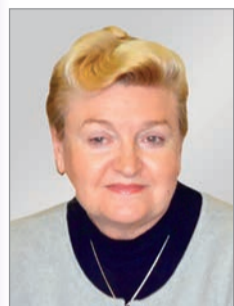


Santen

Хвороба сухого ока: патогенез, діагностика та сучасний арсенал препаратів

Лікування хвороби сухого ока (ХСО) залишається актуальною проблемою офтальмології. Сучасні методи терапії цього захворювання обговорювали на експертному засіданні «Новітні підходи в лікуванні ХСО середнього, важкого та надважкого ступенів», яке відбулося 16 жовтня в м. Києві.



Доповідь завідувача відділу патології рогівки ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова» НАМН України (м. Одеса), доктора медичних наук, професора Галини Іванівни Дрожжиної стосувалася патогенетичних аспектів ХСО та їх значення у виборі відповідного лікування.

Розповсюдженість ХСО залежно від віку та статі становить 30-50% (Uchino M. et al., 2011; Han S.B. et al., 2011; Guo B. et al., 2010; Nelson D. et al., 2017). Протягом останніх 30 років поширеність ХСО зростає в 4,5 рази (Егоров Е.А., 2007; Майчук Д., 2012). Слід зауважити, що різко збільшується розповсюдженість цього патологічного стану серед осіб молодого віку, що пов'язано з активним використанням комп'ютерів, смартфонів тощо, а також із носінням контактних лінз (Moschos M.M. et al., 2012; Uchino M. et al., 2008; Zhang Y. et al., 2012). Згідно зі статистичними даними, поширеність ХСО серед студентів вищих становить 25%, серед офісних працівників – 30-65%.



ХСО являє собою багатофакторну хворобу поверхні ока (ПО), що характеризується порушенням гомеостазу слізної плівки (СП) і супроводжується симптомами з боку ока. Головними ланками патогенезу ХСО є запалення та нейросенсорні розлади.

ПО включає окремі анатомічні структури ока (край повік, слізні залози, СП, поверхню рогівки та кон'юнктиви), об'єднані повноцінною іннервацією в єдину функціональну одиницю, компоненти якої перебувають у складній взаємодії та забезпечують цілісність ПО (Kruse F., 2006; Jacobi C., 2010). Інтегральність ПО насамперед залежить від взаємодії епітелію рогівки та кон'юнктиви зі слізною рідиною (СР). Прекорнеальна СП і рогівка утворюють перший елемент світлозаламлювальної системи ока, котра фокусує зображення зовнішнього світу на сітківці. Постійна секреція СП та її оновлення при кліпанні забезпечують оптично якісне зображення. За відсутності чи порушення цих процесів відбуваються дестабілізація СП, зневоднення та пошкодження ПО.

Гомеостаз ПО підтримують такі механізми, як стабільний біохімічний склад ліпідного й водно-муцинового шарів СП, продукція СР відповідного кількісного та якісного складу, рефлекторна робота функціонального слізного комплексу, гладкість поверхонь рогівки та кон'юнктиви, вузький діапазон осмолярності СП. У наш час СП розглядають як двофазну модель, що включає ліпідний шар товщиною 0,03-0,5 мкм і водно-муциновий шар товщиною приблизно 7 мкм.

Ліпідний шар протидіє випаровуванню водної фази, термоізолює епітелій рогівки та кон'юнктиви, забезпечує поверхневий натяг і стабільність СП, вирівнює її зовнішню поверхню, створюючи умови для заломлення світла. Основна маса ліпідів СП секретується мейбомієвими залозами (МЗ), менша

частка – сальними залозами Цейса та видозміненими потовими залозами Моля. Порушення продукції ліпідів МЗ призводить до прискореного випаровування водної фази, підвищення осмолярності та зменшення стабільності СП. Порушення структури чи витончення ліпідного шару СП супроводжується появою неприємних суб'єктивних відчуттів і скарг навіть за умови нормальної слъозопродукції. Це спостерігається при запальних захворюваннях краю повік, носінні контактних лінз, після рефракційних операцій тощо.

Своєю чергою, водно-муциновий шар продукується слізними залозами, кон'юнктивою та МЗ. Цей шар містить солі та білки (лізоцим, лактоферин, сурфактантний білок D), а також фактори росту (епідермальний, гепатоцитарний), які відіграють значну роль у захисті епітелію. При вододіфіцитному сухому оці відзначається зниження рівнів слізних пептидів, зокрема лізоциму та лактоферину, що підвищує схильність ока до інфікування. Муцини являють собою гліковані глікопротеїни, котрі складають внутрішній, прилеглий до епітелію шар СП. Наразі виділено 2 типи муцинів: гель-утворювальні (MUC 5AC, MUC 5B, MUC 7) і трансмембранні (MUC 1, MUC 4, MUC 16). Гель-утворювальні муцини забезпечують взаємозв'язок між апікальною частиною епітеліальних клітин і СП, звожують поверхню ока, запобігають потраплянню сторонніх тіл і мікроорганізмів. Трансмембранні муцини беруть участь у формуванні глікокаліксу та розподілі гель-утворювальних муцинів поверхнею епітелію.

Порушення функціонування СП є надзвичайно різноманітними й можуть бути пов'язані з будь-яким із таких механізмів, як розлади продукції СР та її розподілу поверхнею очного яблука, зміни структури кожного шару СР, зміни швидкості випаровування та відтоку слъози з кон'юнктивальної порожнини, порушення іннервації структур поверхні ока.

Перший етап лікування ХСО включає дотримання правильного харчування, корекції несприятливих чинників довкілля, гігієну повік, теплі компреси, слъозозамінники, виключення медикаментів, здатних несприятливо впливати на слъозопродукцію. На наступному етапі додаються гелі та мазі, що призначаються на ніч, антибактеріальні засоби, кортикостероїди, імуномодулювальні препарати (передусім циклоспорин А – ЦсА), ω -3 поліненасичені жирні кислоти (ω -3 ПНЖК), автосироватка, оклюзія слізних точок. Додатково для корекції функції МЗ застосовуються терапія пульсуючим світлом, лікування демодекозу, сухе тепло, системні антибіотики. Подальше лікування передбачає призначення пероральних стимуляторів секреції, терапевтичних контактних лінз, хірургічних втручань. Загалом основа лікування ХСО – це протизапальні препарати, що розривають хибне коло патогенезу захворювання й інгібують продукцію прозапальних цитокінів і металопротеїназ.



Діагностика та лікування ХСО були також висвітлені у виступі керівника Київського міського офтальмологічного центру, професора кафедри хірургічних хвороб № 2 Київського медичного університету, доктора медичних наук Наталії Миколаївни Веселовської.

ХСО зумовлює різке погіршення якості життя, оскільки певні погодні явища, прийом ліків і робота за комп'ютером можуть спричинити такі симптоми, як печіння та біль у очах. ХСО поділяють на 2 основні типи: вододіфіцитний (з ознаками зменшення об'єму СР) і з підвищеним випаровуванням (з ознаками дефіциту ліпідів СП).



До причин ХСО належать вік; робота за комп'ютером; вплив сухого кондиціонованого повітря, вітру, міського смогу, пилу, тютюнового диму; носіння контактних лінз; підвищене надходження до організму жирів; лазерна корекція зору; гормональні зміни (насамперед під час менопаузи); застосування консервантних крапель і деяких системних медикаментів (β -блокатори, пероральні контрацептиви, антигістамінні, сечогінні, антидепресанти); певні хвороби.

ХСО є наслідком самопідсилювального циклу нестабільності СП, гіперосмолярності та запалення ПО. За відсутності адекватного лікування тяжкість захворювання може зростати, крім того, формується несприйнятливості лікування з незворотними змінами ока.

У ході діагностики ХСО визначають товщину слізного меніска, час розриву СП, величину ліпідного шару СР, кількість і стан МЗ, стан краю повік і кон'юнктиви. Першим кроком терапевтичного алгоритму виступають штучні слъози, котрі являють собою гіпотонічні чи ізотонічні буферні сольові розчини з електролітами, сурфактантами та в'язкісними речовинами. Слъозозамінники можуть містити гіалуронову кислоту, поліетиленгліколь, целюлозу, карбомер, повідон. Функціями штучних сліз є формування змазки між верхньою повікою та ПО, стабілізація СП, зменшення оптичних аберацій, підвищення якості зору, забезпечення псевдопротизапального ефекту.

Клінічні дослідження встановили ефективність імуномодулювальних цитостатичних очних крапель із протизапальним ефектом у зменшенні вираженості симптомів ХСО та зафарбовування рогівки порівняно з монотерапією лубрикантами. Саме така терапія дає змогу розірвати хибне коло пошкодження та запалення ПО. Так, ЦсА впливає безпосередньо на імунозапальну патофізіологію ХСО й покращує як суб'єктивні, так і об'єктивні показники хворих. Рекомендації DEWS II вказують на необхідність застосування ЦсА при ХСО ≥ 2 ступеня тяжкості. Рекомендована тривалість лікування становить 6 міс, оскільки результати дії препарату виявляються досить повільно. ЦсА характеризується прийнятним профілем безпеки та переносимості. Найчастішими небажаними явищами при застосуванні крапель ЦсА є біль у місці застосування, подразнення, еритема, гіперемія. Проте здебільшого ці явища не впливали на якість життя й минали з часом. ЦсА у формі катіонної наноемульсії може мати перевагу перед аніонними формами за рахунок тривалого й рівномірного зчеплення позитивно заряджених молекул катіонної добавки з негативно зарядженою ПО. Об'єднаний аналіз досліджень SANSIKA



та SICCANOVE виявив, що катіонна емульсія (KE) 0,1% ЦСА в більшості підгруп пацієнтів забезпечує стійкий і достовірний сприятливий вплив на якість поверхні рогівки. Крім того, через 6 міс застосування ЦСА достовірно знижує експресію антигенів системи HLA-DR порівняно з катіонною основою без діючої речовини, що демонструє виразну протизапальну дію.

Професор Н.М. Веселовська підсумувала, що розуміння запальної патофізіології ХСО відкрило нові можливості для терапевтичних втручань, а алгоритм лікування змінився від простого застосування сльозозамінників до диференційованого багатокрокового підходу.



Завідувач кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Сергій Олександрович Риков продовжив тему ЦСА, висвітливши еволюційний шлях препаратів для лікування ХСО.

Це захворювання є одною з провідних причин відвідування офтальмолога. Особливу занепокоєність викликає збільшення поширеності ХСО серед дітей і молоді, що становить 10-12%. Патогенетичні компоненти ХСО добре відомі – це запалення, гіперосмолярність і нестабільність СП, а також асоційоване з ними ушкодження ПО.

Ведення пацієнта з ХСО передбачає низку поступових етапів, першим з яких є навчальні заходи, модифікація способу життя та корекція довкілля, гігієна повік, застосування сльозозамінників. На наступному етапі приєднуються рецептурні медикаменти: місцеві антибіотики, кортикостероїди та їх комбінації, нестероїдні імуномодуляторні засоби (ЦСА), пероральні макроліди чи тетрациклінові антибіотики.

Застосування штучних сліз зазвичай сприяє зменшенню вираженості симптомів ХСО, особливо легкої тяжкості. Проте вагомим недоліком цього методу лікування є значне вимивання, що перешкоджає повноцінній реалізації ефекту засобу. При інстиляції в глибокі тканини ока потрапляє близько 5% діючої речовини. Глибокому проникненню перешкоджають численні фактори (колообіг СР, дренаж через носослізний канал, посилене кліпання). Унаслідок цього традиційні очні краплі характеризуються надзвичайно низькою біодоступністю в оці, тому «адресна доставка» діючої речовини є основною проблемою офтальмофармакології.

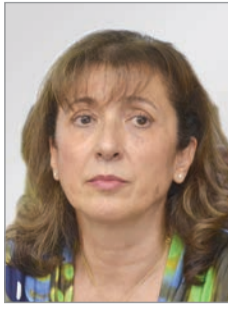
Технологія створення KE була розроблена в 1990-х рр. у Hebrew University of Jerusalem професором Simon Benta та колегами; первинною метою цієї розробки було покращення абсорбції деяких офтальмологічних препаратів. Принцип методу полягає в електростатичному притяганні позитивно заряджених частинок емульсії та негативно зарядженої ПО.

KE на основі унікальної технології Novasorb являє собою наноемульсію, характеристики текучості якої відповідають характеристикам води. KE Катіонорм («Сантен», Японія) є оптимальним засобом для усунення проявів ХСО за рахунок відновлення ліпідного шару та поповнення водно-муцинового. Катіонорм, який містить водний складник, масляне ядро та катіонову добавку, впливає на всі три компоненти СП: ліпіди (поповнює дефіцит, зменшує випаровування, стабілізує СП), муцини (зменшує тертя під час кліпання, забезпечує біоадгезію, чинить протекторний вплив на ПО) та водний компонент (зволожує, забезпечує осмопротекцію й осмокорекцію).

Отже, перевагами Катіонорму є електростатичне притягання до ПО, збільшена тривалість контакту з поверхнею ока (відповідно, менша кількість інстиляцій), зростання абсорбції та біодоступності ліпофільних молекул, комфорт і безпека в застосуванні, відсутність консервантів. Нормалізуючи осмолярність СП, Катіонорм розриває хибне коло ХСО та сприяє відновленню нормального стану ПО.

Професор офтальмології Margarita Calonge (Інститут прикладної офтальмобіології Університету м. Вальядолід, Іспанія) розповіла про деталі сучасного підходу до протизапального лікування при ХСО.

Незалежно від типу ХСО, наріжним каменем захворювання є запалення, тому його усунення є першочерговою задачею лікаря. З цією метою застосовуються



протизапальні агенти (топічні стероїди, пероральні тетрацикліни, пероральний/топічний азитроміцин), але для всіх них застосування при ХСО є так званим off-label, тобто не вказано в офіційних інструкціях. Своєю чергою, топічний імуномодулятор ЦСА має ХСО серед показань до застосування й у вигляді 0,1% KE схвалений у більшості країн Європи. Дослідження SANSIKA та SICCANOVE показали ефективність ЦСА в усуненні запалення ПО та ліквідації поверхневого точкового кератиту, у зв'язку з чим у рекомендаціях DEWS II його віднесено до засобів для лікування помірно тяжкої та тяжкої ХСО.



Однією з проблем у застосуванні ЦСА є печіння в оці, котре відчувають деякі пацієнти, проте досвід щодо цього побічного ефекту в минулому не означає, що він виникатиме завжди. Для покращення переносимості слід відповідним чином підготувати ПО, що зменшить ризик самовільного припинення лікування. Для такої підготовки застосовуються безконсервантні штучні слюзи (4-8 р/добу), гігієна повік (2 р/добу), іноді – топічні кортикостероїди. Короткотривале застосування останніх дає змогу покращити переносимість ЦСА, пришвидшити усунення симптомів ХСО, зменшити вираженість об'єктивних ознак захворювання. Кортикостероїди необхідно застосувати приблизно впродовж 2 тиж, далі – поступово знизити дозу та відмінити. Якщо ж переносимість ЦСА залишається незадовільною, варто спробувати змінити час інстиляції та призначити сльозозамінник до та після закрапування ЦСА. Проте впродовж 30 хв до та після інстиляцій ЦСА не слід закрапувати будь-які інші препарати, в тому числі штучні слюзи. Якщо на ніч застосовується топічна мазь, ЦСА необхідно закрапати щонайменше на 1 год раніше. У разі припинення лікування ЦСА варто дещо інтенсифікувати інші терапевтичні заходи, а при погіршенні стану негайно повернутися до застосування цього засобу.

Наприкінці виступу професор M. Calonge зробила такі висновки: 1) лікування ХСО має бути чітко направлене на патофізіологію захворювання; 2) протизапальну терапію слід починати рано, коли лише зволоження вже недостатньо; 3) кортикостероїди прийнятні тільки для короткотривалого застосування; 4) лікування ЦСА має бути довготривалим; 5) важливими компонентами терапії ХСО виступають зволоження та гігієна повік.



Голова Казахстанського товариства офтальмологів, кандидат медичних наук Костянтин Олександрович Урїх привернув увагу слухачів до модифікації способу життя та супутньої терапії ХСО. Одним із перших кроків у вирішенні проблеми ХСО є вплив на довкілля. Цей етап передбачає усунення чи мінімізацію чинників, здатних сприяти висушуванню та запаленню ока (створення зволоженого середовища життя та роботи, періодичні паузи в читанні та роботі за комп'ютером, розташування відкриття ока, уникнення впливу сигаретного диму та сухого кондиціонованого повітря, лікування лагофталму, що виникає під час сну).

Надалі можуть застосовуватися такі методи, як розміщення в кон'юнктивальному склепінні гідроксипропілцелюлози, встановлення оклюдерів слізних точок,

призначення стимуляторів секреції та біологічних замінників слюзи (автологічна сироватка), макролідів, тетрациклінів тощо.

Так, автологічна сироватка підтримує морфологію та проліферацію епітелію ПО, а також містить низку природних протизапальних компонентів. Однак практичні проблеми лікування цим методом включають складний процес приготування та труднощі в досягненні стерильності та стабільності розчину. Тетрациклінові антибіотики рекомендовані для лікування мейбоміїтів, які часто супроводжують або навіть спричиняють ХСО. Ці препарати продемонстрували свою ефективність також у лікуванні розацеа та хронічних блефаритів. Рекомендовано застосовувати низькі дози тетрациклінів протягом 6-12 тиж. Макроліди також здатні покращувати функцію МЗ, нормалізувати ліпідний профіль їх секрету, зменшувати бактеріальне обсіменіння країв повік. Недоліком є те, що доступність місцевих форм азитроміцину за межами США вкрай невисока, до того ж підтвердження ефективності методу потребує більшої кількості досліджень.

Незамінними для гомеостазу ПО є ω-3 ПНЖК, які гальмують продукцію прозапальних ейкозаноїдів і покращують стан ока. Утім, добавки цих кислот потребують ретельнішого вивчення.

Одною з останніх інновацій у терапії ХСО є назальні стимулятори секреції, перевага яких полягає в тому, що пацієнт може самостійно контролювати силу та частоту застосування. У проведених дослідженнях такі стимулятори продемонстрували значне збільшення виділення СР, за складом ідентичної натуральній. Наразі очікуються дані стосовно ефективності назальних стимуляторів секреції слюзи при ХСО.



Професор кафедри оториноларингології з офтальмологією Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава), доктор медичних наук, професор Ірина Миколаївна Безкоровайна охарактеризувала нові погляди на ХСО.

ХСО, також відома під назвою «сухий кератокон'юнктивіт», вважається локальним аутоімунним захворюванням, яке виникає внаслідок дисбалансу між захисними імунорегуляторними та протизапальними силами ПО. Для діагностики мають значення характерні клінічні симптоми, а також виявлення порушень у різних ланках механізму продукції та відведення СР. Метою первинного обстеження, що проводиться виключно офтальмологом із застосуванням спеціальних тестів, є з'ясування причин сухості ока.

Лікування ХСО може включати заміщення СР (водні, ліпідні та біологічні зволожувальні засоби), збереження СР (оклюзія слізних каналців, окуляри з вологою камерою, лікувальні склеральні лінзи), стимуляція утворення СР (місцеві та системні засоби, що посилюють секрецію; назальна нейростимуляція).

Головна причина ХСО – хронічне імуноопосередковане запалення ПО та слізних залоз, що підтверджується зростанням у цих хворих рівнів прозапальних цитокинів і посиленою інфільтрацією ПО Т-лімфоцитами.

ЦСА виступає потужним імунодепресантом, який інгібує активацію Т-лімфоцитів, пригнічуючи імунну реакцію. При ХСО ЦСА приціально впливає на хронічне запалення ПО, що виступає основною причиною патологічних змін у оці. Застосування препарату Ікервіс упродовж 6 міс дає змогу знизити оцінку забарвлення рогівки флуоресцеїном із 4,0 до 2,2, а впродовж 12 міс – до 1,7 (Leonardi et al., 2016; Baudouin et al., 2017).

Препарат Ікервіс («Сантен», Японія) являє собою KE ЦСА, в яку для оптимізації біодоступності включено цеталконію хлорид. Останній характеризується високою ліпофільністю, значною електростатичною силою й у край низькою водорозчинністю. Мінімальна концентрація цеталконію хлориду (0,00005%) у водній фазі емульсії мінімізує потенційний токсичний вплив на клітинні мембрани епітелію ПО.

Отже, Ікервіс («Сантен», Японія) є новим сучасним препаратом для лікування ХСО з важливими перевагами перед іншими циклоспоринами, що забезпечуються способом доставки діючої речовини до місця ураження.

Підготувала **Лариса Стрільчук**