

УДК 617.7

Новый взгляд на отложения на контактных линзах

Аннотация

Насколько важными с клинической точки зрения являются отложения на контактных линзах и могут ли они быть полезными? Анна Салли (Anna Sulley) рассказывает о результатах нового исследования, представленных на специальной сессии Клинической конференции Британской ассоциации по контактному линзам (BCLA) в 2015 году.

Ключевые слова: белки, дискомфорт, контактные линзы, лизоцим, липиды, отложения, слезная пленка



А. Салли,

оптометрист и первый помощник директора по глобальным стратегическим медицинским вопросам в странах Европы, Ближнего Востока и Африки компании Johnson & Johnson Vision Care (Лондон, Великобритания)

Перевод: Т. А. Полунина

Статья опубликована в журнале Optician (02.10.2015). Перевод печатается с разрешения редакции

Введение

Можно было ожидать, что появление первых однодневных контактных линз в 1995 году положило конец проблеме образования отложений на контактных линзах. Перед этим внедрение режима частой замены устранило необходимость интенсивной очистки линз или регулярного удаления белковых отложений. Казалось, что механической очистки пальцами рук и ополаскивания линз плановой замены и их своевременной замены достаточно, чтобы контролировать образование отложений.

Прошло 20 лет, мы стали лучше понимать взаимодействие между отложениями на линзах и глазом, а также различия между современными материалами с точки зрения образования на них отложений, и интерес к этому вопросу возобновился. Британская ассоциация по контактному линзам (British Contact Lens Association, BCLA) включила в 2015 году образовательную сессию в программу своей клинической конференции с целью представить выводы

исследования, которое бросает вызов нашему отношению к отложениям.

Открывая сессию, профессор Манчестерского университета Ф. Морган (Ph. Morgan) сказал, что отложения, образующиеся на контактных линзах, имеют множество форм – от дискретных, шишечек до пленок (рис. 1). Две основные категории составляют белковые и липидные отложения. Белки в избытке присутствуют в слезной пленке и фактически являются нитями аминокислот, которые могут взаимодействовать с другими нитями аминокислот и создавать сложные трехмерные формы (рис. 2). Изучение этих форм помогло понять, что происходит с клинической точки зрения.

Важно, что форма и структура белков могут меняться как в слезной пленке, так и на поверхности контактной линзы, и в процессе этого изменения белки переходят из нативного и/или активного состояния в денатурированную и/или неактивную форму. В процессе денатурации белка меняется его способность выполнять природные функции.

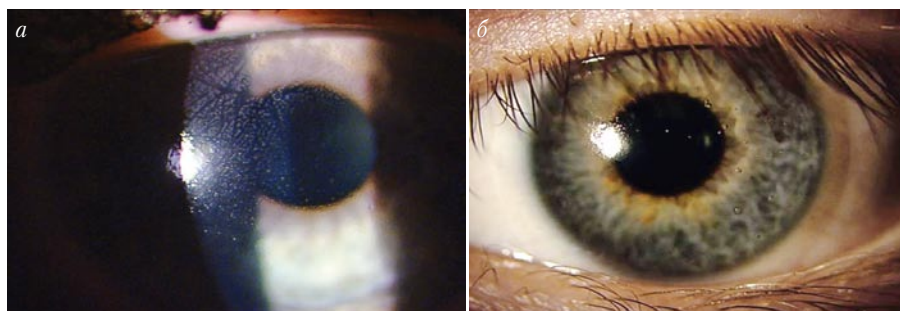


Рис. 1. Внешний вид отложений, образующихся на мягких контактных линзах, варьирует от белковой пленки (а) до отдельных липидных отложений (б)

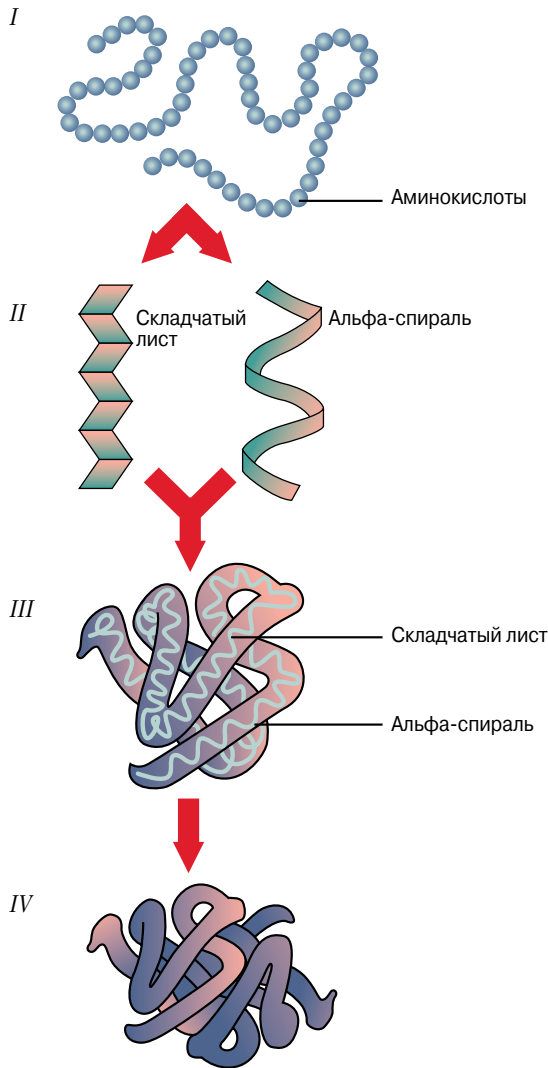


Рис. 2. Структурная организация белка:

I – первичная структура белка: это последовательность аминокислот; II – вторичная структура белка: возникает, когда последовательности аминокислот связываются водородными связями; III – третичная структура белка: возникает, когда имеется определенный эффект притяжения между альфа-спиралями и складчатыми листами; IV – четвертичная структура белка: это белок, состоящий из двух и более цепочек аминокислот

Наиболее изученным белком в составе слезной жидкости является лизоцим, который наряду с липокалином, лактоферрином и секреторным IgA в изобилии содержится в слезной пленке, и его концентрация составляет около 2 мг/мл. В слезной пленке было обнаружено множество других белков, но в меньших концентрациях (<0,1 мг/мл).

В ходе исследования было важно оценить то, какой эффект оказывает на белки контакт линзы со слезной пленкой. По словам Моргана, многие контактные линзы «полностью пропитывались белками» в течение нескольких минут ношения, но большинство белков были прозрачными и оказывались видимыми только после денатурации, в ходе которой менялась их структура, и они становились матовыми.

Лизоцим – антибактериальный белок, способный взаимодействовать со стенкой бактериальной клетки, подвергая ее гидролизу и убивая бактерии. Форма белка имеет важнейшее значение для того, чтобы это произошло. Лизоцим содержит

две последовательности аминокислот, расположение которых в его нативной форме идеально для такого взаимодействия. После денатурации белка эти аминокислоты меняли свое местоположение, и лизоцим терял способность убивать бактерии.

Различия материалов

Другим важным фактором было то, что различные материалы притягивают разное количество белков. Материалы IV группы (со средним/высоким влагосодержанием, ионные), такие как этафилкон А (Johnson & Johnson Vision Care), притягивают относительно большое количество белков, однако с клинической точки зрения более важен характер отложений.

При использовании материала этафилкон А большая часть белков (>90%), отложившихся на поверхности и внутри линзы Acuvue 2 (Johnson & Johnson Vision Care), была в нативной форме. В случае других материалов, таких как лотрафилкон Б (Air Optix Aqua, Alcon), несмотря на отложение меньшего количества белков, лишь малая их часть сохраняла свою активность (<10%).

Спектр активности лизоцима был на удивление широким, и, как заявил Морган, между материалами есть различия, которые могут быть клинически значимыми.

Говоря о липидных отложениях (называемых гелевыми шишечками, когда они возникают в виде отдельных отложений, а не в виде липидной пленки), профессор отметил, что в слезной пленке присутствовали сотни или даже тысячи различных белков, при этом типов липидов было гораздо меньше. Они включали в себя стероиды, такие как холестерин, насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, глицериды и полярные липиды. Он добавил, что липиды также могли менять свою функцию, однако вследствие окисления или распада, а не денатурации.

Разные материалы по-разному взаимодействовали с липидами. Этафилкон А демонстрировал очень низкий уровень образования липидных отложений (холестерин, олеиновая кислота и метиловый эфир олеиновой кислоты) по сравнению с некоторыми силикон-гидрогелевыми материалами, а также с определенными гидрогелевыми материалами II группы (со средним/высоким влагосодержанием, неионные).

Изменение отношения

Были предприняты попытки классифицировать и описать клинические проявления отложений на контактных линзах, включая шкалу Радко (Rudko), представленную в 1970-х годах.

В книге «Essential Contact Lens Practice» Вейс (Veys), Мейлер (Meyler) и Девис (Davies) опубликовали систему оценки степени выраженности отложений (I–IV), типа (кристаллические, гранулированные, пленкообразные, бляшкообразные)

и площади покрытия (в процентном соотношении) отложений на поверхности линз.

Однако можно ли верить тому, что мы видим в свете щелевой лампы, учитывая то, что видимые уровни белков могут не совпадать с измеренными уровнями? Имелись клинические данные о том, что высокие уровни видимых отложений уменьшали низкоконтрастную остроту зрения, однако данных, подтверждающих зависимость между увеличением уровня отложений и уменьшением комфортности, было недостаточно.

Группа Моргана недавно провела исследование антимикробной эффективности слезной пленки, снимаемой с контактных линз, и способности растворов предотвращать денатурацию белков. Исследователи установили, что белки, выделенные из слезной пленки, создавали «чрезвычайно мощный биоцидный эффект» применительно к *Pseudomonas aeruginosa* с показателем гибели бактерий до 6–7 лог. ед.

Дезинфицирующие растворы для контактных линз должны были обеспечивать уменьшение бактериальной обсемененности на 3 лог. ед. за ночь. «Благодаря белкам природного происхождения, содержащимся в контактных линзах, нам удастся обеспечить такой и даже более высокий уровень антимикробной активности для многих наших пациентов. Это очень важно, – заявил Морган, – и это позволяет предположить, что, возможно, высокие уровни активных белков слезной пленки могут оказывать положительное воздействие».

Исследование с использованием метода дифференциальной сканирующей калориметрии показало, что одному многофункциональному раствору (система двойной дезинфекции, содержащая полиаминопропилбигуанид и поликватерниум) удалось сохранить или даже вернуть денатурированные белки слезной пленки в их естественную форму, оказывая тем самым антимикробное действие. «Возможно, пора изменить отношение к образованию отложений на контактных линзах», – подытожил проф. Ф. Морган.

Факторы, оказывающие воздействие на отложения

Доктор Л. Саббараман (L. Subbaraman) из Университета Уотерлу (Канада) изучил факторы, влияющие на образование отложений на поверхности контактных линз. По его словам, характеристики материалов играли огромную роль (рис. 3). Материалы с более высоким влагосодержанием притягивали большее количество белков, так же как ионные материалы, а крупнопористые материалы обеспечивали большее их проникновение в материал линзы.

Обработка поверхности силикон-гидрогелевых материалов уменьшала образование как липидных, так и белковых отложений по сравнению с материалами без такой обработки, однако эти различия, по-видимому, не оказывали суще-

ственного воздействия на клинические параметры. Размер и заряд самих отложений – еще один важный фактор; белки меньшего размера быстрее откладывались на поверхности линз и легче проникали в ее материал.

Лизоцим – основной белок, накапливающийся на контактных линзах; он составляет до 40% от общего содержания белков в слезной пленке. У лизоцима маленький размер молекулы и положительный заряд, поэтому он легко накапливается на отрицательно заряженном материале с высоким влагосодержанием.

Доказано, что на комфортность ношения контактных линз влияет качество лизоцима (денатурированная или нативная форма), а не его общее количество. Уменьшение содержания активного лизоцима сопровождалось уменьшением уровня комфорта.

На денатурацию белка влияет целый ряд факторов. Срок использования линзы, внешние факторы, растворы для ухода за линзами или контакт с определенными материалами линз – все это может вызывать потерю лизоцимом своего активного состояния и в конечном итоге привести к дискомфорту. Денатурированный белок также может выступать в качестве антигена и триггера иммунологического ответа в папиллярной конъюнктиве, вызывая развитие папиллярного конъюнктивита, вызванного ношением контактных линз.

Большинство исследований, проведенных на сегодняшний день, изучали количество белковых отложений, образующихся на контактных линзах. Методы, разработанные и усовершенствованные в Университете Уотерлу, помогли расширить наше понимание природы отложений, выведя его за рамки количества и включив в него четыре важных параметра: избирательность, скорость, место и качество (рис. 4).

Недавно проводилось изучение того, какое влияние эти факторы оказывают на гомеостаз ро-



Рис. 3. Липидные и белковые отложения на различных материалах контактных линз
Источник: Mann A., Tighe B. Contact lens interactions with the tear film // Experimental Eye Research. 2013. Vol. 117. P. 88–98

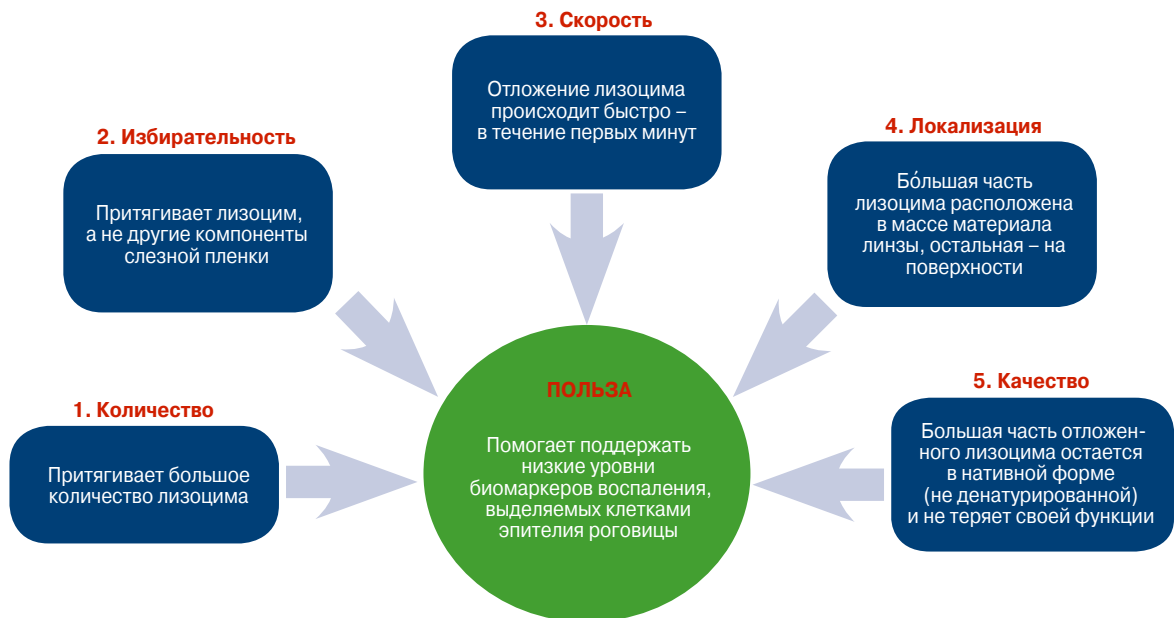


Рис. 4. Отложение лизоцима и материал этафилкон А

говицы и, в частности, на воспаление. С этой целью самые современные методы с применением электрохемилюминесценции (Meso Scale Discovery) впервые использовались для демонстрации *in vitro* прямой связи между денатурированным лизоцимом и воспалительным ответом с помощью модели эпителия роговицы.

Было установлено, что гидрогели IV группы *in vitro* притягивали очень большое количество лизоцима (>200 мг на линзу после 16 ч выдержки в термостате) по сравнению с другими материалами (<20 мг на линзу). Этафилкон А притягивал >500 мг на линзу. Эти материалы избирательно притягивали лизоцим, а не другие компоненты слезы (>90% от общего содержания белков), в отличие от прочих материалов (40–60%).

Образование отложений было быстрым, при этом отложение измеримого количества лизоцима происходило в течение первой минуты инкубации. Практически весь лизоцим при использовании этафилкона А находился в активном состоянии и был равномерно распределен в массе материала и на его поверхности, а не только на поверхности. Лизоцим, присутствующий на поверхности этафилкона А, чаще оставался активным, чем при использовании других материалов.

В целях изучения клинических преимуществ этих свойств на модели *in vitro* группа ученых провела первое в мире исследование, чтобы определить влияние денатурированного лизоцима на клетки эпителия роговицы человека. Они установили, что, в отличие от активного лизоцима, его денатурированная форма уменьшала метаболическую активность клеток эпителия, а также могла менять функцию клеток, хотя и не являлась токсической и не вызывала гибели клеток. Денатурированный лизоцим выступал в качестве триггера высвобождения из этих клеток биомаркеров воспаления, известных как цитокины. «О важности состояния белковых отложений было извест-

но давно, однако впервые удалось продемонстрировать воздействие денатурированного лизоцима на клетки роговицы», – заявил Саббараман.

Положительное воздействие

Говоря о липидах, д-р Л. Саббараман обратил внимание на то, что традиционно считалось, что липидные отложения играют отрицательную роль в ношении контактных линз, так как они увеличивают риск адгезии бактерий, инициируя потенциальный иммунологический ответ, а также меняют поверхностные свойства линз, ухудшая комфорт ношения. Однако Международная рабочая группа по изучению дискомфорта, возникающего при ношении контактных линз, Общества изучения слезной пленки и поверхности глаза (TFOS) установила, что на сегодняшний день было проведено всего три исследования связи между комфортом пользователя линз и липидными отложениями и была показана лишь слабая связь между отложением холестерина и комфортом.

Группа исследователей из Университета Уотерлу изучала отложение липидов через 14 дней ношения линз Acuvue Oasys у пользователей с симптомами и без симптомов и обнаружила существенно более высокие уровни липидных отложений – холестерина, эфира холестерина и триолеина – в группе пациентов, не имеющих симптомов. Необходимо продолжить исследование, однако полученные данные свидетельствуют о том, что избирательная адсорбция определенных липидов может улучшить комфорт пользователей контактных линз.

Также появились новые данные об антибактериальном эффекте отложений, образующихся на контактных линзах. Исторически сложилось мнение, что все отложения усиливают адгезию бактерий к поверхности контактных линз. Однако было доказано, что отложения лактоферрина на по-

верхности контактных линз эффективно уменьшают жизнеспособность присутствующей на ней *Pseudomonas aeruginosa*.

Исследование, проведенное специалистами Университета Уотерлу в сотрудничестве с исследователями из Университета Нового Южного Уэльса в Австралии, установило, что в присутствии отложений лактоферрина увеличивалась общая бактериальная обсемененность, но уменьшалась жизнеспособность бактерий. Было доказано, что холестерин обладает антибактериальным эффектом в растворе, однако до сих пор неизвестно, создает ли он аналогичный эффект на поверхности контактных линз.

Подытоживая, Саббараман заметил, что «не все отложения были плохими» и что отложения определенных компонентов слезной жидкости могут оказывать положительное воздействие.

Клинические рекомендации

Так какое это имеет значение для клинической практики специалистов? Чтобы найти ответ на этот вопрос, проф. Л. Джонс (L. Jones) из Университета Уотерлу изучил клиническое значение и стратегии ведения случаев образования отложений на контактных линзах.

Что касается остроты зрения, то при использовании традиционных линз она снижалась из-за образования отложений. Эта проблема была решена благодаря применению современных линз частой плановой замены, так как при их использовании уровень отложений не достигает величины, при которой оказывается негативное влияние на остроту зрения. Плохая смачиваемость (рис. 5) может влиять на качество зрения у некоторых пациентов, особенно ближе к концу срока ношения и в конце дня, однако для большинства пациентов это не является проблемой.

До тех пор пока белки оставались активными, развитие папиллярного конъюнктивита на фоне ношения контактных линз (см. рис. 5, в) было маловероятным. Однако при денатурации белков возникала вероятность развития воспалительного ответа внутри клеток век и внутри слезной пленки. Имелась тесная зависимость между денатурированным лизоцимом и дискомфортом.

Недавно проведенные клинические исследования указывают на потенциальную роль отложений в развитии инфильтратов роговицы (рис. 5, б). В многочисленных исследованиях силикон-гидрогелевые линзы плановой замены последовательно демонстрируют в 2 раза более высокую частоту развития инфильтратов, чем гидрогелевые линзы, а однодневные линзы демонстрируют защитный эффект, в отличие от линз плановой замены. Считается, что ежедневная замена линз ведет к очень низкой частоте развития осложнений, особенно при использовании линз из материалов IV группы. Это поднимает вопрос о возможной связи повышенного риска разви-

тия инфильтратов при использовании силикон-гидрогелевых материалов с отложением на линзы определенных компонентов слезной пленки или с другими факторами внутри слезной пленки у определенных пользователей. По словам Джонса, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Важно качество, а не количество

Джонс также рассказал о трех вариантах клинического ведения случаев образования отложений: выбор материала, частота замены и режим ухода.

Характер отложений при использовании гидрогелей и силикон-гидрогелей был совершенно разным. Гидрогели притягивали больше белковых отложений, однако белок в большинстве случаев оставался активным. На гидрогелях IV группы было обнаружено больше всего белковых отложений и при этом отмечена наименьшая доля денатурированного белка и очень низкие уровни липидных отложений. Силикон-гидрогелевые материалы притягивали больше липидных отложений, чем гидрогели, и существенно меньше белков, большая часть которых была в денатурированной форме, в особенности на 3–4-й неделе цикла ношения.

Материалы, которые бы избирательно притягивали «хорошие» липиды, могли бы решить эту проблему для части пациентов. Исследования *in vitro* показали очень низкий уровень отложения холестерина при использовании линз из этафилкона А. При этом уровень отложений на силикон-гидрогелевых линзах был существенно более высоким, особенно у пациентов, склонных к высокой концентрации холестерина в слезной жидкости, например при дисфункции мейбомиевых желез.

Введение в режим ухода за линзами этапа механической очистки и ополаскивания может значительно уменьшить количество видимых белковых отложений, однако само по себе механическое трение линз практически не удаляет липиды.

Заключение

Резюмируем. Тактики ведения пациентов в арсенале специалистов включали в себя замену силикон-гидрогелевого материала на гидрогелевый или нейтрального гидрогеля на материалы IV группы, которые демонстрировали образование отложе-



Рис. 5. Потенциальные клинические последствия образования отложений на поверхности контактных линз включают в себя снижение остроты зрения из-за плохой смачиваемости (а), инфильтраты роговицы (б) и папиллярный конъюнктивит, вызванный ношением контактных линз (в)

ний потенциально полезных белков. Также рекомендовалось сокращение длительности ношения, а в конечном итоге переход на однодневные линзы, включение в режим ухода этапа механической очистки и ополаскивания линз плановой замены и использование растворов, содержащих поверхностно-активные вещества.

«Возможно, мы заблуждались насчет отложений, – сказал Джонс. – Все компоненты слезной пленки имеют значение. Необходимо вести поиск материалов и растворов, которые бы избирательно притягивали нужные нам компоненты и отталкивали нежелательные».

Getting comfortable with deposits

How clinically relevant are lens deposits and can they be properly beneficial? Anna Sulley on new research findings reported at a special session at the 2015 BCLA Clinical Conference.

Keywords: contact lenses, deposits, discomfort, lipids, lysozym, proteins, tear film

Анна Салли (Anna Sulley),
оптометрист и первый помощник директора по глобальным стратегическим медицинским вопросам в странах Европы, Ближнего Востока и Африки компании Johnson & Johnson Vision Care (Лондон, Великобритания)

uk.linkedin.com/pub/anna-sulley/9b/a48/794

