

Современные подходы к терапии иммуноопосредованной формы синдрома «сухого глаза»

Ю.И. Кудряшова

ГОУ ДПО «Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования Росздрава», Челябинск

Modern approaches to treatment of immune-mediated form of dry eye syndrome

Yu.I. Kudryashova

GOU DPO Ural State Medical Academy of additional education of Roszdrav, Chelyabinsk

Purpose: to develop treatment of the immune-mediated dry eye syndrome based on the pathogenesis of the disease and to study its efficacy.

Materials and methods: 250 patients with immune-mediated form of dry eye syndrome of various stages were examined. Examination included visometry, Shirmer test, Norn test, biomicroscopy, ophthalmoscopy, ultrasound study, cytology of conjunctival epithelium. Patients were prescribed treatment in accordance with the severity of the disease.

Results and conclusion: Immune-mediated dry eye syndrome demands differentiated approach and complex treatment. Topical treatment is

directed to reduction of inflammatory process in lachrymal gland, conjunctival vasculitis – with using of periorbital corticosteroid injections, and in combination with subconjunctival heparine injections. Alongside, tear replacing lubricant eye drops were prescribed for restoration of tear film. It's necessary to include into the treatment reparative drugs, anti-oxidants, antiseptics for prophylaxis of secondary infection, antibiotics and in case of corneal ulcer progression – antienzyme drugs. In the acute period corticosteroids in medium doses and cytostatic agents are to be used.

Большое внимание офтальмологов к проблеме «сухого глаза» связано с высокой распространенностью отдельных форм заболевания (от 17 до 67% среди пациентов офтальмологического профиля), а также тяжестью клинического течения других форм данного

патологического процесса органа зрения. Различия данных объясняются неоднородностью изучаемых групп пациентов. Определяется четкая тенденция к увеличению частоты заболевания среди населения во всем мире. Число пациентов, страдающих сухостью глаза, постоянно растет, и этот показатель за последние десятилетия удвоился, причем частота встречаемости синдрома «сухого глаза» (ССГ) в популяции коррелирует с увеличением возраста пациентов. Кроме того, актуальность проблемы связана с недостаточной осведомленностью практических врачей о многообразии клинических форм ССГ, недоступностью методов объективной диагностики и эффективных методов лечения данной патологии.

Изучению ССГ посвящено большое количество исследований отечественных и зарубежных авторов, в которых с разных позиций рассматриваются патогенез и механизмы развития поражения роговицы и конъюнктивы, связанные с нарушением слезопродукции. Несмотря на продолжающиеся исследования причин этих нарушений точный механизм развития различных форм ССГ и тяжелых осложнений вплоть до изъязвлений роговицы, керато- и склеромалий при этом заболевании до сих пор не выяснен.

Разработан ряд этиологических классификаций данной патологии органа зрения, среди которых наиболее полными являются принятая в 2003 г. в Мадриде на международном симпозиуме «Сухой глаз» и опубликованная в Москве [Полунин Г.С.]. Авторы обеих классификаций считают ССГ наиболее частой патологией в офтальмологии. В них особо выделена иммуноопосредованная форма или системно-органная форма ССГ, которая рассматривается как наиболее тяжелый вариант данного заболевания.

Несмотря на длительный период изучения иммуноопосредованного синдрома «сухого глаза» (ИССГ), большого количества исследований, посвященных разным аспектам заболевания, остаются до конца не выясненными особенности клиники разных форм и типов ИССГ; недостаточно изучен иммунопатогенез на системном, а особенно на топическом уровне. Следовательно, не разработано патогенетически обоснованное, дифференцированное медикаментозное и хирургическое лечение данного заболевания.

В связи с этим нами была поставлена цель исследования: разработать патогенетически обоснованное медикаментозное лечение иммуноопосредованной формы ССГ, изучить его эффективность.

Материалы и методы. За 1999–2009 гг. в Центре травмы и неотложных состояний органа зрения (клинической базы кафедры офтальмологии ГОУ ДПО «Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования Росздрава») г. Челябинска наблюдались и проходили лечение 250 пациентов с ИССГ различной степени тяжести. Из них 171 (68,4%) женщина, 79 (31,6%) мужчин. Средний возраст пациентов составил $53,42 \pm 0,95$ лет.

В ходе обследования всем пациентам проводились: сбор жалоб, анамнез, визометрия, проба Ширмера, проба Норна, биомикроскопия, офтальмоскопия, а также, по показаниям, 2-мерное УЗИ, цитологическое исследование состояния эпителия конъюнктивы. Кроме того, по показаниям пациенты были обследованы ревматологом, терапевтом, гинекологом и другими специалистами. Больным выполнены общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические и иммунологические исследования сыворотки крови и слезной жидкости.

В результате у всех пациентов был выявлен синдром «сухого глаза» при клинически разных формах диффуз-

ных болезней соединительной ткани, таких как болезнь Sjögren's, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа), системный васкулит, анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева), а также при системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ), не относящихся по классификации ВОЗ к диффузным болезням соединительной ткани: перенесенный синдром Steven–Johnson's; Acnae Rosacea. Данные об их частоте в нашем исследовании представлены в таблице 1.

ИССГ протекает с выраженным количественным дефицитом слезной жидкости и изменением ее качества, вследствие чего возникает необходимость моделировать неполноценную слезную пленку, а также восполнять ее. С этой целью, нами назначались различные слезозамещающие препараты, содержащие разный состав и консерванты, но одного направления действия – в форме растворов: Lacrisyni (Galena, Чехия), Lacrisifi S. (I.F.I., Италия), Tears Naturale (Alkon, США), Дефислез (Синтез, г. Курган, Россия). Кратность инстилляций этих слезозамещающих препаратов зависела от выраженности субъективных ощущений, результатов функциональных проб, степени поражения глазной поверхности – от 4–6 раз/сут. до 4 раз в час. Постепенно количество закапываний на единицу времени может уменьшаться, но, учитывая консистенцию данных препаратов, они довольно быстро эвакуируются по естественным слезоотводящим путям, оставляя глазную поверхность «обнаженной», и недостаточность смачивания глазной поверхности, а, следовательно, ее высыхание, остается.

Мы установили, что наиболее эффективными слезозамещающими средствами являются так называемые лубриканты, вязкость которых превышает таковую у растворов и, соответственно, дольше задерживается на глазной поверхности и медленнее уходит по назолакримальной системе. К этой группе препаратов относятся: Ophtagel (Santen, Франция), Vidisic (Bausch & Lomb, Германия), Hylo-Comod (Ursafarm Arzneimittel, Германия), Vid-Comod (Ursafarm Arzneimittel, Германия), Систейн (Alkon, США), Гипромелоз-П (Unimed Pharma, Словацкая Республика), Офтолик (Promed Export's, Индия). Частота инстилляций до 4–6 раз/сут.

При неблагоприятном течении ИССГ с быстрым прогрессированием эрозирования роговицы по площади, углублением язвенного фокуса, высоких титрах α_1 -анти-трипсина в слезе назначались ингибиторы протеаз: Gordox, Contrykal в инстилляциях каждый час в первые 3 суток, затем 4–6 раз/сут. – до 5 дней. При данном виде терапии мы изучили концентрацию антипротеолитического фермента α_1 -антитрипсина в слезной жидкости у

Таблица 1. Частота разных форм СЗСТ у пациентов с ССГ

Клиническая форма СЗСТ	Всего абс. число (%)
Болезнь Sjögren's	21 (8,4)
Ревматоидный артрит	105 (42,0)
Синдром Шарпа	66 (26,4)
Системная красная волчанка	12 (4,8)
Системная склеродермия	11 (4,4)
Болезнь Крона	4 (1,6)
Системный васкулит	3 (1,2)
Болезнь Бехтерева	3 (1,2)
Синдром Steven–Johnson's	11 (4,4)
Acnae Rosacea	4 (1,6)
Всего	250 (100)

этой группы больных после проведенного лечения. Данные представлены в таблице 2.

Результаты таблицы 2 свидетельствуют о высокой эффективности ингибиторов протеаз по достоверному, постепенному увеличению уровня фермента α_1 -анти-трипсина в слезной жидкости в течение курса лечения, которое клинически подтверждается уменьшением дефекта роговицы по площади и глубине. При отмене препарата концентрация изучаемого фермента начинает незначительно уменьшаться.

Одновременно с ингибиторами протеаз 19 из 21 (90,5%) пациентам с нитчатым кератитом, эрозиями и язвами роговицы в комплексном лечении использовались репаративные средства и стабилизаторы клеточных мембран: Vitasic (Bausch & Lomb, Германия), Balargranum, Карнозин-НЭП, Керакол, Gel. Solcoseryl, Gel. Actovegin (Nycomed, Austria), Corneregel (Bausch & Lomb, Германия), масляный раствор витамина А – до 2–4 раз/сут.

Учитывая аутоиммунный характер данной формы заболевания, патогенетически обоснованным является использование препаратов с иммуномодулирующим (иммунотропным) механизмом действия. Ведущими из них являются глюкокортикоиды. Мы использовали в лечении ИССГ периокулярные (парабульбарные и ретробульбарные) инъекции Sol. Dexamethasoni, Sol. Celestoni ежедневно № 5–10, Sol. Diprospani – 1 раз в 10–14 дней до 3 инъекций в сочетании с антикоагулянтами непрямого действия Нерагун 500–750–1000 ЕД № 5–10. Кроме того, на основании биохимических исследований и выявления гипоксии тканей глаза, усиленной перекисидации липидов, возникала необходимость в препаратах антиоксидантного действия: субконъюнктивальные, парабульбарные инъекции Емохиприн, в инстилляциях Емохиприн-Акос 1%, Ретинола ацетат (витамин А), Токоферола ацетат (витамин Е), Цитохром С – 2–3 раза/сут. до 30 дней с повторным курсом через 4–6 мес. Для оценки эффективности противовоспалительного действия глюкокортикоидов на местном уровне мы оценили состояние мукозального компартмента по

цитокиновому профилю и содержанию конечных стабильных метаболитов оксида азота в слезной жидкости у пациентов с ИССГ до лечения и через 1 мес. после начала проведения терапии. Результаты представлены в таблице 3.

Данные таблицы 3 свидетельствуют, что все показатели цитокин- и нитроксидагической регуляции в слезной жидкости пациентов с ИССГ достоверно снизились после проведенного в течение 1-го месяца курса противовоспалительного лечения, что свидетельствует об адекватности и патогенетической обоснованности проводимой терапии.

Учитывая данные лабораторного исследования и, соответственно, патогенеза заболевания, при ИССГ установлена необходимость использования противовоспалительной терапии общим курсом: назначение глюкокортикоидов и цитостатических иммунодепрессантов. Дозы, кратность, длительность использования системных противовоспалительных препаратов определялись степенью активности общих проявлений и местной клинической картины ССГ. Степень активности определялась по унифицированному индексу активности, который включал клинические проявления и результаты лабораторных исследований по балльной системе: 0–6 баллов – минимальная степень активности; 6–10 баллов – средняя степень активности; более 10 баллов – высокая степень активности. Из 21 пациента с болезнью Шегрена у 2 (9,6%) имела место минимальная степень, у 17 (80,8%) – средняя, у 2 (9,6%) – высокая степень активности.

При низкой степени активности назначались глюкокортикоиды: Prednisolone (обязательно в сочетании с препаратами кальция и витамином D) 5–10 мг не менее 2 мес. до достижения оптимального эффекта с последующим снижением по 1,25 мг в неделю до минимальной поддерживающей дозы, Cyclophosphamide 200 мг в неделю.

При средней степени активности использовали в лечении глюкокортикоиды: Prednisolone 0,5–1 мг/кг/сут. не менее 2–3 мес. до достижения оптимального эффекта с последующим снижением по 1,25–2,5 мг в неделю до минимальной поддерживающей дозы, Cyclophosphamide

Таблица 2. Концентрация антипротеолитического фермента в слезной жидкости в динамике у больных с иммуноопосредованной формой ССГ, получавших антиферменты в инстилляциях

Показатели (г/л)	Норма (n=25)	До лечения (n=13)	3 сутки (n=13)	5 сутки (n=13)	8 сутки (n=13)
	M; I ₉₅	M; I ₉₅	M; I ₉₅	M; I ₉₅	M; I ₉₅
α_1 -антитрипсин	0,13 0,12–0,14	0,063 0,056–0,070	0,107* 0,106–0,111	0,112* 0,110–0,119	0,111* 0,108–0,115

* p<0,05 – достоверно относительно группы до лечения; I₉₅ доверительный интервал, в рамках которого находится 95% значений признака

Таблица 3. Показатели цитокин- и нитроксидагической регуляции в слезной жидкости пациентов с I типом ИССГ до и после лечения

Иммунологические показатели	Контроль (n=19)	До лечения (n=16)	После лечения (n=16)
	M; I ₉₅	M; I ₉₅	M; I ₉₅
TNF- α (пг/мл)	33,53 24,82–42,23	302,22 283,96–320,48	221,40* 213,5–248,74
IFN- γ (пг/мл)	16,7 14,9–18,49	193,94 151,89–235,98	137,01* 126,8–151,5
sTNF-R1 (нг/мл)	0,62 0,48–0,77	1,93 1,75–2,11	0,87* 0,78–1,04
NO ₂ (мкМоль/л)	0,38 0,135–0,63	1,19 0,91–1,47	0,41* 0,32–0,52
NOx (мкМоль/л)	3,26 2,59–3,92	8,99 7,94–10,05	4,69* 4,26–5,31
NO ₃ (мкМоль/л)	2,72 1,89–3,54	9,16 8,54–9,79	3,59* 2,78–4,01

* p<0,05 – достоверно относительно группы до лечения; I₉₅ доверительный интервал, в рамках которого находится 95% значений признака

200 mg 1–3 раза в неделю, Реополиглюкин 400 ml в/в капельно 1 раз в 3 дня №6–10.

При высокой степени активности: Prednisolone 1–1,5 mg/kg/сут. в 2–3 приема не менее 2–3 мес. до достижения оптимального эффекта с постепенным снижением (в течение 3 мес. до дозы 35 mg в сутки) по 1,25–2,5 mg в неделю до минимальной поддерживающей дозы, Cyclophosphamide 200 mg 2–3 раза в неделю, Реополиглюкин 400 ml в/в капельно 1 раз в 3 дня №6–10. Всем пациентам этой группы проводился метод внутривенного введения сверхвысоких доз – «пульс-терапия»: Methylprednisolone 500 mg + Cyclophosphamide 500 mg + Heparin 5000 ED на 100–200 ml физиологического раствора в первый день; в последующие 3–5 дней Methylprednisolone 500 mg + Heparin 5000 ED на 100–200 ml физиологического раствора.

В лечение максимальной и средней степени активности заболевания 8 пациентам добавляли экстракорпоральные методы: плазмаферез, карбогемоперфузию (гемосорбцию), ультрафиолетовое облучение крови. Один из экстракорпоральных методов использовали 2–3 раза в неделю до 4–5 процедур в сочетании с Methylprednisolone 500 mg + Cyclophosphamide 500 mg + Heparin 5000 ED на 100–200 ml физиологического раствора в первый день; в последующие 3–5 дней Methylprednisolone 500 mg + Heparin 5000 ED на 100–200 ml физиологического раствора. Контролем эффективности программного интенсивного лечения с использованием методов эфферентной терапии служила частота рецидивов заболевания. Через 3 мес. после проведенного комплексного лечения с использованием данной терапии у 4 больных наступил рецидив заболевания с формированием повторного изъязвления роговицы, у 2 – к концу 6-месячного срока наблюдения. Эти данные свидетельствуют о нестойкой эффективности экстракорпорального лечения, которое необходимо повторять каждые 3–6 мес.

Кроме лекарственной терапии в лечении иммуноопосредованной формы ССГ у всех пациентов мы применяли

гелио-неоновый терапевтический низкоинтенсивный лазер на роговицу с антигипоксической, вазодилатационной целью, а также для улучшения микроциркуляции и реологических свойств крови, стимуляции обменных процессов, факторов неспецифической защиты и гуморального иммунитета.

Мы проанализировали эффективность проводимой комплексной местной терапии иммуноопосредованной формы ССГ в течение 1-го месяца по клинико-лабораторным параметрам в начале лечения, которые улучшались на фоне проводимой терапии: исчезновению признаков воспаления, точечного и нитчатого кератита, уменьшению площади эрозирования роговицы и ее изъязвления. Данные представлены в таблице 4.

Из представленной таблицы 4 следует, что адекватно подобранное патогенетически обоснованное комплексное лечение иммуноопосредованной формы ССГ имеет достаточно высокую эффективность с полным купированием к концу 1-го месяца комплексной терапии явлений точечного и нитчатого кератита, эпителизации эрозий роговицы, хотя в небольшом проценте случаев сохраняются признаки воспалительной реакции и изъязвления роговицы (в 9,5 и 15,4% соответственно). Это свидетельствует о необходимости продолжения лечения.

Мы проанализировали эффективность системной противовоспалительной терапии по содержанию цитокина TNF- α и растворимого рецептора к нему, количеству IL-4, а также концентрации конечных стабильных метаболитов оксида азота (NO_x), нитритов (NO₂) и нитратов (NO₃) у пациентов с ИССГ представлены в таблице 5.

Результаты таблицы 5 свидетельствуют о достоверном снижении содержания цитокина TNF- α и растворимого рецептора к нему (sTNF-R1), уровня IL-4. Так, TNF- α снижается по сравнению с группой до лечения в 1,7 раза, sTNF-R1 – в 1,6 раза, а IL-4 – в 1,6 раза. Концентрация эндогенных медиаторов воспаления конечных стабильных метаболитов оксида азота также после проведенной про-

Таблица 4. Клинические критерии эффективности лечения иммуноопосредованной формы ССГ до начала лечения и в динамике

Клинические критерии	До лечения (n=42)*, %	2 недели (n=42)*, %	4 недели (n=42)*, %	>5 недель (n=42)*, %
Воспалительная реакция	42–100	26–61,9	12–28,6	4–9,5
Признаки точечного кератита	4–9,5	3–75	1–25	–
Признаки нитчатого кератита	6–14,3	5–83,3	1–16,7	–
Эрозии роговицы	16–38,1	15–93,8	1–6,2	–
Язвы роговицы	26–61,9	17–65,4	5–19,2	4–15,4

* – количество глаз

Таблица 5. Показатели цитокин- и нитроксидагической регуляции в сыворотке крови пациентов с иммуноопосредованной формой ССГ до и после лечения

Иммунологические показатели	Норма (n=30)	До лечения (n=16)	После лечения (n=16)
	M; I ₉₅	M; I ₉₅	M; I ₉₅
TNF- α (пг/мл)	1,98 1,04–2,61	4,88 3,80–5,97	2,86* 2,47–3,38
sR-TNF (нг/мл)	1,13 0,92–1,33	3,34 2,15–4,53	2,13* 1,47–3,32
IL-4 (пг/мл)	15,69 13,82–17,55	60,56 47,83–73,29	37,60* 31,58–47,50
NO ₂ (мкМоль/л)	3,62 3,37–3,82	7,55 6,57–8,53	5,17* 4,58–6,48
NO _x (мкМоль/л)	14,27 13,80–14,73	33,45 30,50–36,40	21,91* 20,21–24,55
NO ₃ (мкМоль/л)	10,37 10,11–10,61	27,74 24,10–31,37	18,46* 17,12–20,63

*p<0,05 – достоверно относительно группы контроля; I₉₅ – доверительный интервал, в рамках которого находится 95% значений признака

тивовоспалительной терапии уменьшилась в 1,5 раза. Эти данные свидетельствуют об адекватности проводимой комплексной терапии на системном уровне.

Таким образом, на основании выполненных клинико-лабораторных исследований эффективности современных методов лечения иммуноопосредованного ССГ, можно сделать вывод о необходимости комплексного, дифференцированного подходов к его терапии, что представляет сложную и достаточно далекую от оптимального решения задачу. Топическое лечение в первую очередь направлено на купирование воспалительного процесса в слезной железе, васкулита сосудов конъюнктивы периорбитальными инъекциями глюкокортикоидов (ГК) короткого и сочетанного действия длительным курсом, субконъюнктивальными инъекциями ГК в сочетании с гепарином с одновременным перманентным восстановлением слезной пленки слезозамещающими лубрикантами. Необходимо назначение

репаративных средств, антиоксидантов, антисептиков для профилактики вторичного инфицирования, антибиотиков местно при вторично присоединившейся высокопатогенной флоры, при прогрессировании изъязвления роговицы – антиферментных препаратов.

Системная терапия иммуноопосредованной формы ССГ в остром периоде включала использование средних доз ГК – Tab.Prednisolone 30–60 mg/сут. с (по согласованию с ревматологами) в сочетании с Tab. Methotrexate 7,5–15 mg/нед. или цитостатиками циклоспоринового ряда (Cyclosporin A 2,5–3,3 mg/kg/сут.). В период ремиссии – поддерживающая доза ГК (Tab. Prednisolone 10 mg/сут.). При тяжелом общем состоянии, прогрессировании, с изъязвлением роговицы и особенно при угрозе ее перфорации использовались малые и средние дозы ГК, назначаемые совместно с ревматологами в сочетании с цитостатиками.