Применение 0,05% циклоспорина при различных заболеваниях глазной поверхности

Д.Ю. МАЙЧУК, О.А. ВАСИЛЬЕВА, М.М. ШОКИРОВА

ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Бескудниковский б-р, 59А, Москва, Российская Федерация, 127486

Доказана роль хронических воспалительных заболеваний глазной поверхности (аллергические блефароконъюнктивиты, хронические рецидивирующие халязионы, нитчатый кератит, рецидивирующие эрозии роговицы герпетического генеза, поздние фазы аденовирусного кератоконъюнктивита и др.) в формировании вторичного синдрома сухого глаза. Однако методы терапии подобных индуцированных состояний нарушения слезообразования не имеют фактора, направленного на длительный контроль воспалительного процесса. Таковым фактором может выступать применение глазных капель 0,05% циклоспорина, эффект применения которого изучен в зарубежной практике. Отечественный опыт применения суммирован на встрече Российской группы экспертов в области изучения синдрома сухого глаза; были сделаны выводы об эффективности препарата в терапии вторичного синдрома сухого глаза при некоторых состояниях, таких как аллергический блефароконъюнктивит, состояние после аденовирусного кератоконъюнктивита и др.

Ключевые слова: *вторичный синдром сухого глаза, аденовирусный кератоконъюнктивит, аллергический блефарит, циклоспорин, Рестасис.*

Use of cyclosporine 0.05% in various ocular surface disorders

D.YU. MAYCHUK, O.A. VASIL'EVA, M.M. SHOKIROVA

Academician S.N. Fyodorov Intersectional Research and Technology Complex «Eye Microsurgery», 59A Beskudnikovskiy bulvar, Moscow, Russian Federation, 127486

It is proved that chronic ocular surface inflammatory disease (including allergic blepharitis, recurrent chalyazia, punctuate keratitis, recurrent herpetic corneal erosions, late stages of adenoviral keratoconjunctivitis, etc.) takes part in the development of secondary dry eye syndrome (DES). However, therapies for inflammation-induced impairment of tear production do not provide long-term control of inflammatory process. Cyclosporine 0.05% eye drops are an option. Their effect is well-studied in foreign practice. Local application experience of cyclosporine 0.05% eye drops was summarized at a meeting of the Russian expert group on DES and conclusions were made on their effectiveness in treatment of dry eye syndrome associated with certain ocular surface inflammatory disorders, such as allergic blepharoconjunctivitis, late stages of adenoviral keratoconjunctivitis, and others.

Key words: *secondary dry eye syndrome, adenoviral keratoconjunctivitis, allergic blepharitis, cyclosporine, Restasis.*

Благодаря развитию диагностики нарушений слезообразования, росту информированности офтальмологов и расширению понятия патогенетических причин формирования синдрома сухого глаза (ССГ) встает вопрос о схемах эффективного лечения уже не только собственно ССГ, но и ССГ, индуцированного воспалительными заболеваниями глазной поверхности. Среди последних наиболее распространенными являются аллергические блефароконъюнктивиты, хронические рецидивирующие халязионы, нитчатый кератит, рецидивирующие эрозии роговицы герпетического генеза, поздние фазы аденовирусного кератоконъюнктивита (АК) и другие заболевания, характеризующиеся хроническим воспалительным процессом глазной поверхности [1].

Терапия ССГ, как первичного, так и индуцированного воспалительными заболеваниями глазной поверхности в настоящее время не ограничивается использованием слезозаместителей [2, 3]. Применение интерферона (Офтальмоферон), кортикостероидов (дексаметазон), системных иммуномодуляторов (Ликопид), использование обтураторов слезных каналов, механическое и медикаментозное восстановление функции мейбомиевых желез, гигиена век (Теагель, Блефаросалфетки и Блефаролосьон) — меры, без которых применение собственно слезозаместителей-лубрикантов является неполноценным. [1] Однако ни одна из современных методик терапии не носит патогенетический характер, направленный на основной фактор формирования ССГ — хроническое воспаление глазной поверхности. Применение кортикостероидов здесь не берется в расчет в связи с невозможностью их длительного безопасного применения. К тому же фактор угнетения регенеративных свойств, сопутствующий применению кортикостероидов, особенно негативен в условиях сухого кератоконъюнктивита. На этом фоне разработка топического препарата, характеризующегося специфическим противовоспалительным эффектом (снижение активности Т-лимфоцитов и экспрессии провоспалительных цитокинов) и снижающего активность апоптоза клеток глазной поверхности (снижение уровня молекулярных маркеров апоптоза), являлась не только необходимой, но и принципиальной в плане совершенствования лечения ССГ в целом [4, 5].

© Коллектив авторов, 2014

Для корреспонденции:
Майчук Дмитрий Юрьевич — д-р мед. наук
e-mail: maychuk@mail.ru

Глазные капли 0,05% циклоспорина («Рестасис») были зарегистрированы в качестве препарата патогенетического лечения сухого кератоконъюнктивита. В ходе исследований было установлено, что циклоспорин регулирует процессы иммуноопосредованного воспаления в эпителиальных тканях, ингибируя продукцию ICAM-1 [6]. В исследованиях K. Kunert и соавт. также было показано снижение иммунной активации посредством уменьшения количества клеток с положительной реакцией на CD11a и HLA-DR через 6 мес местной терапии 0,05% циклоспорином. Подобное уменьшение количества клеток позволяет предположить, что 0,05% циклоспорин, препятствуя миграции новых лимфоцитов в конъюнктиву, способствует угасанию воспалительного процесса [7]. Именно комбинированное влияние на факторы воспаления, блокирование кальциневрина в Т-лимфоцитах и уменьшение выброса провоспалительных цитокинов, а также ингибирование апоптоза клеток конъюнктивы способствуют восстановлению нормальной архитектоники слезных желез и повышению плотности бокаловидных клеток у пациентов с ССГ на фоне терапии 0,05% циклоспорином [8]. Клиническая эффективность капель 0,05% циклоспорина («Рестасис») в виде глазной эмульсии в лечении ССГ доказана более чем 10-летним опытом применения. Схема терапии четко определена — 1 капля Рестасис 2 раза в день в течение 6 мес в сочетании со слезозаместителями [9].

Если учитывать, что основным звеном формирования ССГ является хронический воспалительный процесс, медленно развивающийся из-за нарушения баланса слезной пленки, то вполне естественным является значительно более быстрое формирование вторичного ССГ на фоне воспалительной реакции при любом патологическом процессе роговицы, век, конъюнктивы [10]. К таким сочетанным с вторичным ССГ нозологиям можно отнести: аллергический блефароконъюнктивит, АГ, блефариты и дисфункцию мейбомиевых желез, герпетический кератоконъюнктивит и др.

Аллергический и атопический блефароконъюнктивиты отличаются хроническим рецидивирующим течением. Иммунопатологические изменения при данном процессе характеризуются активной инфильтрацией тканей эозинофилами, а также интерлейкином-2, который вырабатывается активированными Т-лимфоцитами. [11] Необходимость проведения длительной терапии повышает риск осложнений при использовании кортикостероидов. Длительное применение циклоспорина позволяет патогенетически воздействовать на воспалительный процесс и избежать риска осложнений, характерных для длительной терапии кортикостероидами [12]. Эффективность глазных капель 0,05% циклоспорина была показана в рандомизированном, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [13], в котором принимали участие пациенты с отсутствием эффекта от лечения кортикостероидами. В ходе наблюдения выраженность симптомов заболевания уменьшилась в группе пациентов, получавших циклоспорин в течение 4 нед лечения.

Одним из наиболее частых в общей клинической практике примеров развития вторичного ССГ является формирование 4-й фазы (фазы сухого глаза) АК, возникающей в сроки 3—5 мес после начала острого процесса [14]. Причинами нарушения слезообразования при АК выступают два фактора: во-первых, апоптоз клеток конъюнктивы, в особенности бокаловидных клеток, отвечающих за выработку муцинов, и, во-вторых, нарушение рефлекторной активности в связи с резким снижением чувствительности роговицы на фоне отека в зоне образования субэпителиальных инфильтратов [15].

Естественно, применение только слезозаместительной терапии при ССГ, индуцированном АК, не решает проблемы хронического воспалительного процесса, способного сохраняться в течение многих месяцев и лет. Применение 0,05% циклоспорина в отдаленном периоде (через 2 мес после начала активного процесса) для контроля и снижения воспалительного процесса способно воздействовать на два фактора — терапию вторичного ССГ и снижение риска повторного возникновения субэпителиальных инфильтратов роговицы после активной фазы инфекционного воспаления. Подобная эффективность в контроле интенсивности инфильтратов была показана в работе G. Kontadakis [16].

Нарушение слезообразования при блефаритах является следствием прежде всего обструкции устьев мейбомиевых желез, проявляющейся снижением содержания липидного компонента слезной пленки. Традиционная схема лечения блефаритов включает гигиену век с теплыми компрессами, низкие дозы тетрациклина перорально, местные антибиотики, при необходимости стероиды для контроля воспаления. Многочисленными международными исследованиями подтверждена положительная роль циклоспорина: уменьшение признаков дисфункции мейбомиевых желез на 50% и увеличение времени разрыва слезной пленки в течение 3 мес наблюдения. Субъективный дискомфорт имел тенденцию к снижению в группе пациентов, применявших циклоспорин по сравнению с плацебо (33 и 51% соответственно) [17].

Одно из наиболее грозных заболеваний глазной поверхности, часто являющихся причиной роговичной слепоты [8], — герпетический кератит. Снижение зрения происходит из-за вторичного иммуноопосредованного стромального кератита. Этот процесс сопровождается активной васкуляризацией роговицы, в основе которой лежит выброс медиаторов воспаления активированными Т-лимфоцитами [18]. С целью контроля воспаления традиционно в схеме лечения герпетического кератита используются кортикостероиды, однако часть пациентов толерантна к их применению. Ингибирование циклоспорином активности Т-лимфоцитов позволяет также снижать активность васкуляризации роговицы, влияя на фактор роста эндотелия сосудов [19]. Так, в проспективном исследовании с участием пациентов, толерантных к лечению 1% преднизолоном, при применении 0,05% циклоспорина наблюдалось снижение признаков воспаления роговицы и увеличение остроты зрения на две строчки через 3 мес лечения. Также у пациентов наблюдалось уменьшение васкуляризации роговицы [19].

Отечественный опыт терапии вторичного синдрома сухого глаза

Теория вторичного ССГ в российской офтальмологии согласуется с общепринятой в мире теорией воспалительного генеза ССГ [20]. Однако терапевтическая практика ведения заболевания в сравнении с международной не отличается широтой методик. Это обусловлено несколькими факторами: незначительным применением обтураторов слезных каналов, недостатком методик, направленных на гигиену век и терапию мейбомиитов, меньшим спектром групп слезозаместителей и малым опытом применения глазных капель 0,05% циклоспорина.

Для обсуждения и систематизации опыта лечения подобных состояний 12 апреля 2013 г. в Москве состоялось совещание экспертов, имеющих опыт в научных исследованиях в области ССГ. В совещании приняли участие: профессора В.В. Бржеский, Е.Е. Гришина, Г.Б. Егорова, М.А. Ковалевская, д.м.н. Д.Ю. Майчук, к.м.н. Т.И. Полтанова, к.м.н. Т.Н. Сафонова, проф. А.Ю. Слонимский, проф. Ю.Б. Слонимский и д.м.н. С.В. Янченко.

Темой совещания экспертов были анализ и оценка зарубежного и собственного опыта использования иммуномодулирующей терапии в лечении индуцированного ССГ, возникающего на фоне воспалительных заболеваний конъюнктивы. Были доложены результаты терапии ССГ у пациентов с аллергическими конъюнктивитами, с передними и задними блефаритами, хроническими и рецидивирующими халязионами, после кератопластики, особенно в условиях болезни трансплантата, после перенесенного АК, при хронических рецидивирующих эрозиях, рецидивирующем герпетическом кератите, синдроме Лайела, дерматозах, розацеа, весеннем катаре, хирургии птеригиума и антиглаукомной хирургии.

Решением совещания экспертов было предложить термин «вторичный синдром сухого глаза» в качестве рабочего названия для индуцированных состояний нарушения слезообразования при воспалительных заболеваниях глазной поверхности.

При рассмотрении патологии, при которой возможно использование глазных капель 0,05% циклоспорина («Рестасис») для лечения вторичного ССГ, эксперты сошлись во мнении, что подобная терапия возможна в следующих случаях:

— аллергический блефароконъюнктивит продолжительностью заболевания более 12 мес (терапия в течение 3 мес с пролонгацией до 6 мес);

— поллинозный кератоконъюнктивит и весенний катар (в течение 3 мес с пролонгацией до 6 мес);

— токсико-аллергический кератоконъюнктивит продолжительностью заболевания более 3 мес (терапия в течение 3 мес);

— субэпителиальные инфильтраты как исход рецидивирующего АК при затяжном (торпидном) течении (терапия до 6 мес);

— нитчатый кератит продолжительностью заболевания более 3 мес (терапия до 6 мес);

— болящая буллезная кератопатия (терапия до 6 мес);

— склерит и эписклерит продолжительностью заболевания более 3 мес (терапия в течение 3 мес);

— множественные рецидивирующие халязионы продолжительностью заболевания более 3 мес (терапия в течение 3 мес).

Глазные капли 0,05% циклоспорина («Рестасис») применяются согласно стандартным рекомендациям — по 1 капле 2 раза в день; их использование не предполагает отмены назначений, общепринятых при данных состояниях.

Эксперты высказались о возможной, хотя и неоднозначной эффективности использования иммуномодулирующей терапии для лечения вторичного ССГ при иридоциклите, при подготовке к рефракционной хирургии и после нее, хирургии рецидивирующего птеригиума, при высоком риске отторжения трансплантата при кератопластике (при применении глазных капель 0,05% циклоспорина в ходе подготовки к пересадке роговицы), при метагерпетическом кератите (вне стадии обострения).

Всеми экспертами была отмечена бесперспективность применения глазных капель 0,05% циклоспорина при следующих состояниях: задний увеит, туберкулезный кератит, острый бактериальный конъюнктивит, острая язва роговицы, решетчатая дистрофия роговицы, кератоконус.

В качестве противопоказаний были названы герпетический кератит в острой стадии, герпетическая эрозия.

Заключение

Таким образом, суммируя зарубежный и отечественный опыт, а также современное понимание патогенеза вторичного ССГ, можно рекомендовать использование 0,05% циклоспорина не только для лечения первичного ССГ, но и в схемах терапии хронических воспалительных заболеваний глазной поверхности, индуцирующих нарушение слезообразования. При этом именно наличие длительного вялотекущего воспалительного процесса является основным показателем для начала терапии 0,05% циклоспорином. Следует учитывать, что быстрого регресса воспаления на фоне монотерапии 0,05% циклоспорином ожидать нельзя; возможно сочетанное применение капель дексаметазона коротким курсом в начале терапии циклоспорином.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Майчук Д.Ю.* Патогенетическое обоснование лечения и профилактики вторичных нарушений слезообразования: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2005.
2. *Бржеский В.В., Сомов Е.Е.* Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение). Изд. 2-е, част. перераб. и доп. СПб.: Левша 2003.
3. *Stern M.E., Beuerman R.W., Fox R.I., Gao J., Mircheff A.K., Pflugfelder S.C.* The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. Cornea 1998; 17: 584—589.
4. *Бржеский В.В., Майчук Д.Ю.* Новые возможности иммуносупрессивной терапии у больных с синдромом «сухого глаза». Офтальмологические ведомости 2012; 5 (1): 69—74.
5. *Pflugfelder S.C.* Antiinflammatory therapy for dry eye. Am. J. Ophthalmol 2004; 137: 337—342.
6. *Oran A., Marshall J.S., Kondo S., Paglia D., Mckenzie R.C.* Cyclosporin inhibits intercellular adhesion molecule-1 expression and reduces mast cell numbers in the asebia mouse model of chronic skin inflammation. Br. J. Dermatol 1997; 136: 519—526
7. *Kunert K.S., Tisdale A.S., Gipson I.K.* Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. Arch. Ophthalmol 2002; 120: 330—337.
8. *Donnenfeld E., Pflugfelder S.C.* Topical ophthalmic cyclosporine: pharmacology and clinical uses. Surv. Ophthalmol 2009; 54 (3): 321—338.
9. *Sall K., Cohen S., Christensen M.* An evaluation of the efficacy of a Cyclosporine-based dry eye therapy when used with marked artificial tears as a supportive therapy in dry eye. Eye Contact. Lens 2006; 32: 21—26.
10. *Pflugfelder S., Jones D.T., Ji Z., Afonso A., Monroy D.* Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjogren's syndrome kerato-conjunctivitis sicca. Curr. Eye Res 1999; 19: 201—211.
11. *Foster C.S., Rice B.A., Dutt J.E.* Immunopathology of atopic keratoconjunctivitis. Ophthalmology 1991; 98: 1190—1196.
12. *Pucci N., Novembre E., Cianferoni A., Lombardi E., Bernardini R.* Efficacy and safety of cyclosporine eyedrops in vernal keratoconjunctivitis. Ann. Allergy Asthma Immunol 2002; 89: 298—303.
13. *Akpek E.K., Dart J.K., Watson S., Christen W., Dursun D., Yoo S., O'Brien T.P., Schein O.D., Gottsch J.D.* A randomized trial of topical cyclosporine

0.05% in topical steroid-resistant atopic keratoconjunctivitis. Ophthalmology 2004; 111: 476—482.

14. *Майчук Д.Ю.* Инфекционные заболевания глазной поверхности (конъюнктивиты и кератоконъюнктивиты). В кн.: Майчук Д.Ю., ред. Синдром «красного глаза»: практическое руководство для врачей-офтальмологов. М: Офтальмология 2010: 18—50.

15. *Levinger E., Slomovic A., Sansanayudh W., Bahar I., Slomovic A.R.* Topical treatment with 1% cyclosporine for subepithelial infiltrates secondary to adenoviral keratoconjunctivitis. Cornea 2010; 29 (6): 638—640.

16. *Kontadakis G., Plaka A., Limnopoulou A., Diakonis V., Kymionis G.* Topical treatment with 0.05% cyclosporine for subepithelial infiltrates secondary to adenoviral keratoconjunctivitis. Acta Ophthalmologica 2011; 89: 0. doi: 10.1111/j.1755-3768.2011.410.x

17. *Perry H.D., Doshi-Carnevale S., Donnenfeld E.D., Solomon R., Biser S.A.* Efficacy of commercially available topical cyclosporine A 0.05% in the treatment of meibomian gland dysfunction. Cornea 2006; 25: 171—175.

18. *Banerjee K., Biswas P.S., Kumaraguru U., Schoenberger S.P., Rouse B.T.* Protective and pathological roles of virus-specific and bystander CD8+ T cells in herpetic stromal keratitis. J. Immunol 2004; 173: 7575—7583.

19. *Rao S.N.* Treatment of herpes simplex virus stromal keratitis unresponsive to topical prednisolone 1% with topical cyclosporine 0.05% Am. J. Ophthalmol 2006; 141: 771—772.

20. *Lemp M.A., Baudouin C., Baum J., Dogru M., Foulks G.N., Kinoshita S., Laibson P., McCulley J., Murube J., Pflugfelder S.C., Rolando M., Toda I.* The definition and classification of dry eye disease: Report of the definition and classification subcommittee of the international Dry Eye WorkShop (2007). Ocul. Surf 2007; 5: 75—92.

Поступила 23.01.2014