

Г.И. Дрожжина, д.м.н., профессор, заведующая отделом патологии роговицы
ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины», г. Одесса

Современные подходы к лечению синдрома сухого глаза

Синдром сухого глаза (ССГ) является сегодня одним из наиболее часто встречающихся заболеваний поверхности глаза. На Международном семинаре по синдрому сухого глаза (DEWS II; 2017) ему было дано определение как многофакторному заболеванию поверхности глаза, характеризующемуся нарушением гомеостаза слезной пленки (СП), симптомами глазного дискомфорта, в которых этиологическую роль играют нарушение стабильности СП, гиперосмолярность, воспаление и повреждение тканей поверхности глаза, а также нейросенсорные нарушения.

Причинами развития ССГ могут выступать различные факторы, что объясняет его распространенность в популяции и большой удельный вес в структуре глазной патологии. Распространенность ССГ в популяции в зависимости от пола и возраста составляет 30-50%, а его частота за последние 30 лет возросла в 4,5 раза. Повсеместно наблюдается увеличение распространенности ССГ среди лиц молодого возраста, что связано с использованием гаджетов, компьютеров, смартфонов и других электронных приборов, а также с ношением контактных линз.

По данным разных исследований, среди больных офтальмологического профиля частота ССГ составляет от 5,2 до 63%, среди больных глаукомой – 55-80%; среди обратившихся к офтальмологу женщин старше 40 лет (в эпидемиологическом исследовании участвовали 10652 женщины из 26 регионов Украины) – 57,3%. Известно, что нарушение слезопродукции выявляется у всех больных при аллергических конъюнктивитах. Практически все испытывают симптомы ССГ, обусловленные воздействием факторов внешней среды (дым, смог, кондиционированный воздух и др.). **Одной из основных причин развития ССГ в молодом возрасте является так называемый офисный синдром, который обусловлен, с одной стороны, повышенным испарением СП в кондиционированных помещениях, а с другой – снижением частоты мигательных движений при чтении или работе за компьютером.**

Внимание офтальмологов к проблеме ССГ обусловлено не только его широкой распространенностью, но также и тем, что пациенты с ССГ чаще подвержены развитию инфекционных воспалительных процессов роговицы (кератитов, язв и др.), они являются группой риска развития осложнений со стороны роговицы (эрозии, кератиты и др.) при выполнении контактных диагностических процедур (измерение внутриглазного давления, ультразвуковое исследование). Наличие ССГ ухудшает поступление лекарственных препаратов при местном применении, а также прогноз оперативных вмешательств на глазном яблоке, в том числе лазерных рефракционных; нередко является причиной плохой переносимости контактных линз; а постоянно присутствующий дискомфорт в области глазного яблока при ССГ существенно ухудшает качество жизни пациентов.

Факторами риска развития ССГ являются пожилой возраст, женский пол, наличие системных заболеваний соединительной ткани, заместительная гормональная терапия, курение, климатические воздействия (сухой климат с высокой температурой, кондиционированный воздух), работа за компьютером, ношение контактных линз и др.

Установлено, что у женщин ССГ диагностируется в 2 раза чаще, чем у мужчин. Это связано с тем, что продукция слезной жидкости (СЖ) во многом зависит от гормонального фона, который подвержен изменениям в различные периоды жизни женщины, особенно в период менопаузы. Снижение уровня половых гормонов в пожилом возрасте приводит к снижению противовоспалительной защиты, изменению качественного состава секрета мейбомиевых желез и уменьшению секреции слезных желез.

Проблема ССГ неразрывно связана с функционированием анатомических структур, которые осуществляют продукцию и отток слезы. Увлажняющая поверхность глаза жидкость имеет сложный состав. Она включает в себя секрет ряда желез и секретирующих клеток – главной и добавочных слезных желез, мейбомиевых, сальных, видоизмененных потовых желез, крипт Генле и др.

Другим важным элементом конъюнктивы, участвующим в образовании СЖ, являются бокаловидные

клетки Бехера. Они секретируют муцины, выполняющие важную роль в обеспечении стабильности СП. В продукции муцинов принимают участие также крипты Генле. Липидный слой СП секретируется мейбомиевыми железами, а также сальными железами Цейса и видоизмененными потовыми железами Моля, которые размещаются на переднем крае век. Секрет всех перечисленных желез, а также трансудат плазмы крови, проникающий в конъюнктивальную полость через стенку капилляров, составляют жидкость, содержащуюся в конъюнктивальной полости (в конъюнктивальной полости здорового человека постоянно содержится 6-7 мкл СЖ, которая при раскрытых веках распределяется в виде тонкой прероговичной СП по переднему сегменту глазного яблока; толщина СП составляет в среднем 10 мкм).

СП состоит из трех слоев: наружного липидного, среднего водного и внутреннего муцинового, – каждый из которых выполняет свои функции. Толщина липидного слоя составляет 0,004-0,4 мкм. Он задерживает испарение водного слоя, обеспечивает поверхностное натяжение и стабильность СП. Водный слой составляет 90% толщины СП и имеет толщину около 7 мкм. Он обеспечивает доставку к роговице кислорода и питательных веществ, удаление углекислого газа, продуктов метаболизма и отмирающих эпителиальных клеток. Присутствующие в водном слое СЖ ферменты и биологически активные вещества (лизозим, иммуноглобулины, лактоферрин и др.) препятствуют возникновению инфекционно-воспалительных заболеваний. Муциновый слой является внутренним прилежащим к эпителию роговицы слоем и составляет всего 0,5% толщины СП. Он состоит из гликозилированных гликопротеинов. **Муцины играют важную роль в стабилизации слизи и фиксации ее к апикальной поверхности эпителиальных клеток, а также в равномерном распределении слизи на поверхности эпителия.** В настоящее время выделено 2 типа муцинов: первый тип – трансмембранные (связанные с мембраной эпителия и образующие часть гликокаликса – MUC1, MUC4, MUC16); второй – гелеобразующие (состоят из растворимых муцинов MUC5AC, MUC5B, MUC7 и др., образующих на поверхности эпителия муциновый гель, длинные молекулы которого прикреплены к гликокаликсу). Доказано, что муциновый слой не существует отдельно от водного, а представлен в виде смешанного водно-муцинового слоя, к которому прилежит слой полярных липидов. Последние проявляют смачивающие свойства и стабилизируют СП. Муциновый слой способствует плотному контакту СП с поверхностью глаза, обеспечивает гидратацию эпителиальных клеток роговицы, преобразовывает гидрофобный эпителий роговицы в гидрофильный, благодаря чему СП может удерживаться на нем; сглаживает микронеровности поверхности роговицы за счет абсорбции на ней муцина, обеспечивает характерный зеркальный блеск, выполняет роль барьера, защищающего эпителий глазного яблока от повреждающего влияния факторов внешней среды.

Следует отметить, что прероговичная СП постоянно обновляется (так, например, у здорового человека в течение 15 мин обновляется около 15% СП). В основе обновления СП лежит нарушение ее целостности в результате испарения, а также оттока слезы с образованием на поверхности эпителия несмоченных пятен, что является стимулом для мигательных движений век (благодаря последней целостность СП восстанавливается).

Перечисленные функции СП реализуются, если не нарушена взаимосвязь между тремя ее слоями. Нарушения механизма функционирования СП разнообразны и могут быть связаны с любым из его звеньев:

соответственно продукцией СЖ, распределением ее на поверхности глазного яблока, изменением структуры каждого ее слоя, скорости испарения, оттока слезы из конъюнктивальной полости. При различных причинных факторах развития ССГ первоначально может повреждаться любой слой СП.

В соответствии с современной этиологической классификацией выделяют три формы ССГ: обусловленную повышенным испарением СП, обусловленную дефицитом водного компонента СП и комбинированную. Нарушение липидного слоя СП проявляется ее истончением, что ведет к развитию ССГ вследствие избыточного испарения (наблюдается при блефаритах, дисфункции мейбомиевых желез, патологии края век, ношении контактных линз, офисном синдроме, изменениях размеров глазной щели, после рефракционных операций и др.). Снижение продукции водного компонента СП наблюдается при повреждении слезных волокон лицевого нерва различного генеза, транзиторном ССГ поствоспалительной этиологии, врожденной алазии слезных желез и др. Нарушение липидного и водно-муцинового слоя ведет к развитию комбинированной формы ССГ, что наблюдается, в частности, при синдроме Шегрена.

ССГ, обусловленный снижением секреторной функции слезных желез и бокаловидных клеток конъюнктивы, может развиваться на почве какого-либо системного заболевания (коллагенозы, эндокринные заболевания, синдром Съегрена, синдром Стивенса-Джонса, климактерический синдром, диэнцефальные расстройства и др.). ССГ вследствие повышенного испарения СП развивается при подсыхании тканей в силу причин локального характера (например, анатомических – в результате чрезмерного раскрытия глазной щели на почве лагофтальма или экзофтальма различного генеза, эндокринной офтальмопатии). В эту группу также входят деформации поверхности глазного яблока врожденного и приобретенного характера (кератоконус, буфтальм), а также ССГ, возникающий вследствие рубцевания слезных и слизистых желез (трахома, ожоговая болезнь, пемфигус).

Симптоматический ССГ может развиваться вследствие угнетения секреции слезы в результате длительного системного применения некоторых лекарственных препаратов, в частности α - и β -адреноблокаторов, адреномиметиков, антиаритмических средств, антидепрессантов, антигистаминных, оральных контрацептивов, нейролептиков и др.), а также некоторых видов глазных капель – β -адреноблокаторов (тимолол, арутимол и др.), местных анестетиков (дикаин), холинолитиков (атропин). К симптоматическому ССГ относится транзиторный ССГ, обусловленный воспалительными процессами в конъюнктиве и роговице.

Известно довольно большое количество соматических заболеваний, при которых происходит снижение слезопродукции, в частности системная патология соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, склеродермия); заболевания гемопoэтической и ретикулоэндотелиальной систем (тромбоцитопеническая пурпура, гемолитическая анемия, лимфоидная лейкемия и др.); эндокринные заболевания (аутоиммунная тиреотоксическая офтальмопатия, гипотиреоз, сахарный диабет, болезнь Хашимото и др.); истощающие заболевания (тиф, холера, голодание, дефицит витаминов А и В₁₂). Патология кожи и слизистых оболочек более чем в 70% случаев сопровождается развитием ССГ. Среди этих заболеваний следует отметить аутоиммунные формы дерматитов (атопический дерматит, нейродермит, псориаз), розацеа, пемфигус, синдром Лайелла, врожденный ихтиоз, сухую ихтиозоподобную эритродермию. **Приведенный перечень заболеваний**



Г.И. Дрожжина

свидетельствует о многофакторности ССГ и необходимости внимательного изучения не только офтальмологического, но и общего соматического анамнеза пациента с целью выявления причинных факторов этого синдрома.

Выделяют четыре степени тяжести ССГ: легкую, среднюю, тяжелую и особо тяжелую. Каждая из этих стадий характеризуется определенными субъективными симптомами и клиническими признаками подсыхания тканей поверхности глаза с соответствующими показателями слезопродукции и времени разрыва СП. Следует отметить, что при ССГ легкой степени можно наблюдать компенсаторное увеличение рефлекторной слезопродукции, усиливающееся при воздействии на глаз неблагоприятных факторов внешней среды, что часто является причиной ошибочной диагностики.

Специфическими жалобами, которые предъявляют пациенты с ССГ, являются болевая реакция на инстилляцию индифферентных глазных капель, плохая переносимость ветра, дыма и кондиционированного воздуха, ощущение сухости в глазу. Кроме этого, пациенты часто жалуются на ощущение инородного тела, жжение и рези в глазу, светобоязнь, ухудшение зрительной работоспособности, колебания остроты зрения в течение рабочего дня, трудности открывания глаз по утрам.

ССГ имеет характерные объективные признаки: уменьшение или отсутствие у краев век слезных менисков, появление конъюнктивального отделяемого в виде слизистых нитей, эпителиальных нитей на роговице; наличие параллельной краю века складки бульбарной конъюнктивы (тест LIPCOF); также могут наблюдаться наличие включений, загрязняющих СП, изменения эпителия роговицы дегенеративного характера.

Основными клиническими формами поражения роговицы и конъюнктивы при ССГ являются поверхностный точечный кератит, рецидивирующая микроэрозия роговицы, нитчатый кератит, папиллярный конъюнктивит, ксеротическая язва роговицы, кератомалиция.

Диагностика ССГ включает изучение анамнеза заболевания, выявление факторов риска и их возможной связи с профессиональной деятельностью обследуемого, изучение жалоб больного, биомикроскопию роговицы, конъюнктивы и краев век с использованием 0,1% раствора флюоресцеина, оценку высоты слезного мениска, функциональные пробы – исследование суммарной (тест Ширмера) и основной (тест Jones) слезопродукции, определение стабильности СП по Норну, определение осмолярности СЖ. Дополнительными методами исследования при ССГ являются тест LIPCOF (определение величины параллельной краю нижнего века складки конъюнктивы относительно величины слезного мениска), выявление Lid Wiper epitheliopathy (эпителиопатия края века) – окрашивание флюоресцеином маргинальной конъюнктивы верхнего века, изучение материала соскоба конъюнктивальной полости, иммунологические исследования крови и СЖ, морфологических изменений конъюнктивы, полученных с помощью отпечатков с ее поверхности методом импрессионной цитологии и др. Для облегчения выявления ССГ разработаны специальные опросники для пациента, позволяющие офтальмологу быстро определить характерные для ССГ симптомы.

Лечение ССГ имеет 4 основных направления: увлажнение поверхности глазного яблока, стимуляцию регенерации эпителия роговицы и конъюнктивы, противовоспалительную терапию и нормализацию иммунного статуса организма. При ССГ, который развился на фоне системной патологии, обязательно проводится терапия основного заболевания соответствующими специалистами (ревматологом, дерматологом, эндокринологом и др.). Если ССГ вызван медикаментозной терапией, в первую очередь следует отменить или заменить причинно значимый препарат.

Для увлажнения поверхности глаза применяют замещающие дефицит СЖ препараты, которые образуют на поверхности глазного яблока достаточно стабильную СП, включающую в себя все компоненты слезы больного, если ее продукция еще сохранена. Основные требования, которые в настоящее время предъявляют к слезозаменителям, – соответствие физиологическим характеристикам естественной слезы (нейтральная РН среды, изотоничность, соответствующая осмолярность и др.), отсутствие токсичности, хорошая переносимость, отсутствие риска загрязнения микрофлорой, безопасный консервант, отсутствие эффекта привыкания и отрицательного влияния на оптические свойства глаза, возможность использования при ношении контактных линз.

Выбор слезозамениителя зависит от степени тяжести и патогенетической формы ССГ и должен быть ориентирован на индивидуальные проявления ССГ у конкретного пациента.

Слезозаменители представляют собой водные растворы полимеров различной вязкости, которые по своим свойствам максимально приближены к показателям естественной слезы. В качестве вязкой основы используются эфиры целлюлозы, синтетические полимеры, карбомеры, природные полимеры, полисахариды и др. Дополнительными ингредиентами являются борная кислота, буферные системы, растворы электролитов и др.

При выборе слезозаменителей предпочтение отдают препаратам, содержащим консервант в минимальной концентрации или без консерванта, так как последний может оказывать токсическое влияние на эпителий роговицы, вызывая дегенеративные изменения эпителиоцитов, потерю ими микроворсинок, а также деструкцию бокаловидных клеток конъюнктивы, продуцирующих основную массу муцина, что ведет к ухудшению исходной ситуации и может усугубить тяжесть клинического течения ССГ. Известно, что при длительном применении препаратов консерванты разрушают липидный слой СП, что ведет к увеличению испарения и уменьшению стабильности СП. Кроме того, консерванты могут являться причиной развития аллергических реакций.

Если до недавнего времени выбор препаратов искусственной слезы был довольно ограниченным, то сегодня в Украине зарегистрировано более 30 слезозаменителей, различных не только по основному действующему веществу, степени вязкости, длительности увлажнения поверхности глаза, но и по способности восстанавливать определенный слой СП. В связи с этим перед офтальмологом стоит задача правильного выбора препарата, замещающего СЖ.

По основному действующему веществу слезозаменители, имеющиеся на рынке Украины, представлены: производными метилцеллюлозы – Артелак, Оптиве, Гипромеллоза, Штучні Сльози; производными поливинилового спирта – Сикапротект, Офтолик; производными поливинилпирролидона – Вет-Комод; карбомерами на основе производных полиакриловой кислоты – Сикапос (карбомер 980), Офтагель (карбомер 974P + поливиниловый спирт), Видисик (карбомер 980NF); производными гиалуроновой кислоты – Артелак® Всплеск, ОКУхил С, Окутиарз, Оптинол, Теалоз Дуо, Хило-Комод, Хило-Комод Форте, Хило-Кеа; производными на основе гидроксипропилгуара – Систейн Аква, Систейн Ультра, Систейн Баланс, Систейн Гелевый Раствор; производными TS-полисахарида – Визин® Чистая Слеза (1 день); капли на основе 0,5% и 2% эктоина – Eye-t и Eye-t Эктоин Про; катионная наноэмульсия Катионорм. Из перечисленных препаратов природными полимерами являются гиалуроновая кислота, гидроксипропилгуар, эктоин, трегалоза и TS-полисахарид. Не содержат консервантов слезозаменители Артелак® Всплеск, ОКУхил С, Окутиарз, Оптинол; Теалоз Дуо, Хило-Комод, Хило-Кеа, Хило-Комод Форте и Катионорм, Eye-t Эктоин Про, Теалоз Дуо (гиалуроновая кислота + трегалоза) и Хило-Кеа (гиалуроновая кислота + декспантенол) наряду со слезозамещающими свойствами обладают кератопротекторными эффектами.

Слезозаменители без консервантов являются препаратами первого выбора при лечении ССГ тяжелой степени, а также у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом.

Другим важным направлением в лечении ССГ является регенерирующая терапия. С целью стимуляции репаративной регенерации используют декспантенол (Корнерегель), желе Солкосерила, тиатриазолин, тауфон, глазные капли и мази с витамином А (Сенсивит), Катахром, Квинакс, антиоксиданты (эмоксипин), витамины А, С, Е, кверцетин (Липофлавон). При дефектах эпителия роговицы и рецидивирующих эрозиях хороший эффект оказывают инстилляцией ауто-сыворотки крови. Для лечения ССГ используют также глазные смазки (лубриканты), наиболее часто – смесь вазелина и ланолина или 0,25% глазную стрептоцидовую мазь.

Для лечения воспаления поверхности глаза при ССГ применяют 0,05% раствор циклоспорина А (Рестасис). Препарат блокирует активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов, подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, снижает лимфоцитарную инфильтрацию СЖ, а также гиперплазию конъюнктивы, оказывает противовоспалительное действие. Однако для достижения эффекта необходимы инстилляцией препарата в течение не менее 3 мес. В нашем институте для лечения ССГ разработана магнитотерапия на область слезной железы, которая позволяет усилить слезопродукцию и улучшить микроциркуляцию в переднем отделе глаза.



Артелак Всплеск, раствор увлажняющий для глаз и контактных линз – С.С. № PR.285-17
Информация для профессиональной деятельности медицинских работников.
Согласовано в печать 12.02.2018 ART-UA1802-16-01.

При выборе слезозамениителя необходимо учитывать особенности направленного действия препарата в соответствии с основным действующим компонентом. При ССГ, обусловленном дефицитом водного компонента СП, показаны препараты низкой вязкости (производные метилцеллюлозы, поливинилового спирта, гиалуроновой кислоты и др.), а также средства с трансформирующим эффектом на основе гидроксипропилгуара. При ССГ, обусловленном повышенным испарением СП, связанным с патологией липидного слоя СП (наиболее часто встречается при хронических блефаритах, дисфункции мейбомиевых желез), показано применение препаратов, замещающих липидный слой СП. К числу таких препаратов относятся слезозаменители эмульсионного типа, основой которых является эмульсия минерального масла в воде с анионно-фосфолипидным комплексом, обеспечивающим пролонгированное восстановление липидного слоя (Систейн Баланс), катионная наноэмульсия Катионорм и глазные капли на основе эктоина Eye-t Эктоин Про.

Комплекс лечения ССГ при дисфункции мейбомиевых желез должен обязательно включать гигиену краев век, теплые компрессы и массаж век, системное применение доксицилина по 50 мг не менее 6 нед, по показаниям – антибиотики местно не более 10 дней.

При ССГ легкой степени назначают слезозаменители с низкой вязкостью, которые закапывают до 4 раз в день. Препараты с высокой вязкостью и гели более эффективны при ССГ средней и тяжелой степени. При ССГ средней степени тяжести инстилляцией слезозаменителей низкой вязкости 4-6 р/сут дополняют гелеобразными препаратами с высокой вязкостью 2 р/сут. При ССГ средней и тяжелой степени применяют циклоспорин А 0,05% (Рестасис) 2 р/сут. Перед сном в глаз закладывают мазевую основу, представляющую смесь вазелина и ланолина, или 0,25% глазную стрептоцидовую мазь, которая облегчают открывание глаз утром.

При ССГ тяжелой степени инстилляцией слезозаменителей с низкой вязкостью (предпочтительно без консервантов) 6-8 р/сут сочетают с гелеобразными формами 2-4 р/сут. При ССГ особо тяжелой степени применяют безконсервантные формы слезозаменителей с низкой вязкостью, корнеосклеральные контактные линзы, проводят окклюзию слезных точек и слезных канальцев специальными obturators, временную блефарорафию. Их использование позволяет создать временные или постоянные условия для сокращения оттока СЖ из конъюнктивальной полости.

Благодаря современным научным разработкам спектр препаратов, замещающих СЖ, постоянно расширяется. Сегодня стало возможным замещение не только липидного и водного, но и муцинового компонента СП.

Таким образом, сегодня в распоряжении офтальмологов для лечения ССГ имеется довольно большой арсенал медикаментозных средств с различным механизмом действия, правильный подбор которых при своевременно установленном диагнозе обеспечит объективное и субъективное улучшение симптомов и признаков ССГ, а также поддержание оптимального качества зрения на протяжении дня и существенно улучшит качество жизни пациентов.