

Н.Н. Аслямов¹, И.Р.Газизова², Р.М. Шафикова¹, А.Г. Ямлиханов¹
**ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ
СУХОГО КЕРАТОКОНЪЮНКТИВИТА**

¹ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №10», г. Уфа

²ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург

В статье приведены основные сведения о ключевой роли воспаления в патогенезе сухого кератоконъюнктивита и обзор отдельных групп препаратов противовоспалительной направленности, активно используемых в настоящее время для лечения больных с сухим кератоконъюнктивитом, и клинические результаты их применения.

Ключевые слова: сухой кератоконъюнктивит, воспаление, противовоспалительное лечение, глюкокортикостероиды, тетрациклины, аутологичная сыворотка, полиненасыщенные жирные кислоты, циклоспорин А.

N.N. Aslyamov, I.R. Gasisova, R.M. Shafikova, A.G. Yamlikhanov

ANTI-INFLAMMATORY TREATMENT OF KERATOCONJUNCTIVITIS SICCA

The article presents the main information about the key role of inflammation in the pathogenesis of keratoconjunctivitis sicca, and a review of selected groups of anti-inflammatory drugs with clinical results that are actively used at present for the treatment of patients with keratoconjunctivitis sicca.

Key words: keratoconjunctivitis sicca, inflammation, anti-inflammatory treatment, corticosteroids, tetracyclines, autologous serum, polyunsaturated fatty acid, cyclosporine A.

Сухой кератоконъюнктивит (СКК) является тяжелой хронической патологией глазной поверхности, сопровождающейся воспалением. Возрастающий интерес к проблеме СКК в последнее время обусловлен значительным ростом количества пациентов, тяжелым, порой агрессивным течением заболевания, приводящим к осложненным формам патологии, неэффективностью существующих методов лечения. Распространенность данного заболевания весьма вариабельна. Так, по данным разных исследователей, им страдают от 5,5% до 33,7% людей во всем мире с неуклонной тенденцией к его повышению [6,9,11]. Работы российских и зарубежных авторов наглядно демонстрируют прямую зависимость роста данной патологии от возраста и пола больного [1,9,11]. Клиническая многоликость заболевания вызывает определенные трудности у специалистов не только в диагностическом поиске, но и в выборе лечебной тактики. Многие годы базовой терапией СКК являлось симптоматическое лечение с использованием препаратов искусственной слезы, обтураторов слезных точек, которое не оказывает влияния на этиопатогенез. Однако для выбора эффективной терапии СКК любой этиологии важно понимание основных механизмов патофизиологии данного заболевания.

В основе патогенеза СКК лежат два ключевых механизма: гиперосмолярность слезы и нестабильность слезной пленки. Гиперосмолярность слезной жидкости, возникающая в результате повышенного испарения и/или пониженной слезопродукции, запускает

каскад воспалительных реакций в тканях поверхности глазного яблока, сопровождающийся высвобождением в слезную пленку медиаторов воспаления и иммунных комплексов, повреждающих в последующем роговичный и конъюнктивальный эпителий. Повреждение бокаловидных клеток конъюнктивы ведет к дефициту муцина в слезной пленке, вызывая нестабильность прероговичной слезной пленки, что поддерживает порочный круг заболевания [1,14].

Признание воспаления как основного звена в патогенезе рассматриваемого заболевания было отражено в многочисленных работах исследователей со всего мира и в корне изменило терапевтический подход в пользу противовоспалительного лечения данной патологии [2,9]. Среди известных противовоспалительных лекарственных средств, активно применяемых в лечении СКК в настоящее время, оказались кортикостероиды (ГКС), антибиотики тетрациклиновой группы, лекарственные средства на основе полиненасыщенных жирных кислот, ауто-сыворотка крови и препарат циклоспорин А.

ГКС наиболее доступны и достаточно эффективны в лечении этой патологии. Противовоспалительный эффект данных препаратов обусловлен подавлением активности гиалуронидазы и фосфолипазы А₂, торможением высвобождения арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточных мембран, которая является субстратом для образования простагландинов и лейкотриенов. Кроме того, ГКС угнетают процессы дегрануляции тучных клеток и выделения ими различных медиаторов

воспаления. Успешное лечение СКК кортикостероидами было показано в нескольких клинических исследованиях. К примеру, в одном рандомизированном клиническом исследовании местное применение 1% метилпреднизолона в сочетании с обтурацией слезных точек у пациентов, страдающих данной патологией, значительно снизило выраженность глазных симптомов заболевания по сравнению с группой, в которой применялась только тампонада слезных точек [7]. Значительное снижение уровня провоспалительных цитокинов в слезе и уменьшение осмолярности слезной жидкости в процессе местного лечения 1% метилпреднизолоном были продемонстрированы в исследовании Ji Hwan Lee с соавт. [7]. Обзор отечественной литературы также указывает на хорошие результаты при инстилляциях в конъюнктивальную полость дексаметазона в разведении 1:10 в полиглюкине [1,2]. Вместе с тем даже при таком минимальном дозировании препарата при длительном его применении возможны побочные явления в виде изъязвления роговицы, особенно в местах ее изначального истончения, снижения эпителизации, помутнения хрусталика и повышения уровня внутриглазного давления.

Тетрациклины обладают не только антибактериальным, но и противовоспалительным действием. Данный эффект обусловлен ингибированием синтеза медиаторов воспаления в тканях, таких как IL-1, TNF- α . Указанная группа препаратов оказывает также стимулирующий эффект на секрецию мейбомиевых желез век, восстанавливая липидный слой прероговичной слезной пленки, что позволяет с успехом применять их для лечения блефароконъюнктивальной формы СКК. В нескольких клинических испытаниях зарубежных авторов была доказана эффективность, как местного, так и системного применения препаратов тетрациклиновой группы в лечении дисфункции мейбомиевых желез [3].

Согласно данным недавних исследований обогащение рациона полиненасыщенными жирными кислотами может улучшить состояние глазной поверхности при симптомах СКК. Ввиду того, что омега-6 жирные кислоты потенциально способны вызвать воспаление, в аспекте противовоспалительной терапии данной патологии актуальным является использование омега-3 жирных кислот, которые ингибируют синтез липидных провоспалительных медиаторов и блокируют продукцию IL-1 и TNF- α [12]. Положительное влияние омега-3 жирных кислот на состояние глазной поверхности у больных СКК при си-

стемном их применении наблюдал Haleh Kangari с соавт. [13].

Впервые о применении аутологичной сыворотки в офтальмологии сообщил R.I. Fox в 1984 году. Согласно его исследованиям местное применение сыворотки в течение 3-х недель улучшило состояние глазной поверхности у 15 пациентов СКК. Впоследствии аутологичную сыворотку с успехом использовали при трансплантации роговицы, краевом кератите, синдроме Стивенса – Джонсона и других поверхностных заболеваниях глаз. Считается, что капли на основе аутологичной сыворотки более эффективны, чем искусственные слезозаменители. Патогенетическая обоснованность использования сыворотки для лечения заболеваний поверхности глаза объясняется ее богатым иммунным составом, который обеспечивает противовоспалительное действие. В ней содержатся несколько ключевых компонентов слезной пленки, таких как эпителиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста фибробластов, витамин А, фибронектин, альбумин, альфа-2 макроглобулин, тромбоцитарный фактор роста, иммуноглобулин А и лизоцим. Капли готовятся из крови пациента или его кровного родственника путем разведения сыворотки в физиологическом растворе до 20% [1,7,10]. G.A. Lee и S.X. Chen провели оценку эффективности и безопасности длительного применения 20% аутологичной сыворотки при синдроме сухого глаза, не поддающемся лечению в 73% случаев, исследователи выявили субъективные и объективные признаки улучшения в виде снижения скорости разрыва слезной пленки [6].

Циклоспорин А (Restasis®; Allergan Inc., Irvine, California) является первым лекарственным препаратом с противовоспалительной активностью, разработанным для лечения СКК. Циклоспорин – это нейтральный гидрофобный циклический пептид из одиннадцати аминокислот, выделенный из грибка *Hypocladium inflatum*. Считается, что при местном использовании он обладает иммуномодулирующей активностью. Противовоспалительный эффект циклоспорина А объясняется подавлением активности фермента кальциневрина в цитоплазме клеток, стимулирующего пролиферацию Т-клеток. Первое упоминание о лечении циклоспорином А СКК у собак датируется 1980 годом [14]. В последующие годы в многочисленных исследованиях была оценена терапевтическая эффективность циклоспорина А в терапии рассматриваемой патологии в популяции людей. Согласно мно-

гоцентровому рандомизированному исследованию применение 0,05% офтальмологической эмульсии циклоспорина А для лечения СКК значительно уменьшает как субъективные, так и объективные проявления заболевания [5,12,15]. Эти же данные впоследствии были подтверждены в других клинических испытаниях, где было продемонстрировано существенное снижение уровня активированных Т-клеток [15], маркеров апоптоза [5] и воспалительных цитокинов [12], а также был отмечен значительный прирост количества бокаловидных клеток и эпителиальных клеток конъюнктивы [5]. Отсутствие дозозависимости при лечении циклоспорином А отражено в исследованиях, в которых сравнивали действие препарата разных концентраций (0,05, 0,1, 0,2 и 0,4%) между собой и/или с плацебо [15]. Циклоспорин А в виде 0,05% глазной эмульсии применяется дважды в день длительно в течение 6 месяцев, что делает его

препаратом выбора для медикаментозной коррекции хронического воспаления глазной поверхности. Кроме того, длительное интраокулярное применение циклоспорина А не вызывает заметных нежелательных реакций как местного, так и системного характера [13].

По данным литературы, на сегодняшний день ряд иммуногенных препаратов противовоспалительного действия находятся в стадии разработки и/или в фазе клинических испытаний [4].

Заключение

На сегодняшний день патогенетически обоснованное лечение СКК предполагает использование препаратов противовоспалительного действия. Наиболее перспективным направлением клинических исследований новых препаратов для лечения сухого кератоконъюнктивита является изучение их противовоспалительного эффекта и иммуногенных свойств.

Сведения об авторах статьи:

Аслямов Наиль Назипович – к.м.н., главный врач ГБУЗ РБ ГКБ №10. Адрес: 450112, ул. Кольцевая, 47. Тел.: 8(347) 242-68-36. E-mail: ugkb10@rambler.ru.

Газизова Ильмира Рифовна – д.м.н., заведующая офтальмологическим отделением ФГБУ СЗФМИЦ Минздрава России. Адрес: 194156, г. Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, 15. Тел.: 8(812) 702-55-71. E-mail: Imira_ufa@rambler.ru.

Шафикова Резида Магасумовна - врач-офтальмолог ГБУЗ РБ ГКБ №10. Адрес: 450112, г. Уфа, ул. Кольцевая, 47. Тел.: (347)247-72-14. E-mail: Mirabilens@rambler.ru.

Ямлиханов Айдар Гаязович – заместитель главного врача по хирургии ГБУЗ РБ ГКБ №10. Адрес: 450112, г. Уфа, ул. Кольцевая, 47. Тел.: 8(347) 243-37-70. E-mail: ugkb10@rambler.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бржеский, В.В. Новые возможности иммуносупрессивной терапии у больных с синдромом сухого глаза //Офтальмологические ведомости. – 2012. –Т.5, №1. – С.69-74.
2. Майчук, Д.Ю. Патогенетическое обоснование лечения и профилактики вторичных нарушений слезообразования: автореф. дис. ...д-ра мед. наук. – М., 2005. – 36 с.
3. Doxycycline inhibition of interleukin-1 in the cornea epithelium / A. Solomon [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 2000. –Vol. 130. – P. 688.
4. Immunomodulatory effect of the topical ophthalmic Janus kinase inhibitor tofacitinib (CP-690,550) in patients with dry eye disease / J.F. Huang [et al.] // Ophthalmology. – 2012. – Vol. 119. – P. 43-50.
5. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes/ F. Brignole [et al.] // Invest. Ophthalm. Vis Sci. –2000. –Vol.6, №41. – P.1356-1363.
6. Lee, G. A. Autologous serum in the management of recalcitrant dry eye syndrome / G.A. Lee и S.X. Chen // Clin. Exper. Ophthal. – 2008. – Vol. 36. – P. 119-122.
7. McGhee, C.N. Locally administered ocular corticosteroids: benefits and risks/ C.N. McGhee, S. Dean, H. Danesh-Meyer // Drug Saf. – 2002. – Vol. 25. – P. 33-55.
8. Minocycline downregulates MHC II expression in microglia and macrophages through inhibition of IRF-1 and protein kinase C (PKC) alpha/betaII / M. Nikodemova [et al.] // J. Biol. Chem. –2007. – Vol. 282. – P. 15208-15216.
9. Moss, S.E. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome/ S.E.Moss, R. Klein, B.E. Klein // Arch Ophthalmol. –2000. – Vol. 118. – P. 1264-1268.
10. Na, K.S. Allogenic serum eye drops for the treatment of dry eye patients with chronic graft-versus-host disease / K.S. Na, M.S. Kim // J. Ocul. Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol. 28. – P. 479-483.
11. Prevalence of dry eye syndrome among US women / D.A. Schaumberg [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 136, № 2. – P. 318-326.
12. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease / A. Solomon [et al.] // Invest. Ophthalm. Vis Sci. –2001. – Vol. 42. – P. 2283-2292.
13. Short-term Consumption of Oral Omega-3 and Dry Eye Syndrome / H.Kangari [et al.] // Ophthalmology. – 2013. – Vol. 119. – P. 2191-2196.
14. The epidemiology of dry eye disease: Report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye Workshop // Ocul. Surf. – 2007. – Vol. 5. – P. 93-107.
15. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group / K. Sall [et al.] // Ophthalmology. – 2000. – Vol. 107. – P. 631-639.