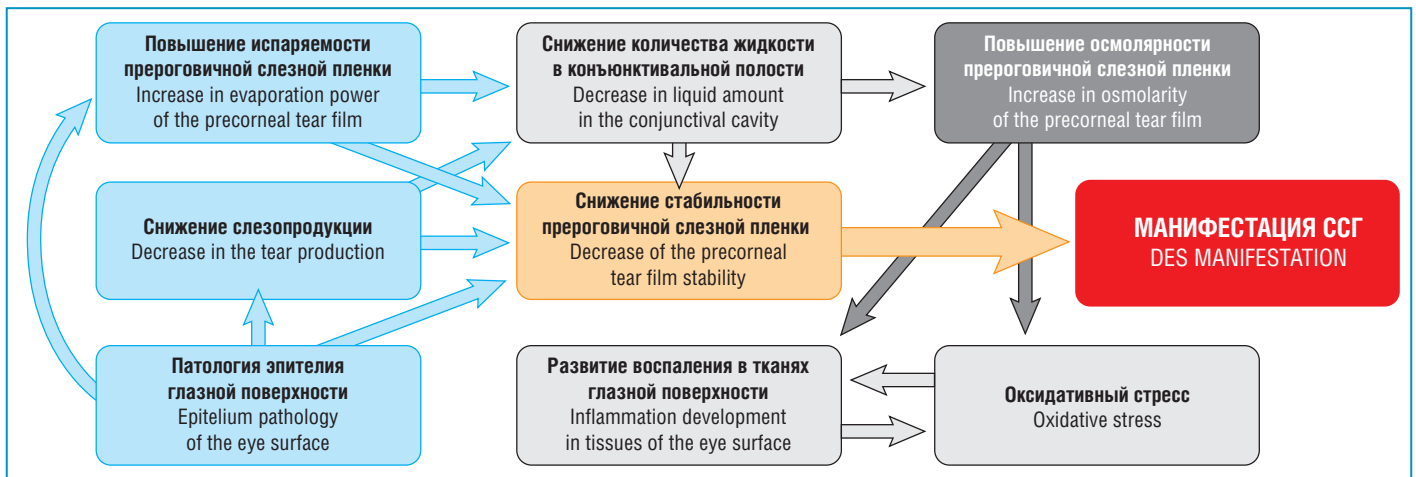


Рис. 1. Взаимоотношение основных патогенетических факторов ССГ [5]

Fig. 1. Relationship of the main DES pathogenetic factors [5]

(гиперосмолярность слезной пленки, оксидативный стресс, дисфункция мейбомиевых желез и др.), также закономерно требующие соответствующих корректирующих мероприятий [1, 3–5].

Лечение пациентов с ССГ

На сегодняшний день достигнут достаточно существенный прогресс и в лечении больных с ССГ. Активно используются консервативные методы лечения, базирующиеся сегодня на слезозаместительной терапии, которую дополняют инстилляциями аутосыворотки больного, системным и местным введением стимуляторов продукции слезы, муцинов и липидов, закапыванием противовоспалительных, иммунокорректирующих, метаболических и других препаратов [3–5]. В случае отсутствия эффекта от перечисленных мероприятий подключают обтурацию слезоотводящих путей и, наконец, хирургические вмешательства (рис. 2 [4]), направленные как на удержание (или создание дополнительного объема) влаги в конъюнктивальной полости (пересадка слюнных желез, имплантация так называемых дакриорезервуаров; блокирование слезоотводящих путей и др.), так и на ограничение площади глазной щели (различные варианты тарзорафии и др.) [3, 5]. Не теряют также значимости и хирургические методы, призванные купировать осложнения ксеротического процесса и их исходы: биологическое покрытие роговицы, кератопротезирование и многое другое [4, 6, 7].

Тем не менее, как показывает практика, весь арсенал методов лечения больных с ССГ на протяжении многих лет базируется на слезозаместительной терапии, направленной на восполнение дефицита влаги в конъюнктивальной полости и повышение стабильности слезной пленки [3, 4, 8].

Фармакологический эффект этих препаратов обусловлен их замещающим действием, главным образом на муциновый и водянистый компоненты прероговичной слезной пленки. Входящие в их состав гидрофильные полимеры искусственного происхождения (производные метилцеллюлозы, полиакриловой кислоты, поливинилового спирта, поливинилпирролидон и др.), а также природные мукополисахариды, дисахарид трегалоза и многие другие смешиваются с остатками нативной слезы и протезируют слезную пленку [3, 4, 8].

В настоящее время в нашей стране зарегистрированы 45 слезозаменителей, отличающихся вязкостью, осмолярностью, показателем кислотности и вариантами компонентного состава, которые подразделяют на 3 группы: низкой вязкости, средней и высокой вязкости, а также на группу глазных гелей [3, 8].

СЛЕЗОЗАМЕНИТЕЛИ НА ОСНОВЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

«Искусственную слезу» закапывают в конъюнктивальную полость больного глаза, подобно любым другим глазным каплям, с периодичностью 3–4 р./сут. В дальнейшем частота инстилляций препарата может быть изменена

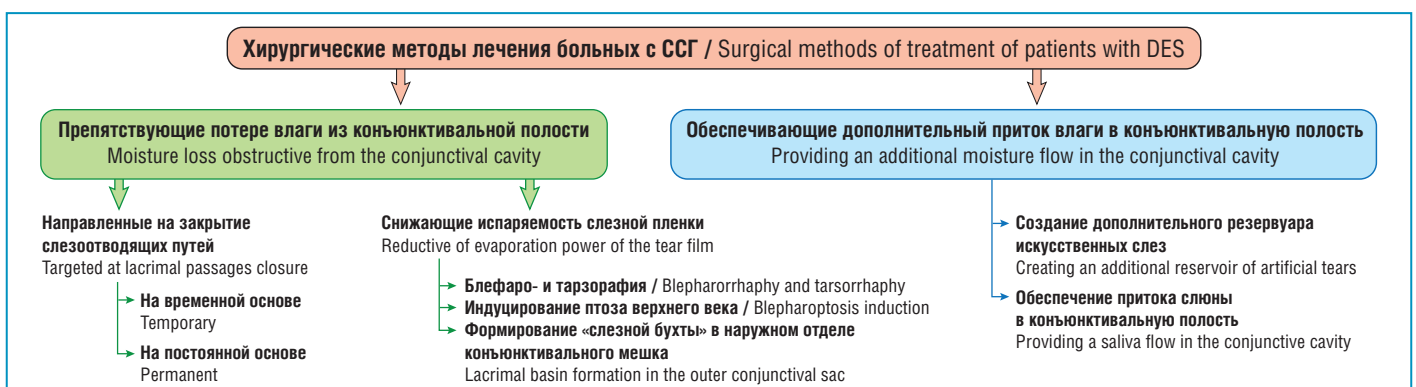


Рис. 2. Структура методов хирургического лечения больных с ССГ [4]

Fig. 2. Structure of the surgical methods of patients with DES [4]

в зависимости от динамики субъективного дискомфорта и объективных проявлений заболевания.

В последние годы все большее практическое применение получают составы «искусственной слезы», полимерной основой которых является натриевая соль гиалуроновой кислоты (ГК). В частности, сегодня такие препараты составляют 53,3% от числа всех 45 зарегистрированных в России слезозаменителей, 72,7% — от числа 22 их бесконсервантных форм.

Как известно, ГК представляет собой несulfированный гликозаминогликан (мукополисахарид), входящий в состав соединительной, эпителиальной и нервной тканей человека. Она была обнаружена в 1934 г. Карлом Майером и Джоном Палмером в стекловидном теле бычьего глаза [9]. Выделенная первоначально в качестве кислоты, эта субстанция в физиологических условиях присутствует в виде натриевой соли (гиалуроната натрия) [10].

Как известно, ГК является одним из основных компонентов экстрацеллюлярного матрикса эпителия роговицы, содержится во многих биологических жидкостях (в слюне, водянистой влаге, стекловидном теле, синовиальной жидкости и др.). Принимает участие в пролиферации и миграции клеток. Молекулы ГК образуют конгломераты за счет наличия гидрофобных и водородных связей [10–14]. Количество повторных дисахаридов в них может достигать 10000 или более, молекулярная масса ~ 4 млн Да (4 МДа), а средняя длина полимерной цепи — 10 мкм [13–15].

Выбор рассматриваемого биополимера в качестве основы «искусственной слезы» обусловлен прежде всего такими позитивными свойствами ГК, как биосовместимость, вязкоэластичность, гигроскопичность и мукоадгезивность. Так, 1 г ГК способен удерживать до 6 л воды, что превышает соответствующие возможности любого другого натурального или синтетического полимера [11, 13, 14].

При этом молекулы ГК способны обеспечить устойчивый контакт с муцинами слезной пленки благодаря силам адгезии: эти мукоадгезивные свойства ГК дополнительно способствуют повышению смачиваемости глазной поверхности [13, 14]. В исследованиях G.R. Snibson et al. (1990) с помощью количественной гамма-сцинтиграфии было изучено время контакта с поверхностью глаза различных полимеров-слезозаменителей. Период полувыведения 0,2% раствора ГК составил 321 с, в то время как 0,3% гидроксипропилметилцеллюлозы — 44 с, а 1,4% раствора поливинилового спирта — 39 с [16].

Однако особого внимания заслуживают вязкоэластические свойства (тиксотропность) ГК: на открытом глазу и при отсутствии сдвиговых сил высокомолекулярная ГК имеет высокую вязкость, обеспечивая хорошую смачиваемость глазной поверхности и стабилизируя прероговичную слезную пленку. Вместе с тем по мере возрастания скорости сдвига вязкость ГК благодаря ее вязкоэластическим свойствам резко снижается (рис. 3 [17]). Это происходит, в частности, на фоне мигательных движений, когда скорость сдвига составляет около 20 000/с [17]. Снижение вязкости ГК при мигании, с одной стороны, способствует равномерному распределению слезной пленки по роговице, а с другой — уменьшает воздействие задних ребер век при мигании на эпителий глазной поверхности [13, 16]. При этом пациенты не наблюдают «затуманивания» зрения, характерного для перемещения по роговице вязких растворов [3, 4, 8, 16]. Это обстоятельство обеспечивает преимущество слезозаменителям на основе ГК по сравнению с глазными гелями карбомера: при сходной вязкости и, со-

ответственно, смачиваемости роговицы на открытом глазу препараты ГК не затуманивают зрение при мигании [8, 16].

И наконец, ГК активизирует процессы репаративной регенерации, уменьшает продукцию и активность провоспалительных медиаторов и матриксных металлопротеиназ и изменяет поведение иммунных клеток. Эти функции проявляются в элиминации свободных радикалов кислорода, ингибировании присоединения иммунного комплекса к полиморфноядерным лейкоцитам, ингибировании миграции и агрегации лейкоцитов и макрофагов [10–14].

В составе современных слезозаменителей ГК используется в виде водорастворимой натриевой соли, созданной с целью увеличения стабильности молекулы к окислению, снижения риска реакций на биологические примеси, остающиеся при производстве ГК из живых тканей [10]. Натрия гиалуронат имеет меньший молекулярный вес, способствуя повышению проницаемости тканей и биодоступности. Свойства натрия гиалуроната сходны с таковыми у нативной ГК: он также обладает способностью удерживать воду, увеличивая свой молекулярный вес в 1000 раз, проявляет свойства вязкоэластичности в растворе. Отмечена роль натрия гиалуроната в репаративной регенерации в качестве переносчика фактора роста и других структурных белков к месту повреждения [10].

Использование ГК в качестве основы препаратов «искусственной слезы» получило распространение сравнительно недавно: лишь в 1982 г. F.M. Pollack и M.T. McNiese сообщили об успешном применении 0,1% раствора ГК для лечения больных с язвой роговицы ксеротической этиологии [18]. Они использовали глазные капли — разбавленный раствор высокомолекулярного вязкоэластика Healon® BSS. И только спустя 13 лет появились официальные средства «искусственной слезы» на основе натрия гиалуроната. Сегодня в России зарегистрированы 24 таких слезозаменителя (табл. 1).

Перечисленные в таблице препараты на основе гиалуроната натрия содержат вещества, стимулирующие репаративную регенерацию эпителия глазной поверхности, служащие либо полимерной основой (чаще), либо дополнительными ингредиентами, придающими данному составу «искусственной слезы» соответствующие свойства [3, 8].

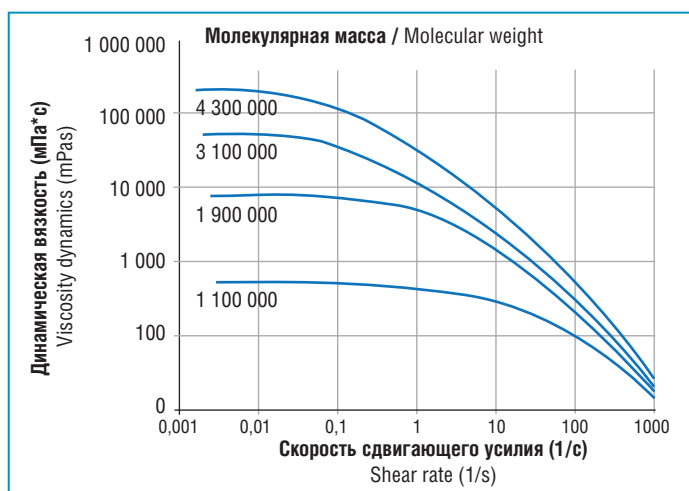


Рис. 3. Динамика вязкости 1% растворов гиалуроновой кислоты различной молекулярной массы в зависимости от скорости сдвига [17]

Fig. 3. Viscosity dynamics of 1% solutions of hyaluronic acid of various molecular weight depending on the shear rate [17]

Таблица 1. Слезозаменители на основе натрия гиалуроната, зарегистрированные в России
Table 1. Sodium hyaluronate-based artificial tear preparations registered in Russia

Концентрация натрия гиалуроната Sodium hyaluronate concentration	Дополнительные ингредиенты Additive ingredients	Консервант Preservatives	Название Name	Фирма-производитель Manufacturing company
0,10%	–	Полигексанид Polyhexanide	Визмед лайт Vismed light	TRB Chemedica
	–	–	Хило-Комод Hylo-Comod	Ursapharm
	Декспантенол Dexpanthenol	–	Хилозар-Комод Hylozar-Comod	Ursapharm
	Гепарин натрия Sodium heparin	–	Хилопарин-Комод Hyloparin-Comod	Ursapharm
0,15%	–	–	Хилабак Hylabak	Thea
	–	–	Окутиарз Ocutears	Santen
	–	Оксид Oxide	Оксиал Oxyal	Bausch+Lomb
	–	Окупур Ocupure	Блинк-Контакт Blink Contacts	Abbott
	–	–	Айстил Eyestill	NovaMedica, Sifi
	Витамин В₁₂, Протектор В ₁₂ , Protector	Оксид Oxide	Артелак Баланс Artelak Balance	Bausch+Lomb
	Витамин В₁₂, Протектор В ₁₂ , Protector	–	Артелак Баланс Уно Artelak Balance Uno	Bausch+Lomb
	Гидроксипропилгуар Hydroxypropylguar	Поликвад Polyquad	Систейн Ультра Плюс Sistein Ultra Plus	Alcon
0,16%	Хондроитина сульфат натрия, D-пантенол Sodium chondroitin sulphate, D-panthenol	Тетраборат натрия Sodium tetraborate	Стиллавит Stillavit	Stada
0,18%	–	–	Визмед Vismed	TRB Chemedica
	–	–	Визмед мульти Vismed Multi	TRB Chemedica
	–	–	Гилан Комфорт Gilan Comfort	Solopharm (the Russian Federation)
0,20%	–	–	Артелак Всплеск Уно Artelak Vsplesk Uno	Bausch+Lomb
	Полиэтиленгликоль Polyethylene glycol	Окупур Ocupure	Блинк-Интенсив Blink Intensive	Abbott
	–	–	Хиломакс Комод Hylomax-Comod	Ursapharm
0,21%	–	–	Оптинол 0,21% Optinol 0.21%	Jadran Galenski Laboratorij
0,24%	–	–	Артелак Всплеск Artelak Vsplesk	Bausch+Lomb
0,30%	–	–	Визмед гель Vismed gel	TRB Chemedica
	–	–	Гилан Ультра Комфорт Gilan Ultra Comfort	Solopharm (the Russian Federation)
0,40%	–	–	Оптинол 0,4% Optinol 0.4%	Jadran Galenski Laboratorij

Клиническая эффективность линейки Визмед

В последние годы арсенал слезозаменителей на основе ГК расширен слезозаменителями линейки **Визмед** (табл. 1). Общими характеристиками этих составов являются использование высокоочищенной натриевой соли ГК массой 1,6 МДа, полученной методом бактериальной ферментации, соответствие этих средств составу натуральной слезной жидкости по концентрации электролитов и pH, а также их гипоосмо-

лярность (150 мОсм/л). Последнее свойство линейки Визмед обусловлено необходимостью купировать гиперосмолярный стресс, сопутствующий ксерозу глазной поверхности [3]. Важным обстоятельством также является наличие в составе этих средств цитратного буфера, не вызывающего преципитации соединений кальция на эпителии роговицы [19]. И наконец, рассматриваемые составы лишены консервантов (за исключением состава Визмед лайт). Что касается консер-

ванта полигексанид (полигексаметиленгуанидин бигуанид), то не отмечено его возможного отрицательного влияния в используемой в Визмеде лайт концентрации на цитокинетику и митотическую активность клеток эпителия роговицы [20].

Эффективность и безопасность линейки Визмед доказаны в ряде экспериментальных и клинических исследований.

В частности, в эксперименте *in vitro* на культуре клеток эпителия конъюнктивы человека С. Debbasch et al. (2000) изучили цитотоксичность официальных бесконсервантных средств — 0,18% ГК (Визмед) и 0,3% карбомера 934Р, а также 0,3% гидроксипропилметилцеллюлозы (с консервантом натрия перборатом). По результатам оценки жизнеспособности, пролиферативной активности клеток и биохимических параметров оксидативного стресса отсутствие цитотоксического эффекта на протяжении 24 ч было установлено лишь в отношении слезозаменителя Визмед, в т. ч. и разведенного в пропорции 1:10. В то же время нарушение целостности клеточной мембраны (а в дальнейшем — и апоптоз клеток) обнаружено уже через 15 мин воздействия гидроксипропилметилцеллюлозы (с консервантом) и через 24 ч — карбомера 934Р [21].

Продолжая свои исследования, С. Debbasch et al. (2002) *in vitro* на той же культуре клеток оценили цитопротекторный эффект различных средств «искусственной слезы»: 0,3% карбомера 934Р с 0,005% бензалкония хлоридом (БХ) и без консерванта, натрия гиалуроната 0,18% без консерванта (Визмед) и с 0,005% БХ, а также «чистого» БХ в концентрациях 0,0005% и 0,005%.

Авторы установили, что уменьшение размера, развитие дегенеративных изменений клеток и конденсация хроматина наблюдались после воздействия «чистых» растворов БХ, а также 0,3% карбомера 934Р с 0,005% раствором БХ. Вместе с тем натрия гиалуронат с консервантом и без консерванта, а также бесконсервантный карбомер не вызывали подобных изменений. Следует логичный вывод о протекторных свойствах натрия гиалуроната и, частично, карбомера, позволяющих нивелировать токсический эффект БХ [22].

В дальнейшем в исследованиях *in vivo* R. Pinheiro et al. (2015) на модели травматической эрозии роговицы у кроликов оценили раздражающее действие и фармакологическую эффективность состава Визмед мульти (группа 1) в сравнении со слезозаменителями, содержащими кармеллозу натрия и глицерол (группа 2); минеральные масла, глицерол, тилоксапол, полоксамер 188, трис гидрохлорид, трометамин, катионное соединение цеталкония хлорид (группа 3) и с 0,01% раствором БХ (группа 4). Полная эпителизация роговицы авторами отмечена уже к 2-му дню эксперимента на фоне инстилляций Визмеда мульти в группах 1 и 2, в то время как закапывание средства в группе 3 не ускоряло репаративные процессы на протяжении всех 3 дней наблюдения, а закапывание 0,01% БХ в группе 4 даже замедляло их. Наиболее эффективным в лечении экспериментальной эрозии роговицы у кроликов оказался Визмед мульти, поскольку у животных в группе 2 все же был отмечен рецидив эрозии на 3-й день эксперимента [23].

Высокая эффективность глазных капель линейки Визмед в слезозаместительной терапии больных с ССГ различной этиологии была установлена и по результатам клинических испытаний, а также последующих многочисленных клинических исследований.

В частности, по результатам III фазы рандомизированного контролируемого открытого исследования эффективности слезозаменителя Визмед, проведенного А. Rapisarda

et al. в 1994 г. на 120 больных с ССГ средней степени тяжести, установлено, что на фоне 6-кратных инстилляций этого раствора в течение 2 мес. происходят заметное снижение выраженности субъективных и объективных клинических признаков ССГ, уменьшение площади и интенсивности прокрашивания глазной поверхности витальными красителями. Одновременно также отмечено достоверное повышение стабильности слезной пленки и величины общей слезопродукции по Ширмеру [24]. При этом динамика рассмотренных параметров на фоне инстилляций Визмеда оказалась достоверно более значимой, чем у больных, получавших с той же периодичностью 0,3% раствор гидроксипропилметилцеллюлозы [24].

В частности, F. Brignole et al. (2005) сравнивали эффект 0,18% ГК (Визмед) и 1% карбоксиметилцеллюлозы в лечении больных с ССГ, осложненным поверхностным кератитом. В ходе 2-месячного наблюдения за 22 такими больными купированы клинические признаки кератита, объективные проявления ксероза глазной поверхности, а также специфичный для ксероза глазной поверхности дискомфорт. Одновременно обнаружены повышение экспрессии потенциально протективных маркеров MUC5AC, CD63, с одной стороны, и снижение экспрессии HLA DR-позитивных клеток и CD44, характеризующих выраженность дегенеративно-воспалительного процесса и апоптоза — с другой. При этом в группе пациентов, получавших инстилляцию Визмеда, как по клиническим, так и по биохимическим параметрам эффект наступал достоверно быстрее и был заметно более выраженным, чем у больных на фоне закапывания карбоксиметилцеллюлозы [25].

В исследовании М.Е. Johnson et al. (2008), посвященном сравнительному анализу клинической эффективности слезозаменителя Визмед и 0,3% раствора карбомера 934 в лечении больных с ССГ средней степени тяжести, установлено относительно более заметное влияние Визмеда на выраженность дегенеративных изменений глазной поверхности при прочих равных показателях эффективности. При этом кратковременное «затуманивание» зрения, свойственное многим гелевым препаратам «искусственной слезы», отмечено у 48% больных, получавших карбомер 934, и только у 6% — Визмед [26]. Следует также отметить, что требуемая для компенсации субъективных симптомов ССГ частота закапывания гелевого раствора и Визмеда оказалась одинаковой, что, по-видимому, связано с тиксотропными свойствами высокомолекулярной ГК в составе Визмеда.

Позитивный клинический опыт применения средств линейки Визмед, безусловно, накоплен и в нашей стране, однако в большинстве своем он не представлен в соответствующих публикациях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показывает клиническая практика, Визмед гель целесообразно рекомендовать при тяжелых формах ССГ, Визмед и Визмед мульти — при среднетяжелых, а Визмед лайт — при легких формах. Эти рекомендации базируются на полученных нами ранее данных о лучшем соотношении эффективности и переносимости у пациентов с легкой формой ССГ препаратов «искусственной слезы» низкой вязкости, у больных с ССГ средней степени тяжести — высоковязких препаратов, у пациентов с тяжелыми формами ксероза — глазных гелей [27]. Однако это правило нередко не соблюдается по причине особенностей индивидуальной переносимости

препаратов «искусственной слезы» конкретными больными, что следует учитывать при назначении и последующей коррекции проводимой им слезозамещающей терапии.

Таким образом, адекватный подбор средства для коррекции нарушения слезопродукции и снятия симптомов ксероза сразу после выявления ССГ для конкретного пациента с учетом стадии и особенностей течения данного синдрома позволяет использовать весь спектр свойств натрия гиалуроната, являющегося основой слезозаместителей, и достичь максимального терапевтического эффекта.

Литература

1. Bron A.J., De Paiva C.S., Chauhan S.K. et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocular Surface*. 2017;15:438–510.
2. Wolffsohn J.S., Arita R., Chalmers R. et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocular Surface*. 2017;15:539–574.
3. Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016:464.
4. Jones L., Downie L.E., Korb D. et al. TFOS DEWS II Management and therapy report. *Ocular Surface*. 2017;15:575–628.
5. Бржеский В.В. Глаукома и синдром «сухого глаза». М.: ООО «Компания БОР-ГЕС», 2018:228.
6. Калинина И.В., Сомов Е.Е., Бржеский В.В. Особенности оперативного лечения язвы роговицы ксеротической этиологии. *Научный вестник здравоохранения Кубани*. 2017;48(1):11–20.
7. Geerling G., Tost F.H.W. Surgical occlusion of the lachrymal drainage system. Surgery for the dry eye: Scientific evidence and guidelines for the clinical management of dry eye associated ocular surface disease. Basel etc.: Karger;2008:213–229.
8. Бржеский В.В. Алгоритм выбора слезозаместительной терапии у пациентов в амбулаторной практике. *Клиническая офтальмология*. 2018;1:13–19.
9. Meyer K., Palmer J.W. The polysaccharide of the vitreous humor. *J. Biol. Chemistry*. 1934;107:629–634.
10. Becker L.C., Bergfeld W.F., Belsito D.V. et al. Final report of the safety assessment of hyaluronic acid, potassium hyaluronate, and sodium hyaluronate. *Intern. J. Toxicol.* 2009;28(4S):5–67.
11. Matricardi P., Alhaique F., Coviello T. Polysaccharide hydrogels: Characterization and biomedical applications. CRC Press; 2016:540.
12. Sutherland W. Novel and established applications of microbial polysaccharides. *Trends Biotechnol.* 1998;16:41–46.
13. Necas J., Bartosikova L., Brauner P., Kolar J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Veterinari Medicina*. 2008;53(8):397–411.
14. Teping Ch. Hyaluronsäure. *Thieme Drug Report*. 2010;4(2):1–12.
15. Cowman M.K., Matsuoka S. Experimental approaches to hyaluronan structure. *Carbohydrate Research*. 2005;340:791–809.
16. Snibson G.R., Greaves J.L., Soper ND, Prydan J.I. et al. Precorneal residence times of sodium hyaluronate solutions studied by quantitative gamma scintigraphy. *Eye*. 1990;4:594–602.
17. Bothner H., Wik O. Rheology of hyaluronate. *Acta Otolaryngol. (Suppl)*. 1987;442:25–30.
18. Polack F.M., McNiece M.T. The treatment of dry eyes with Na hyaluronate (Healon) — a preliminary report. *Cornea*. 1982;1(2):133–136.
19. Bernauer W., Thiel M.A., Kurrer M. et al. Corneal calcification following intensified treatment with sodium hyaluronate artificial tears. *Brit. J. Ophthalmol.* 2006;90:285–288.
20. Tripathi B.J., Tripathi R.C., Kolli S.P. Cytotoxicity of ophthalmic preservatives on human corneal epithelium. *Lens Eye Toxic Res.* 1992;9(3–4):361–375.
21. Debbasch C., Pisella P.-J., Rat P. et al. Evaluation of the cytotoxicity of three tear substitutes used in the treatment of dry eye syndromes. *J. Fr. Ophtalmol.* 2000;23(9):863–869.
22. Debbasch C., Bruneau De La Salle S., Brignole F. et al. Cytoprotective effects of Hyaluronic Acid and Carbomer 934P in Ocular Surface Epithelial Cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2002;43(11):3409–3415.
23. Pinheiro R., Panfil C., Schrage N., Dutescu R.M. Comparison of the lubricant eyedrops Optive®, Vismed Multi®, and Cationorm® on the corneal healing process in an ex vivo model. *Eur. J. Ophthalmol.* 2015;25(5):379–384.
24. Rapisarda A., Battaglia F., Mauceri F. Evaluation of the ocular tolerability and efficacy of a monodose hypotonic viscoelastic tear substitute (SVS20), in comparison with a commercially available artificial tear based on hydroxypropylmethylcellulose and Dextran 70 (HPMC) in patients with keratoconjunctivitis sicca or Sjogren's syndrome (a study of the osmolarity of the lachrymal film). *Syracuse, Italy: Ophthalmology Department Ospedale Civile «Umberto I»; 1994 Oct. 24. Report No.: SVS20–01.02.*
25. Brignole F., Pisella P.-J., Dupas B. et al. Efficacy and safety of 0.18% sodium hyaluronate in patients with moderate dry eye syndrome and superficial keratitis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2005;243:531–538.
26. Johnson M.E., Murphy P.J., Boulton M. Carbomer and sodium hyaluronate eyedrops for moderate dry eye treatment. *Optom. Vis. Sci.* 2008;85(8):750–757.
27. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение). СПб.: Левша, 2003; 120.

References

1. Bron A.J., De Paiva C.S., Chauhan S.K. et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocular Surface*. 2017;15:438–510.
2. Wolffsohn J.S., Arita R., Chalmers R. et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocular Surface*. 2017;15:539–574.
3. Brzheskiy V.V., Egorova G.B., Egorov E.A. Dry eye syndrome and ocular surface disease: clinical presentation, diagnosis, treatment. M.: GEOTAR-Media, 2016:464 (in Russ.).

4. Jones L., Downie L.E., Korb D. et al. TFOS DEWS II Management and therapy report. *Ocular Surface*. 2017;15:575–628.
5. Brzheskiy V.V. Glaucoma and dry eye syndrome. ООО «Компания BORGES»;2018:228 (in Russ.).
6. Kalinina I.V., Somov E.E., Brzheskiy V.V. Features of surgical treatment of corneal ulcers xerotic etiology. *Scientific Bulletin of Health Kuban*. 2017;48(1):11–20 (in Russ.).
7. Geerling G., Tost F.H.W. Surgical occlusion of the lachrymal drainage system. Surgery for the dry eye: Scientific evidence and guidelines for the clinical management of dry eye associated ocular surface disease. Basel etc.: Karger;2008:213–229.
8. Brzheskiy V.V. Algorithm for selecting tear replacement therapy in patients in outpatient practice. *Clinical ophthalmology*. 2018;1:13–19 (in Russ.).
9. Meyer K., Palmer J.W. The polysaccharide of the vitreous humor. *J. Biol. Chemistry*. 1934;107:629–634.
10. Becker L.C., Bergfeld W.F., Belsito D.V. et al. Final report of the safety assessment of hyaluronic acid, potassium hyaluronate, and sodium hyaluronate. *Intern. J. Toxicol.* 2009;28(4S):5–67.
11. Matricardi P., Alhaique F., Coviello T. Polysaccharide hydrogels: Characterization and biomedical applications. CRC Press; 2016:540.
12. Sutherland W. Novel and established applications of microbial polysaccharides. *Trends Biotechnol.* 1998;16:41–46.
13. Necas J., Bartosikova L., Brauner P., Kolar J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Veterinari Medicina*. 2008;53(8):397–411.
14. Teping Ch. Hyaluronsäure. *Thieme Drug Report*. 2010;4(2):1–12.
15. Cowman M.K., Matsuoka S. Experimental approaches to hyaluronan structure. *Carbohydrate Research*. 2005;340:791–809.
16. Snibson G.R., Greaves J.L., Soper ND, Prydan J.I. et al. Precorneal residence times of sodium hyaluronate solutions studied by quantitative gamma scintigraphy. *Eye*. 1990;4:594–602.
17. Bothner H., Wik O. Rheology of hyaluronate. *Acta Otolaryngol. (Suppl)*. 1987;442:25–30.
18. Polack F.M., McNiece M.T. The treatment of dry eyes with Na hyaluronate (Healon) — a preliminary report. *Cornea*. 1982;1(2):133–136.
19. Bernauer W., Thiel M.A., Kurrer M. et al. Corneal calcification following intensified treatment with sodium hyaluronate artificial tears. *Brit. J. Ophthalmol.* 2006;90:285–288.
20. Tripathi B.J., Tripathi R.C., Kolli S.P. Cytotoxicity of ophthalmic preservatives on human corneal epithelium. *Lens Eye Toxic Res.* 1992;9(3–4):361–375.
21. Debbasch C., Pisella P.-J., Rat P. et al. Evaluation of the cytotoxicity of three tear substitutes used in the treatment of dry eye syndromes. *J. Fr. Ophtalmol.* 2000;23(9):863–869.
22. Debbasch C., Bruneau De La Salle S., Brignole F. et al. Cytoprotective effects of Hyaluronic Acid and Carbomer 934P in Ocular Surface Epithelial Cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2002;43(11):3409–3415.
23. Pinheiro R., Panfil C., Schrage N., Dutescu R.M. Comparison of the lubricant eyedrops Optive®, Vismed Multi®, and Cationorm® on the corneal healing process in an ex vivo model. *Eur. J. Ophthalmol.* 2015;25(5):379–384.
24. Rapisarda A., Battaglia F., Mauceri F. Evaluation of the ocular tolerability and efficacy of a monodose hypotonic viscoelastic tear substitute (SVS20), in comparison with a commercially available artificial tear based on hydroxypropylmethylcellulose and Dextran 70 (HPMC) in patients with keratoconjunctivitis sicca or Sjogren's syndrome (a study of the osmolarity of the lachrymal film). *Syracuse, Italy: Ophthalmology Department Ospedale Civile «Umberto I»; 1994 Oct. 24. Report No.: SVS20–01.02.*
25. Brignole F., Pisella P.-J., Dupas B. et al. Efficacy and safety of 0.18% sodium hyaluronate in patients with moderate dry eye syndrome and superficial keratitis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2005;243:531–538.
26. Johnson M.E., Murphy P.J., Boulton M. Carbomer and sodium hyaluronate eyedrops for moderate dry eye treatment. *Optom. Vis. Sci.* 2008;85(8):750–757.
27. Brzheskiy V.V., Somov E.E. Corneal conjunctival xerosis (diagnosis, clinic, treatment). SPb.: Levsha, 2003; 120 (in Russ.).

Сведения об авторах: Бржеский Владимир Всеволодович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии; Попов Владимир Юрьевич — ассистент кафедры офтальмологии. ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. **Контактная информация:** Бржеский Владимир Всеволодович, e-mail: vvbrzh@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 21.10.2018.

About the authors: Vladimir V. Brzheskiy — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Ophthalmology, MD, Senior Doctorate in Medical Sciences; Vladimir Yu. Popov — Assistant of the Department of Ophthalmology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation. **Contact information:** Vladimir V. Brzheskiy, e-mail: vvbrzh@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 21.10.2018.