

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.3.034>



Ситник Г.В.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

Хроническое воспаление глазной поверхности при болезни сухого глаза: современные подходы к лечению

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 23.08.2024

Принята: 09.09.2024

Контакты: sitnik_halina@mail.ru

Резюме

В статье представлен аналитический обзор литературы о проблеме диагностики и лечения болезни сухого глаза и ассоциированного с ней кератита (БСГ). Ключевым звеном патогенеза данного заболевания является хроническое воспаление глазной поверхности. Местное применение глазных капель, содержащих циклоспорин А, позволяет значительно улучшить результаты лечения этой тяжелой патологии и снизить риск осложнений.

Ключевые слова: болезнь сухого глаза, циклоспорин, кератит

Sitnik H.

Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Chronic Inflammation of the Ocular Surface in Dry Eye Disease: Modern Approaches of Therapy

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 23.08.2024

Accepted: 09.09.2024

Contacts: sitnik_halina@mail.ru

Abstract

The analytical review of the literature on the problem of diagnosis and treatment of dry eye disease and associated keratitis (DED) is presented in the article. The key point of the pathogenesis of this disease is a chronic inflammation of the ocular surface. Local use of the cyclosporine A eye drops can significantly improve the results of treatment of this severe pathology and reduce the risk of complications.

Keywords: dry eye disease, cyclosporine, keratitis

Болезнь сухого глаза (БСГ) является многофакторным заболеванием, при котором нарушается стабильность слезной пленки и гомеостаз глазной поверхности, что приводит к значимому дискомфорту и зрительным нарушениям. Возникающее при этом воспаление является ключевым аспектом данной патологии [1].

Проблема, этиологические факторы и патогенез

Распространенность БСГ значительно варьирует в зависимости от климата, этнической принадлежности, пола и возраста и составляет 5–30% среди людей после 50 лет. В США у 7,8% женщин (3,23 млн) и 4,6% мужчин (1,6 млн) старше 50 лет является БСГ. В европейских странах частота диагностики симптомов сухого глаза у взрослых составляет 18,3–39,2% [1, 2].

Особенности режима зрительной нагрузки современного человека, а именно многократное увеличение ее продолжительности и интенсивности, являются значимыми факторами риска развития синдрома сухого глаза даже у пациентов детского и юношеского возраста [3]. Результаты исследований в Китае и Японии показали, что частота выявления синдрома сухого глаза у студентов университетов составляет 21–24%, что значительно выше, чем предполагалось ранее и чем в среднем среди взрослого населения [2, 3].

Выявлены существенные различия в предрасположенности к БСГ в зависимости от пола. Доказано, что женский пол, возраст старше 30 лет и работа с мониторами более 8 часов в день являются достоверными факторами риска развития БСГ [1].

Установлено, что увеличение частоты БСГ наблюдается среди женщин после достижения менопаузы, но применение гормонозаместительной терапии позволяет значительно улучшить состояние [4].

Наличие системной патологии, такой как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), болезнь Шегрена, приводят к БСГ в 28–50%, причем риск развития тяжелых осложнений у таких пациентов значительно выше [5–9].

Концепция патофизиологии воспаления при БСГ заключается в возникновении порочного круга, который включает различные механизмы повреждения глазной поверхности [10, 11]. Транзиторное состояние сухости глазной поверхности – синдром сухого глаза – может возникать вследствие периода высокой зрительной нагрузки, гормонального дисбаланса, косметических процедур, после перенесенного вирусного конъюнктивита или ОРЗ, которые могут повлечь за собой временные изменения гомеостаза глазной поверхности и микрофлоры конъюнктивальной полости [10–12].

Хроническое воспаление глазной поверхности – неотъемлемое и ключевое звено БСГ – возникает вследствие длительного неблагоприятного воздействия факторов окружающей среды на орган зрения, при наличии аллергии, после перенесенного любого хирургического вмешательства (рефракционные операции, хирургия птеригиума, катаракты и др.), при отсутствии адекватного и своевременного лечения другой сопутствующей патологии переднего отрезка глаза и век (дисфункции мейбомиевых желез (ДМЖ), острых мейбомитов, халязионов и др.), при наличии заболеваний кожи (розацеа, псориаз и др.) или системной патологии и др. [7, 8, 11–15].

Важными факторами риска прогрессирования БСГ являются также нейропатия роговичных нервов, первичный синдром Шегрена, РА, СКВ и многие другие (например, сахарный диабет, другие аутоиммунные заболевания, рубцовый конъюнктивит) [8–15].



Патофизиологические механизмы возникновения БСГ Pathophysiological mechanisms of dry eye disease

Повреждающие факторы приводят к потере гомеостаза слезной пленки. Возникает гиперосмолярность слезы, которая может быть вызвана как повышенным испарением, так и снижением слезопродукции (БСГ с дефицитом слезной жидкости). Гиперосмолярность слезы обуславливает непосредственное повреждение эпителия глазной поверхности и возникновение воспаления. В основе хронического воспаления глазной поверхности лежит каскад аутоиммунных реакций, которые образуют самоподдерживающийся порочный круг [10–13]. В большинстве случаев наблюдается сочетание нескольких механизмов, которые запускают и поддерживают этот процесс (см. рисунок).

Повреждение глазной поверхности приводит к образованию провоспалительных цитокинов, активации и созреванию антигенпрезентирующих клеток, индукции эффекторных Т-клеток и их миграции к глазной поверхности, новому выбросу провоспалительных цитокинов, хемокинов, металлопротеиназ (ММП), факторов роста и инфильтрации патогенными иммунными клетками, которая приводит к дальнейшему повреждению глазной поверхности [10, 11, 14].

Понимание этиологических факторов и механизмов, способствующих развитию этого заболевания, имеет ключевое значение для разработки эффективных стратегий лечения и профилактики.

Диагностика хронического воспаления при БСГ и оценка степени тяжести.

Косвенными признаками, позволяющими предположить наличие хронического воспаления глазной поверхности при БСГ, являются следующие:

- наличие жалоб на сухость и дискомфорт в глазах более 1 года;
- длительная гиперемия конъюнктивы, не связанная с наличием инфекции (отрицательные посевы на флору, ПЦР-тесты);

- наличие аллергических или аутоиммунных заболеваний как местного, так и системного характера;
- высокая фоточувствительность;
- плохая переносимость зрительной нагрузки;
- длительное местное или системное использование любых лекарственных средств;
- положительный эффект от коротких курсов инстилляций дексаметазона, короткое облегчение симптомов от увлажняющих капель [7–19].

Согласно рекомендациям Консенсуса европейских офтальмологов, в котором автор статьи принимала участие, определены оптимальные диагностические критерии для установления степени тяжести БСГ, которые включают: субъективную тяжесть симптомов по результатам опроса или определения индекса OSDI, нарушение качества зрения, окрашивание роговицы и конъюнктивы витальными красителями, низкую слезопroduкцию (результаты теста Ширмера), короткое время разрыва слезной пленки (ВРСП), а также наличие патологии мейбомиевых желез [13].

Окрашивание роговицы и конъюнктивы витальными красителями, а также тест Ширмера могут помочь дифференцировать тяжелый кератит, связанный с БСГ, от других форм кератита, хотя сами по себе эти признаки не могут исключить другую этиологию (например, инфекцию) [13, 18, 19].

При наличии инфильтратов, изъязвлений роговицы, отека стромы, внутриглазного воспаления и/или сниженной чувствительности роговицы следует заподозрить инфекционный кератит. Обязательным пунктом дифференциальной диагностики в таких случаях будет проведение бактериологического исследования: посев на флору и чувствительность к антибиотикам, выполнение ПЦР на возможные патогены, проведение ИФА крови для диагностики герпесвирусной инфекции (количественное определение уровня Ig M и Ig G к ВПГ 1-го и 2-го типов, ЦМВ, вирусу varicella zoster) [7, 8, 13].

Лечение

В настоящее время при лечении БСГ экспертами используется поэтапный алгоритм, который разработан в рамках отчета TFOS DEWS II [21].

Алгоритм учитывает этиологию и тяжесть заболевания, переходя от общих мероприятий, направленных на изменение микроклимата в рабочем и жилом помещении, использование увлажняющих средств, БАДов, изменение режима зрительной нагрузки, лечение сопутствующей местной и системной патологии, к расширенному и специфическому лечению, направленному на ключевое звено БСГ – хроническое воспаление глазной поверхности (см. таблицу). При переходе к каждому следующему уровню в лечебной схеме продолжают использоваться рекомендации предыдущих уровней.

Таким образом, мероприятия первого уровня (см. таблицу) являются базой, которая обязательна для каждого пациента вне зависимости от степени тяжести БСГ [21]. Слезозаменители на основе смягчающих веществ, а также препараты, содержащие 0,5%-ную кармеллозу натрия или комбинацию гиалуроновой кислоты и трегалозы, дополнительно способствуют снижению степени выраженности воспаления. Кратность инстилляций увлажняющих средств всегда определяется индивидуально [22, 23].

Поэтапный алгоритм лечения БСГ (адаптировано в соответствии с рекомендациями TFOS DEWS II, 2017)

Step-by-step algorithm for treating dry eye disease (adapted from TFOS DEWS II recommendations, 2017)

Уровень 1	Уровень 2	Уровень 3	Уровень 4
- Обучение пациента и изменение окружающей среды и диеты. - Исключение местных и системных препаратов, которые могут способствовать БСГ. - Применение препаратов искусственной слезы, гелей/мазей. - Лечение патологии век	- Противовоспалительные средства. - Тетрациклины (при мейбомите, розацеа). - Окклюдеры слезных точек. - Стимуляторы секреции. - Очки с увлажняющей камерой	- Аутологичная сыворотка (различные модификации). - Контактные линзы в лечебном режиме. - Постоянная окклюзия слезных точек	- Системные противовоспалительные средства. - Хирургическое лечение, направленное на улучшение состояния век и глазной поверхности (пластика век, тарзорафия, трансплантация амниотической мембраны, аутослизистой ротовой полости, слюнной железы и др.)

Противовоспалительное лечение назначается в том случае, когда вышеперечисленные меры не дают достаточного результата [21, 24]. Применение коротких курсов глюкокортикостероидов (ГКС) дает быстрый и выраженный противовоспалительный эффект, значительное снижение степени глазного дискомфорта. Однако было доказано, что местные ГКС вызывают значимые побочные эффекты, связанные с их проникновением в переднюю камеру глаза. В связи с этим ГКС желательно использовать только в течение ограниченного периода времени из-за потенциальных осложнений, таких как офтальмогипертензия, развитие осложненной катаракты и оппортунистических инфекций [13, 25].

Установлено, что фторметолон, лотепреднол и гидрокортизон могут использоваться несколько более длительный промежуток времени по сравнению с дексаметазоном или преднизолоном, поскольку они имеют меньшую вероятность осложнений. Однако эти препараты и менее эффективны [13, 25].

Таким образом, местные ГКС рекомендуется назначать как противовоспалительное лечение первой линии на период 10–30 дней, при строгом контроле клинического эффекта врачом-офтальмологом и постепенном снижении кратности закапывания при его достижении. Необходимо информировать пациента о риске развития осложнений, а также синдрома отмены при несоблюдении рекомендаций по режиму лечения или при самостоятельном бесконтрольном применении [8, 13, 21].

Следующим важным звеном лечения является назначение противоаллергических средств, исходя из особенностей патогенеза БСГ. Как правило, курс лечения составляет 2–3 недели.

В отличие от ГКС местное применение циклоспорина А можно безопасно проводить в течение длительного периода времени [9, 13, 21]. Решение о назначении глазных капель циклоспорина А для лечения хронического воспаления при БСГ должно основываться на анализе анамнеза и жалоб, тяжести окрашивания роговицы и конъюнктивы, наличии системного заболевания, связанного с иммунной системой, при недостаточно длительном эффекте от мероприятий первого уровня (см. таблицу), а также после проведения вводного курса лечения с применением ГКС, противоаллергических препаратов и увлажняющих средств. При этом быстрый ответ на терапию ГКС является хорошим прогностическим признаком.

При принятии решения о назначении глазных капель с циклоспорином А у пациентов с системными факторами риска, такими как ревматоидный артрит, болезнь Шегрена, глазные проявления болезни «трансплантат против хозяина», офтальмологические последствия синдрома Лайела, розацеа, псориаз, атопический дерматит, болезнь Бехчета, необходимо учитывать высокий риск быстрого развития тяжелого кератита при отсутствии адекватного лечения [5–8, 13, 21]. В связи с этим даже при незначительном окрашивании роговицы и конъюнктивы, но при выраженном глазном дискомфорте, неэффективности базисного лечения показан курс местного циклоспорина А.

При назначении капель циклоспорина А требуется проведение беседы с пациентом и разъяснение особенностей эффекта от препарата: первые результаты лечения становятся субъективно заметны не ранее чем через 1–3 месяца от старта лечения и в значительной степени зависят от исходной тяжести состояния. Крайне важно продолжить инстилляцию увлажняющих препаратов, назначение циклоспорина А не может являться основанием для их прекращения [7, 9, 13, 21].

Дополнительно необходимо разъяснять, что капли циклоспорина А могут вызывать жжение непосредственно после закапывания, которое наиболее ощутимо в течение первых 10–14 дней лечения. Это обстоятельство не требует отмены препарата, для облегчения состояния рекомендуется закапывать за 10–15 минут до циклоспорина А увлажняющие препараты.

Лечение циклоспорином А можно начинать одновременно с применением ГКС или через 7–10 дней от старта курса ГКС. В таком случае их выраженный противовоспалительный эффект позволит более мягко пройти начальный этап [7, 8, 13, 21].

Кратность использования капель с ГКС показано снижать в соответствии с изменениями признаков и симптомов воспаления. Как правило, оптимальным является постепенное уменьшение количества закапываний ГКС, начиная с 3–4 раз в сутки и снижая на 1 каплю каждые 7–14 дней.

Режим обследований пациентов в течение 3 месяцев после начала лечения глазными каплями циклоспорина А – через 1 месяц, а затем каждые 3 месяца последующего периода лечения. Однако при тяжелом кератите, ассоциированном с БСГ, требуются осмотры пациента не реже чем через 7–10 дней для коррекции лечения в соответствии с динамикой изменений состояния глаз [7, 8].

Оценка эффективности лечения. Согласно результатам исследований, клинические признаки улучшения состояния глазной поверхности на фоне инстилляций циклоспорина А становятся очевидными через 6–8 недель лечения. Но положительная динамика регистрируется уже к концу первого месяца лечения: уменьшается выраженность глазного дискомфорта, степень гиперемии конъюнктивы и слезоточивость [7–9, 13].

При тяжелых проявлениях БСГ большинство пациентов получают вводный курс дексаметазона, эффект которого наступает быстро, что позволяет облегчить состояние и получить улучшение быстрее. При наличии системной патологии может потребоваться более длительный курс капель дексаметазона – до 8 недель, однако необходимо учитывать риск осложнений и сокращать кратность инстилляций при получении клинического результата.

Абсолютным противопоказанием для продолжения местного лечения циклоспорином А является аллергия или плохая переносимость, а также возникновение



инфекции, вирусной, бактериальной или грибковой. Хирургическое вмешательство не является основанием для прерывания лечения циклоспорином.

Длительность курса циклоспорина А определяется индивидуально в зависимости от ответа на лечение и срока, который требуется для достижения стойкого клинического результата. Необходимо принимать во внимание, что от момента значительного улучшения и стабилизации состояния глазной поверхности до отмены препарата, как правило, проходит не менее 3–6 месяцев [7, 8, 13, 21].

Большинство экспертов по лечению БСГ сходятся во мнении, что длительное, 12 и более месяцев, непрерывное применение циклоспорина А обосновано у пациентов с системной патологией, так как позволяет влиять на местные факторы риска и исходный механизм, который приводит к развитию БСГ, – аутоиммунный [9, 13, 21].

В исследовании SANSIKA было доказано, что несмотря на риск рецидива у некоторых пациентов, у большинства из них (61%) не было зарегистрировано рецидива симптомов после проведения курса лечения циклоспорином А в течение 24-месячного последующего наблюдения [9].

Основными критериями эффективности лечения являются: снижение степени выраженности глазного дискомфорта, улучшение качества зрения, стабилизация и/или улучшение ВРСР, отсутствие окрашивания роговицы и конъюнктивы, снижение или отсутствие гиперемии конъюнктивы. Эти признаки следует регистрировать в медицинской карте пациента на каждом осмотре для оценки стабильности достигнутого результата и принятия решения о длительности лечения циклоспорином. Минимальным сроком местного лечения циклоспорином у пациентов без системной патологии считается 3 месяца.

При оценке эффективности лечения необходимо учитывать вероятность несоблюдения режима лечения пациентом, а именно – пропуск закапываний или использование препарата из одноразового тюбика в течение нескольких дней. В таких случаях невозможно прогнозировать эффективность лечения, есть риск возникновения осложнений, о чем в обязательном порядке следует информировать пациента.

Обучение пациента до старта лечения, четкое понимание хронического характера болезни позволит не только улучшить комплаентность, но и получить лучший результат в более короткие сроки.

БСГ и ассоциированный с ней кератит не только представляют собой причину тяжелого глазного дискомфорта, который значительно ухудшает качество зрения, работоспособность и качество жизни в целом, но и могут привести к осложнениям, которые непосредственно угрожают потерей зрения и глаза, – развитию язвы и перфорации роговицы, рубцов и метаплазии конъюнктивы. Своевременная диагностика, проведение разъяснительной работы с пациентами и назначение адекватного ситуации лечения позволяют добиться выздоровления или значительного улучшения и стабилизации состояния.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stapleton F., Alves M., Bunya V.Y., et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):334–365. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.003
2. Uchino M., Yokoi N., Uchino Y., et al. Prevalence of dry eye disease and its risk factors in visual display terminal users: the Osaka study. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(4):759–766. doi: 10.1016/j.ajo.2013.05.040
3. Kim J.S., Wang M.T.M., Craig J.P. Exploring the Asian ethnic predisposition to dry eye disease in a pediatric population. *Ocul Surf.* 2019;17(1):70–77. doi: 10.1016/j.jtos.2018.09.003

4. Jin X., Lin Z., Liu Y., Lin L., Zhu B. Hormone replacement therapy benefits meibomian gland dysfunction in perimenopausal women. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(31):e4268. doi: 10.1097/MD.00000000000004268
5. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bergstra S.A., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3–18. doi: 10.1136/ard-2022-223356
6. Nasonov E., Olyunin Yu., Lila A. Rheumatoid arthritis: problems of remission and resistance to therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(3):263–271.
7. Sitnik H., Lebedeva P., Chekina A., Dravica L., Il'ina S., Korol'kova N. Efficacy of 0.1% Cyclosporine A Cationic Emulsion (Ikervis) in the Treatment of Chronic Inflammation of the Ocular Surface in Dry Eye Disease (Project SACURA). *Oftalmologiya. Vostochnaya Evropa*. 2021;11(3):402–415. (in Russian)
8. Sitnik H., Tkachik A. Results of Topical Use of Cyclosporine A Cationic Emulsion 0.1% in Patients with Chronic Inflammation of the Ocular Surface and Rheumatic Diseases. *Oftalmologiya. Vostochnaya Evropa*. 2024;14(2):239–249. (in Russian)
9. Labetoulle M., Leonardi A., Amrane M., et al. Persistence of Efficacy of 0.1% Cyclosporin A Cationic Emulsion in Subjects with Severe Keratitis Due to Dry Eye Disease: A Nonrandomized, Open-label Extension of the SANSIKA Study. *Clin Ther*. 2018;40(11):1894–1906. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.09.012
10. Bron A.J., de Paiva C.S., Chauhan S.K., et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf*. 2017;15:438–510. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.011
11. Baudouin C., Messmer E.M., Aragona P., et al. Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol*. 2016;100:300–306. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307415
12. Brzheshkij V. Modern possibilities of pathogenetically oriented therapy for dry eye syndrome. *Vestnik oftalmologii*. 2023;2:22–24. (in Russian)
13. Messmer E.M., Ahmad S., Benitez Del Castillo J.M., et al. Management of inflammation in dry eye disease: Recommendations from a European panel of experts. *Eur J Ophthalmol*. 2023;33(3):1294–1307. doi: 10.1177/11206721221141481
14. Villani E., Galimberti D., Del Papa N., Nucci P., Ratiglia R. Inflammation in dry eye associated with rheumatoid arthritis: cytokine and in vivo confocal microscopy study. *Innate Immun*. 2013;19(4):420–427. doi: 10.1177/1753425912471692
15. Viso E., Rodríguez-Ares M.T., Gude F. Prevalence of and associated factors for dry eye in a Spanish adult population (the Salnes Eye Study). *Ophthalmic Epidemiol*. 2009;16(1):15–21. doi: 10.1080/09286580802228509
16. Morthen M.K., Magno M.S., Utheim T.P., et al. The physical and mental burden of dry eye disease: a large populationbased study investigating the relationship with health-related quality of life and its determinants. *Ocul Surf*. 2021;21:107–117. doi: 10.1016/j.jtos.2021.05.006
17. Wolffsohn J.S., Arita R., Chalmers R., et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):539–574. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.001
18. Shigeyasu C., Yamada M., Yokoi N., et al. Characteristics and Utility of Fluorescein Breakup Patterns among Dry Eyes in Clinic-Based Settings. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(9):711. doi: 10.3390/diagnostics10090711
19. Yokoi N., Georgiev G.A., Kato H., et al. Classification of Fluorescein Breakup Patterns: A Novel Method of Differential Diagnosis for Dry Eye. *Am J Ophthalmol*. 2017;180:72–85. doi: 10.1016/j.ajo.2017.05.022
20. Baudouin C., Aragona P., Van Setten G., et al. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:1168–1176. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304619
21. Jones L., Downie L.E., Korb D., et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):575–628. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.006
22. Cagini C., Di Lascio G., Torroni G., et al. Dry eye and inflammation of the ocular surface after cataract surgery: effectiveness of a tear film substitute based on trehalose/hyaluronic acid vs hyaluronic acid to resolve signs and symptoms. *J Cataract Refract Surg*. 2021;47:1430–1435. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000652
23. Daull P., Amrane M., Ismail D., et al. Cationic emulsion based artificial tears as a mimic of functional healthy tear film for restoration of ocular surface homeostasis in dryeye disease. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2020;36:355–365. doi: 10.1089/jop.2020.0011
24. Pleyer U., Geerling G., Schrader S., et al. If artificial tears aren't enough. The importance of inflammatory processes in dry eye disease. Practical aspects of an anti-inflammatory therapy of dry eye disease. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2020;237:655–668. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1115-4756>
25. Cutolo C.A., Barabino S., Bonzano C., et al. The use of topical corticosteroids for treatment of dry eye syndrome. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27:266–275. doi: 10.1080/09273948.2017.1341988