

Анализ этиологии нитчатого кератита, сочетание его с системной патологией и этиопатогенетические подходы к терапии

Д.Ю. Майчук, И.А. Пронкин, Ю.В. Колубелова

ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, Москва

РЕФЕРАТ

Цель. Проанализировать характер сопутствующей патологии и частоту встречаемости нозологий у пациентов с нитчатым кератитом и провести сравнительный анализ эффективности различных схем терапии нитчатого кератита.

Материал и методы. Было обследовано 30 пациентов (60 глаз) с диагнозом нитчатого кератита, разделённых на 3 группы в зависимости от схемы лечения (1 группа: Витабакт, Хилогар-комод, Баларпан, Корнерегель – 4 раза в день; 2 группа: та же репаративная терапия и дексаметазон по убывающей схеме; 3 группа: та же репаративная терапия и 0,05% раствора циклоспорина по схеме). Диагностические методы: биомикроскопия роговицы, анкетирование, тест Ширмера-1, проба Норна, индекс поражения роговицы.

Результаты. У 100% пациентов были выявлены сопутствующие заболевания (у 89,5% – эндокринные и ревматоидные). Тест Ширмера имел переменные результаты, не имеющие какой-либо закономерности и зависимости от проведенной терапии. Все остальные методы исследования выя-

вили резкое улучшение в 1-й и 2-й группах (более выраженное во 2-й) уже ко 2-й неделе лечения, однако с быстрым ухудшением после 1-го мес. наблюдения с дальнейшей отрицательной динамикой. В 3-й группе улучшение наступало более медленно, но оставалось стабильным в течение всего периода наблюдения.

Выводы. 1. У пациентов с нитчатым кератитом в 89,5% случаев встречаются эндокринные либо ревматоидные заболевания. 2. Применение дексаметазона в комплексной терапии нитчатого кератита позволило достичь быстрой резорбции эпителиальных дефектов и купирования симптомов синдрома «сухого глаза». 3. Применение препарата 0,05% циклоспорина А как компонента комплексного лечения способствовало более медленному улучшению, но позволило достичь наиболее длительной ремиссии.

Ключевые слова: нитчатый кератит, 0,05% циклоспорин А. ■

Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в упомянутых материале и методах.

Офтальмохирургия.– 2014.– № 4.– С. 35–40.

ABSTRACT

Filamentary Keratitis Etiology Analysis, its Combination with Systemic Diseases and Etiopathogenic Treatment Regimens

D.Y. Maychuk, I.A. Pronkin, Y.V. Kolubelova

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow

Purpose. To analyze concomitant pathology contributing to filamentary keratitis and its incidence and to evaluate an effectiveness of different treatment regimens.

Material and methods. The examination included 30 patients (60 eyes) with filamentary keratitis. All patients were divided into 3 groups depending on treatment regimen: group 1 – Vitabact, Hylogar-comod, Balarpan, Corneregel 4 t/d; group 2 – the same reparative treatment and dexamethasone; group 3 – the same reparative treatment and 0.05% cyclosporine A. Among investigative methods there were following diagnostic methods: patients' questionnaire, biomicroscopy, 5-region corneal fluorescein staining scale, Shirmertest – 1, TBUT- test. Follow-up period was 6 months.

Results. Concomitant diseases were revealed in 100% of patients (89.5% – endocrine pathology or rheumatoid diseases).

Shirmer test results were variable and no appropriateness and dependency on treatment regimen were found. All other tests detected data increased dramatically at the 2-3 weeks of follow-up in the groups 1 and 2, but dropped down also very quickly after 1 month. In the group 3 improvement indices were slowly, but stayed stable for the whole follow-up period.

Conclusion. 1. Endocrine pathology or rheumatoid diseases or their combination appear in 89.5% of patients. 2. Dexamethasone as a component of combined therapy contributed to rapid filaments' resorption and to stop symptoms of dry eye syndrome. 3. Restasis promotes a stable remission.

Key words: filamentary keratitis, 0.05% cyclosporine A. ■

No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned.

Ophthalmosurgery.– 2014.– No. 4.– P. 35–40.

Нитчатый кератит – это хроническое рецидивирующее состояние роговицы, сопровождающееся образованием на роговице единичных, а чаще множественных эпителиальных разрастаний в виде нитей, фиксированных одним концом к ее эпителию [10, 13, 19, 20]. Согласно современным классификациям синдрома «сухого глаза» (ССГ) (Мадридская международная классификация, классификация «DEWS», классификация по Бржескому В.В. и Сомову Е.Е.), нитчатый кератит принято относить к проявлениям тяжелого течения ССГ, к тяжелому роговично-конъюнктивальному ксерозу [1, 4]. В своей практике мы довольно часто встречаемся с пациентами с тяжелой формой ССГ, но далеко не у всех развивается нитчатый кератит. Закономерно, что должен существовать фактор, способствующий развитию нитчатого кератита [3, 8, 10, 19]. Характерной особенностью нитчатого кератита является затяжное течение со слабopоложительной динамикой и непродолжительными периодами ремиссии, зависящими от активности сопутствующего общего заболевания [10, 11, 14, 19]. Поиск эффективной патогенетически обоснованной схемы лечения данной патологии остаётся актуальной проблемой терапевтической офтальмологии [1, 2, 5, 6, 9, 12].

Наиболее эффективным методом лечения нитчатого кератита признано применение местных кортикостероидов [3, 5, 10, 20]. Кортикостероиды обладают мощным противовоспалительным действием. Это объясняется их влиянием на все звенья патогенеза воспалительной реакции [3], а именно: они стабилизируют клеточные мембраны тучных клеток, препятствуя выходу из них ферментов, участвующих в воспали-

тельной реакции, а также ингибируют высвобождение интерлейкинов 1 и 2 и γ -интерферона из макрофагов и лимфоцитов. Кортикостероиды помимо прочего оказывают влияние и на систему комплемента, потенцируя распад его компонентов одновременно с ингибированием его синтеза. Отмечают действие кортикостероидов не только на клеточном, но и на генном уровне: они ингибируют экспрессию генов, кодирующих синтез провоспалительных белков. Под действием кортикостероидов уменьшается не только количество Т-лимфоцитов, но также снижается и их влияние на В-лимфоциты, они также ингибируют выработку иммуноглобулинов.

Безусловно, глюкокортикоидная терапия – это наиболее эффективный метод противовоспалительного лечения, однако её побочные действия (повышение внутриглазного давления, развитие катаракты и глаукомы, замедление эпителизации и др.) заставляют применять её с осторожностью, дозировать строго по схеме, применять крайне персонализированный подход, а порой и вовсе отказаться от неё.

Исходя из этого, учёные находят в постоянном поиске альтернативного или модифицированного метода противовоспалительной терапии. И в этом отношении одним из перспективных препаратов в офтальмологии является 0,05% раствор циклоспорина А (Рестасис), зарегистрированный как препарат для лечения ССГ. Препарат оказывает противовоспалительное и иммуномодулирующее действие [15, 16]. Циклоспорин блокирует выработку интерлейкинов-2, -3, -4 и γ -интерферона Т-клетками, интерлейкинов-3 и -5 тучными клетками и базофилами. В литературе есть данные, доказывающие эффективность циклоспорина

в концентрациях 0,5, 1 и 2% при таких заболеваниях, как поверхностный точечный кератит Тайджесона, весенний катар, реакция отторжения роговичного трансплантата, язва роговицы на фоне ревматоидного артрита, передний увеит, синдром Бехчета, герпетический стромальный кератит, синдром Когана, язва Мурена, атопический кератоконъюнктивит, субэпителиальные инфильтраты роговицы после эпидемического кератоконъюнктивита [7, 15-17]. Кроме того, есть данные об эффективности 0,05% циклоспорина А для коррекции местного иммунологического статуса, используя короткие схемы лечения, однако не оценивается возможность длительной коррекции иммунологического статуса [18]. Учитывая современную трактовку нитчатого кератита как варианта течения тяжелого ССГ, применение Рестасиса при данном заболевании является оправданным, хотя данных о его применении для лечения нитчатого кератита в литературе нами найдено не было. Также отсутствуют данные о проведении исследований по применению 0,05% раствора циклоспорина с целью снижения процента рецидивирования нитчатого кератита.

ЦЕЛЬ

Проанализировать характер сопутствующей патологии и частоту встречаемости нозологий у пациентов с нитчатым кератитом и провести сравнительный анализ эффективности различных схем терапии нитчатого кератита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было обследовано 30 пациентов (60 глаз) с диагнозом нитчатого кератита (рис. 1-3). Возраст пациентов – от 28 до 77 лет, среди них 25 женщин и 5 мужчин. Все пациенты были проконсультированы у смежных специалистов (терапевт, эндокринолог, ревматолог) на наличие сопутствующей патологии.

В зависимости от схемы применяемого лечения пациенты были разделены на 3 группы: 1-ю группу составили 10 пациентов (n=20 глаз), в

Для корреспонденции:

Майчук Дмитрий Юрьевич, докт. мед. наук, зав. отделом терапевтической офтальмологии;


Пронкин Иван Александрович, врач-офтальмолог;

Колубелова Юлия Владимировна, врач-офтальмолог, зав. консультативно-диагностическим отделением поликлиники

ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Адрес: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, 59а

E-mail: info@mntk.ru



Будущее в терапии «сухого глаза» уже сегодня^{1,2,3}

1. Rao SN. Topical cyclosporine 0.05% for the prevention of dry eye disease progression. J Ocul Pharmacol Ther. 2010;26(2):157-163. 2. Tu EY, Rheinstrom S. Ophthalmology 3rd Edition. St Louis, Mo: Mosby Elsevier;2009, pp324-329. 3. Allergan data on file. Re-analysis of the phase 3 studies evaluating the efficacy of cyclosporine 0.05% ophthalmic emulsion used twice daily for 6 months in the treatment of moderate to moderately severe keratoconjunctivitis sicca.

Сообщения о нежелательных явлениях следует направлять в адрес компании ООО «Аллерган СНГ САРЛ»
Россия по телефонам: +7(495) 778-98-25, 8-800-250-98-25 (звонок по России бесплатный), факс: +7(495) 778-98-26
или по электронной почте: MW-medinfo@Allergan.com

Рестасис® (циклоsporин – 0,05%), капли глазные – ЛП-000583, производитель: «Аллерган Сейлс ЛЛС», США.
Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

ООО «Аллерган СНГ САРЛ»: Россия, 109004, Москва,
ул. Станиславского, 21, стр. 2
Тел.: +7 (495) 974-0353, факс: +7 (495) 974-0354
RU/0228/2012



Рестасис®
(Циклоспорин 0,05%), капли глазные

лечении которых использовали антисептик пиклоксидин (Витабакт) и репаративную терапию препаратами Хилозар-комод, Баларпан, Корнерегель 4 раза в день. Во 2-ю группу вошли 9 пациентов (n=18 глаз), у которых использовалась та же репаративная терапия, а также дексаметазон по убывающей схеме. В 3-й группе 11 пациентов (n=22 глаза), помимо стандартной схемы, мы применяли 0,05% раствор циклоспорина (Рестасис) 2 раза в день со второй недели лечения на протяжении 6 мес. (табл. 1). Терапию назначали в течение 1 мес., за исключением убывающей схемы дексаметазона и схемы назначения Рестасиса.

Помимо основного офтальмологического лечения, всем пациентам проводили необходимую консервативную терапию общего заболевания у соответствующего специали-

ста. Срок наблюдения составил 6 мес.

Всем пациентам до лечения и каждую неделю на фоне терапии проводили следующие диагностические манипуляции: визометрию, биомикроскопию роговицы, метод клинического рисования, анкетирование (субъективные жалобы пациентов, выраженные в баллах), тест Ширмера-1, пробу Норна, среднестатистический расчёт поражения роговицы по секторам (индекс поражения). Для его расчёта использовали схему и таблицу, представленные на рис. 4. В каждом секторе оценивали количественные (один, несколько или множественные очаги) и качественные (по площади и глубине поражения) характеристики окрашивания очагов деэпителизации, выраженные в баллах (рис. 5). Итоговое число баллов являлось показателем индекса поражения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди пациентов с нитчатым кератитом, вошедших в исследование, у 100% были выявлены сопутствующие заболевания, в основном имеющие эндокринный и ревматоидный генез (табл. 2).

Тест Ширмера-1 имел переменные результаты, не имеющие какой-либо закономерности и зависимости от проведенной терапии (рис. 6).

По результатам анкетирования (анализа жалоб) было выявлено резкое улучшение в 1-й и 2-й группах исследования уже ко 2-й неделе исследования с пиком на 3-й неделе (по характеру жалоб), однако после отмены препаратов в обеих группах отмечалось резкое ухудшение состояния и возврат к исходно-

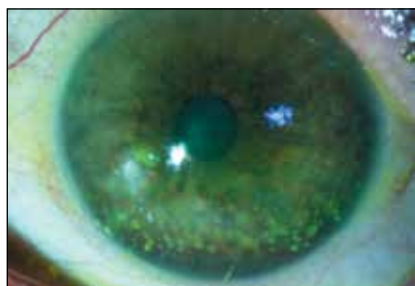


Рис. 1. Роговица пациента П. с нитчатым кератитом до начала терапии

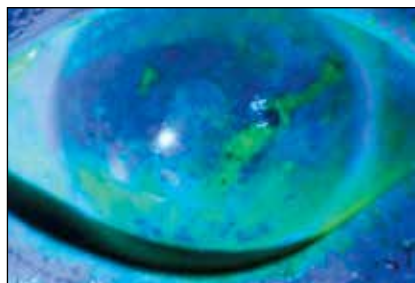


Рис. 2. Роговица пациента П. через 1 неделю после начала лечения

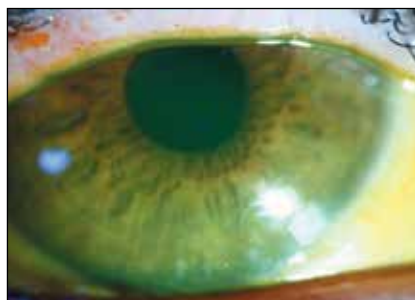
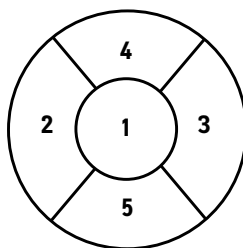


Рис. 3. Роговица пациента П. через 2 недели после начала лечения

Таблица 1

Схемы лечения в трёх группах исследования

I группа (n=20)	II группа (n=18)	III группа (n=22)
Хилозар-комод 4 р/д	Хилозар-комод 4 р/д	Хилозар-комод 4 р/д
Баларпан 4 р/д	Баларпан 4 р/д	Баларпан 4 р/д
Корнерегель 4 р/д	Корнерегель 4 р/д	Корнерегель 4 р/д
Витабакт 4 р/д	Дексаметазон (по схеме)	Рестасис (по схеме)



Сектора роговицы	флуоресцин		лиссаминовый зелёный	
	OD	OS	OD	OS
1 - центральный				
2 - назальный				
3 - темпоральный				
4 - верхний				
5 - нижний				
ИТОГО				

Рис. 4. Секторальная схема роговицы и таблица для оценки индекса поражения роговицы при окрашивании

Кол-во баллов	Качественная и количественная характеристика окрашивания
0	Окрашивания нет
1	Не более 5 микроочагов окрашивания в секторе
2	От 5 до 15 микроочагов или сливное окрашивание в секторе
3	Более 15 микроочагов или 2 сливных очага ИЛИ стромальная диффузия красителя в секторе
4	Более 15 микроочагов и 2 сливных очага с явным видимым эпителиальным дефектом и диффузией в строму в секторе

Рис. 5. Балльная система оценки поражения роговицы

Таблица 2

Частота встречаемости выявленной сопутствующей патологии у пациентов в трех группах исследования

Нозология	Частота встречаемости
Заболевание ЩЖ (гипотиреоз)	34,2%
Ревматоидный артрит	21,1%
Синдром Шегрена	2,6%
Сахарный диабет II типа	7,9%
Сочетание РА и заболеваний ЩЖ (узлы на фоне эутиреоза)	10,5%
Сочетание СД II типа и заболеваний ЩЖ (узлы на фоне эутиреоза)	13,2%
Эндокринные заболевания, ревматоидные не выявлены	10,5%

му состоянию к концу периода наблюдения (рис. 7). В третьей группе улучшение было постепенным (в течение 2-х мес.), но в дальнейшем оставалось стабильным с минимальным количеством субъективных жалоб. По результатам расчёта индекса поражения роговицы у пациентов из 1-й группы отмечалось некоторое улучшение, однако эпителиальные дефекты сохранялись на протяжении всего периода наблюдения. Индекс поражения роговицы сократился в среднем на $4,6 \pm 1,2$ балла. Во 2-й группе отмечали более благоприятную динамику заболевания, эпителиальные дефекты значительно уменьшились или вовсе исчезли через 2 недели проводимого лечения. Индекс поражения роговицы сократился в среднем на $6,1 \pm 2,3$ балла. Пациентов 3-й группы симптомы «сухого глаза» беспокоили в наименьшей степени, эпителиальный дефект закрылся уже через 2 недели лечения (индекс поражения роговицы сократился в среднем на $7,9 \pm 2,4$ балла) (рис. 8).

У пациентов из первой группы время разрыва слёзной плёнки изменялось незначительно, достигая 10 секунд в сроки 1 и 3 мес. после лечения. К 6 мес. время разрыва слёзной пленки снова опустилось до 6 сек. Показатели пробы Норна во второй группе менялись незначительно, оставаясь в пределах 7-10 сек. Однако на 6-й неделе эпителиальные дефекты и симптомы ССГ возобновились в более умеренной степени. В третьей группе отмечали увеличение времени разрыва слезной пленки, начиная с 1 мес. наблюдения, в среднем до 9-11 сек., период ремиссии продлился на протяжении всего периода наблюдения (рис. 9).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные данные теста Ширмера (в среднем $11 \pm 3,6$ мм) и пробы Норна (в среднем $6,3 \pm 0,5$ сек.) позволяют судить о том, что пациенты с нитчатым кератитом не страдают тяжёлой формой ССГ, а лишь имеют его симптомы, выраженные в той или иной степени. Таким образом, мы придерживаемся точки зрения, что нитчатый кератит сле-

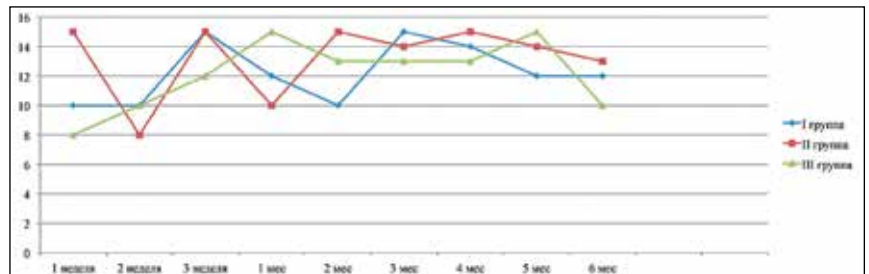


Рис. 6. Результаты теста Ширмера в трёх группах исследования в различные сроки наблюдения

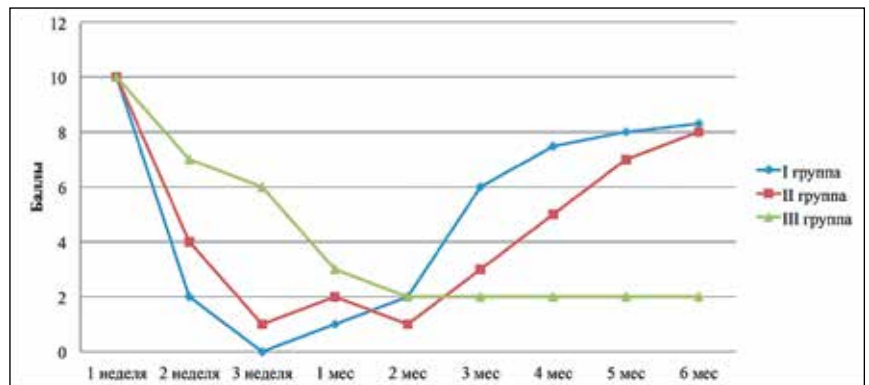


Рис. 7. Результаты анкетирования в трех группах исследования в течение всего периода наблюдения

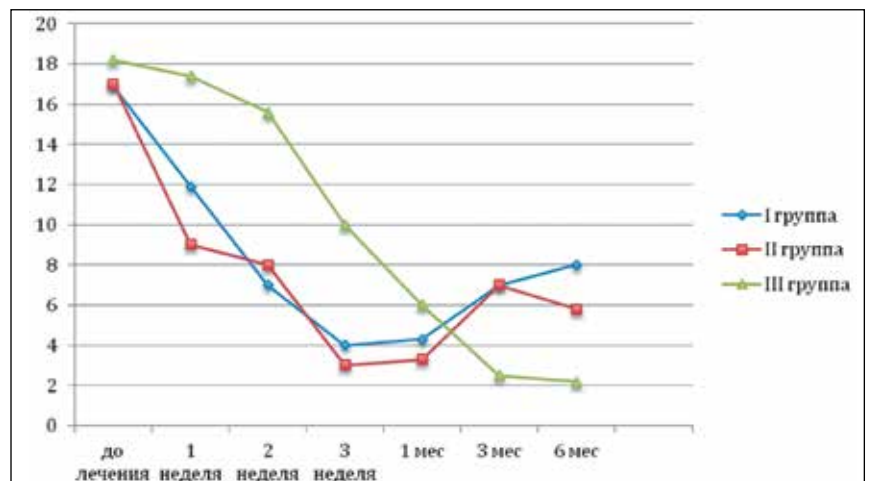


Рис. 8. Изменения индекса поражения роговицы в трех группах исследования в различные сроки наблюдения

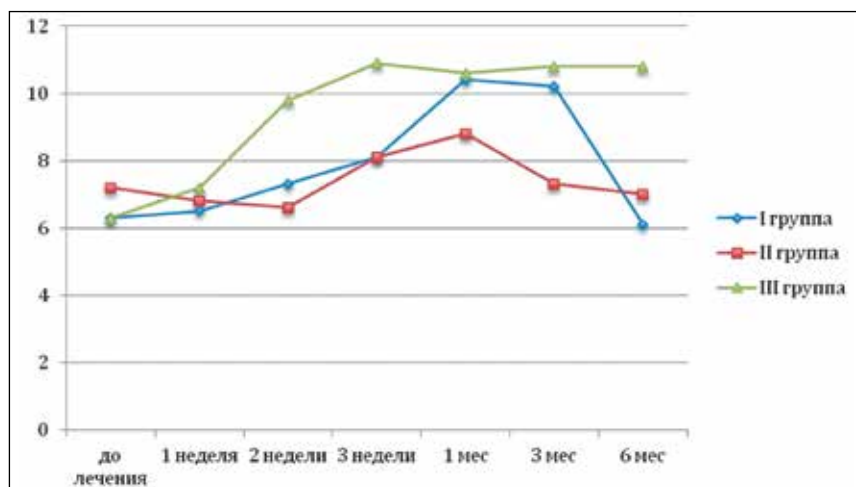


Рис. 9. Показатели пробы Норна в трёх группах исследования в различные сроки наблюдения

дует рассматривать как самостоятельное дистрофическое заболевание роговицы, отдельную нозологическую единицу.

У 89,5% обследованных пациентов была выявлена патология эндокринной сферы либо ревматоидные заболевания, либо их сочетание (см. табл. 2). Это говорит об общих звеньях патогенеза данных заболеваний с нитчатым кератитом, которые требуют дальнейшего детального изучения. Местную терапию нитчатого кератита следует дополнять системными препаратами для лечения сопутствующих заболеваний, т.е. терапия должна быть комплексной. Поэтому применение 0,05% раствора циклоспорина (Рестасис) в терапии нитчатого кератита является оправданным, учитывая наличие ССГ у данной группы пациентов.

В свою очередь, снижение выраженности или отсутствие нитчатых эпителиальных дефектов после длительной терапии Рестасисом может говорить о наличии контроля местной воспалительной реакции, что способствует снижению риска повторного развития нитчатых дефектов эпителия у данной группы пациентов.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с нитчатым кератитом в 89,5% случаев встречаются эндокринные либо ревматоидные заболевания.

2. Применение дексаметазона в комплексной терапии нитчатого ке-

ратита позволило достичь быстрой резорбции эпителиальных дефектов и купирования симптомов ССГ.

3. Применение препарата 0,05% циклоспорина А как компонента комплексного лечения способствовало быстрому наступлению эпителизации роговицы и характеризовалось наиболее комфортным состоянием пациентов, а также позволило достичь наиболее длительной ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Клиническая диагностика и лечение больных с сухим кератоконъюнктивитом на почве синдрома Сьегрена // Офтальмохирургия и терапия. – 2001. – № 1. – С.42-46.
2. Бржеский В.В., Майчук Д.Ю. Новые возможности иммуносупрессивной терапии у больных с синдромом «сухого глаза» // Офтальмол. ведомости. – 2012. – № 5. – С. 68-74
3. Кудряшова Ю.И. Уровень антипротеолитических ферментов в слезной жидкости при синдроме «сухого глаза» на фоне системных заболеваний соединительной ткани // Вестник ОГУ. – 2004. – № 9. – С. 238-239.
4. Майчук Д.Ю. Патогенетическое обоснование лечения и профилактики вторичных нарушений слезообразования: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2005. – 246 с.
5. Майчук Д.Ю., Васильева О.А., Шокирова М.М. Применение 0,05% циклоспорина при различных заболеваниях глазной поверхности // Вестн. офтальмол. – 2014. – Т. 130, № 2. – С. 68-71.
6. Пронкин И.А., Майчук Д.Ю., Чилингарян Л.Б., Григорян А.Р. Эффективность сочетанной терапии хро-

нических кератитов с бактериальным блефароконъюнктивитом // Федоровские чтения – 2011: Всероссийская науч.-практ. конф. с международным участием, 9-я. Тез. докл. – М., 2011. – С. 383-384.

7. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии: Рук-во для практикующих врачей / Под общ. ред. Е.А Егорова. – М.: Литтерра, 2004. – 954 с.

8. Сафонова Т.В., Груша Я.О., Федоров А.А., Исмаилова Д.С. Синдром «сухого глаза» и тяжёлые поражения роговицы у больных с эндокринной офтальмопатией // Врач. – 2009. – № 3. – С. 72-76.

9. Beetham W.P. Filamentary Keratitis // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. – 1935. – Vol. 33. – P. 413-435.

10. Bloomfield S.E., Gasset A.R., Forstot S.L., Brown S.I. Treatment of filamentary keratitis with the soft contact lens // Am. J. Ophthalmol. – 1973. – Vol. 76, № 6. – P. 978-980.

11. Davidson R.S., Mannis M.J. Filamentary keratitis. – Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005.

12. Gilbard J.P., Farris R.L. Tear osmolarity and ocular surface disease in keratoconjunctivitis sicca // Arch. Ophthalmol. – 1979. – Vol. 97. – P. 1642-1646.

13. Gumus K., Lee S., Yen M.T., Pflugfelder S.C. Botulinum toxin injection for the management of refractory filamentary keratitis // Arch. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 130, № 4. – P. 446-450.

14. Hamilton W., Wood T.O. Filamentary keratitis // Am. J. Ophthalmol. – 1982. – Vol. 93, № 4. – P. 466-469.

15. Harker D.B. A modified Schirmer tear test technique. Its uses in aiding the diagnosis of chronic keratoconjunctivitis sicca (filamentary keratitis) in dogs // Vet. Rec. – 1970. – Vol. 86, № 7. – P. 196-199.

16. Hingorani M., Calder V.L., Buckley R.J., Lightman S. The immunomodulatory effect of topical cyclosporin A in atopic keratoconjunctivitis // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1999. – Vol. 40. – P. 392-399.

17. Holland E.J., Olsen T.W., Ketcham J.M. et al. Topical cyclosporin A in the treatment of anterior segment inflammatory disease // Cornea. – 1993. – Vol. 12. – P. 413-419.

18. Kiang E., Tesavibul N., Yee R. et al. The use of topical cyclosporin A in ocular graft-versus-host-disease // Bone Marrow Transplant. – 1998. – Vol. 22. – P. 147-151.

19. Kim E.C., Choi J.S., Joo C.K. A comparison of vitamin A and cyclosporine A 0.05% eye drops for treatment of dry eye syndrome // Am. J. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 147. – P. 206-213.

20. Pronkin I., Maychuk D. Assessment of dry eye role in filamentary keratitis epidemiology // 5th EuCornea Congress. England-programme. – London, 2014. – P. 27.

Поступила 09.10.2014