

Офтальморозацеа – этиология, патогенез, новые подходы к терапии

Т.А. Чехова, В.В. Черных

Новосибирский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

РЕФЕРАТ

Цель. Анализ результатов комплексного лечения глазных проявлений розацеа с использованием 0,05% раствора циклоспорина для местного применения по схеме.

Материал и методы. Группа наблюдения составила 9 чел. (18 глаз) с диагнозом офтальморозацеа, осложнённого синдромом «сухого глаза» (ССГ). Острота зрения с коррекцией в наблюдаемой группе варьировала от 0,04 до 0,85 и составила в среднем $0,42 \pm 0,05$. Всем пациентам было проведено полное офтальмологическое обследование, также проба Ширмера, проба Норна, проверка выделительной способности мейбомиевых желез, анкетирование. Пациентам было отменено предшествующее местное лечение и назначен препарат циклоспорина 0,05% в каплях в сочетании со слезозаместительной терапией.

Результаты. Клиническое улучшение имело место у всех 9 пациентов в виде уменьшения роговичного синдрома, купирования явлений мейбомиевого конъюнктивита, блефарита, улучшения течения вторичного ССГ. Во всех случаях имело место значительное уменьшение краевой васкуляризации роговицы, частичное рассасывание субэпителиальных инфильтратов роговицы. В результате проведённого лечения

имело место повышение остроты зрения от 0,02 до 0,3 от исходной, средняя острота зрения с коррекцией после лечения составила $0,54 \pm 0,05$. Также имело место статистически значимое улучшение по данным функциональных методов исследования.

Выводы. 1. Пациентов с офтальморозацеа необходимо вести совместно с дерматологом и использовать как общие, так и местные методы терапии. 2. Применение препарата 0,05% циклоспорина А в каплях при офтальморозацеа в качестве основного звена местной терапии является эффективным методом, воздействующим как непосредственно на проявления офтальморозацеа, так и на вторичный ССГ. К основным преимуществам препарата относится инстилляционный характер его применения. 3. Имеют место объективные положительные результаты лечения у всех пациентов в сочетании с субъективным улучшением, уменьшением жалоб. Пациенты отмечают повышение качества жизни, что подтверждается данными анкетирования.

Ключевые слова: офтальморозацеа, синдром «сухого глаза», 0,05% циклоспорин А. ■

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

Офтальмохирургия. – 2016. – № 2. – С. 54-58.

ABSTRACT

Ophthalmic rosacea – etiology, pathogenesis, new approaches to the therapy

T.A. Chekhova, V.V. Chernykh

The Novosibirsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Novosibirsk

Purpose. To analyze results of a complex treatment of ocular manifestations of rosacea using a 0.05% solution of cyclosporine for a topical application according to a scheme.

Material and methods. The monitoring group consisted of 9 persons (18 eyes) with a diagnosis of ophthalmic rosacea complicated by the dry eye syndrome (DES). The best corrected visual acuity (BCVA) in the group varied from 0.04 to 0.85 and averaged at 0.42. All patients underwent a complete ophthalmic examination, as well as Schirmer's test, Norn's test, meibomian glands dysfunction (MGD) test, questionnaire. A previous topical treatment was canceled in patients of the monitoring group. Cyclosporine A (0.05%) drops were prescribed in combination with the lacrima substitutional therapy.

Results. Clinical improvement occurred in 100% of cases in the form of reduced corneal syndrome, improvement of meibomian conjunctivitis, blepharitis, of secondary DES. In all cases there was a significant decrease in corneal vascularization and corneal subepithelial infiltrates. As a result of performed treatment there was an increase in visual acuity from 0.02 to 0.3 of the initial one. The mean BCVA after the treatment was 0.54. There was also a statistically significant improvement according to functional methods.

Conclusions. 1. Ophthalmic rosacea is considered as a poly-etiological disease with a complex and incompletely studied pathogenesis. 2. The above-mentioned group of patients is necessary to treat together with dermatologist to use both

general and local therapy. 3. Cyclosporine A 0.05% drops usage is an effective method of local therapy in patients with ophthalmic rosacea, as it acts directly on the inflammation and the secondary DES. The main advantage of this medicine is an instillation nature of its application. 4. All patients have the objective positive results of treatment in all patients combined with subjective improvement,

decrease in complaints. Patients reported an improved quality of life, that confirms the questionnaire data.

Key words: *ophthalmic rosacea, dry eye syndrome (DES), 0.05% cyclosporine A.* ■

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

The Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.– 2016.– No. 2.– P. 54-58.

Розацеа – хроническое воспалительное заболевание кожи лица и глаз, в патогенезе которого ведущую роль играет изменение тонуса поверхностных артерий-ол ангионевротического генеза и гипертрофия сальных желёз.

Страдают чаще женщины в возрасте 45-55 лет [10, 21, 25].

Несмотря на обилие работ отечественных и зарубежных исследователей, посвященных изучению розацеа, этиология этого заболевания до сих пор не известна [10, 12, 15]. В настоящее время существуют следующие патогенетические концепции, рассматривающиеся в качестве основных звеньев в цепи развития розацеа: экзогенные факторы, к которым относятся алиментарные, в первую очередь алкоголь, горячие напитки, пряности; метеорологические влияния – солнечное излучение, тепло, холод; наличие очагов сопутствующей инфекции. К эндогенным факторам, приводящим к развитию розацеа, относятся нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта; патология эндокринной системы; психовегетативные нарушения; нарушения иммунной системы; сосудистая патология, в которой особое патогенетическое значение отводится нарушению регуляции мозгового влияния на крове-

носные сосуды кожи лица, в частности на лицевую вену; активация вазоактивных пептидов, приводящая к вазодилатации; нарушения системы гемостаза со сдвигом в сторону гиперкоагуляции [10, 19, 22, 23, 26].

Среди дерматологических диагнозов розацеа составляет около 5%.

Помимо классических форм розацеа, являющихся последовательными стадиями развития дерматоза, современные дерматологи выделяют особые формы заболевания, к числу которых относится офтальморозацеа [1, 6, 10, 12, 14, 19].

Проявления офтальморозацеа могут быть следующие:

1. Поражения век – хронический задний блефарит, дисфункция мейбомиевых желёз (ДМЖ), чаще по обструктивному типу, кисты сальных желёз, рецидивирующие ячмени, халазионы.

2. Поражения конъюнктивы – телеангиэктазии конъюнктивы, хроническая диффузная гиперемия конъюнктивы, гранулемы конъюнктивы, папиллярный конъюнктивит, фликтены конъюнктивы, рубцовый конъюнктивит.

3. Поражения роговицы затрагивают около 5-15% пациентов с розацеа. К клиническим проявлениям розацеа-кератита относятся: поверхностная точечная кератопа-

тия, краевая васкуляризация роговицы, субэпителиальная периферическая инфильтрация, истончение стромы, тенденция к прогрессированию и распространению глубокой и поверхностной неоваскуляризации, паннус, вторичный микробный кератит, язвы роговицы, перфорации роговицы, вторичная липидная кератопатия, «сухой» кератоконъюнктивит тяжёлого течения [6, 9, 10, 20, 21].

Многообразие этиологических и патогенетических факторов, лежащих в основе офтальморозацеа, определяет необходимость сочетанной – общей и местной – терапии [7, 8, 12, 13, 16].

При проведении общей терапии наиболее часто применяются антибиотики и метронидазол. Тетрациклины до сих пор остаются самыми эффективными в терапии розацеа. Лечение тетрациклинами, как правило, длительное – до 12 недель [2, 14, 15, 17, 18, 24].

К основным лечебным мероприятиям местного характера, используемым в комплексном ведении пациентов, относятся гигиена век, массаж век, медикаментозное лечение, витаминотерапия [3, 10, 20, 26].

В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе широко обсуждается вопрос о схемах эффективного, патогенетически обоснованного лечения не только синдрома «сухого глаза» (ССГ), но и ССГ, сочетающегося с хроническим воспалительным процессом глазной поверхности, так как эти два состояния сопутствуют друг другу. Офтальморозацеа относится как раз к группе вышеупомянутых воспалительных заболеваний глазной поверхности, методы терапии которых крайне многообразны, однако ни один из них не носит патогенетический характер [4, 9].

Для корреспонденции:

Черных Валерий Вячеславович, докт. мед. наук, профессор, директор Новосибирского филиала ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России;

Чехова Татьяна Анатольевна, канд. мед. наук, зав. отделением консервативного лечения

Новосибирский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Адрес: 630071, Новосибирск, ул. Колхидская, 10

Таблица 1

Острота зрения с коррекцией до и после лечения

Пациенты	OD до лечения	OS до лечения	OD после лечения	OS после лечения
1	0,35	0,4	0,45	0,5
2	0,6	0,8	0,8	0,85
3	0,04	0,06	0,07	0,08
4	0,25	0,3	0,4	0,6
5	0,7	0,85	0,85	0,95
6	0,09	0,09	0,2	0,25
7	0,3	0,2	0,5	0,35
8	0,5	0,65	0,6	0,7
9	0,7	0,6	0,8	0,75

В связи с этим разработка топического препарата для патогенетического лечения ССГ и обладающего специфическим противовоспалительным эффектом – снижение активности Т-лимфоцитов и экспрессии провоспалительных цитокинов, также снижающего активность апоптоза клеток конъюнктивы поверхности, – является крайне важным. Глазные капли 0,05% циклоспорина А («Рестасис») были зарегистрированы в качестве препарата патогенетического лечения ССГ. Однако комбинированное влияние на факторы воспаления, блокирование кальциневрина в Т-лимфоцитах и уменьшение выброса провоспалительных цитокинов, ингибирование апоптоза клеток конъюнктивы позволяет эффективно использовать «Рестасис» у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями глазной поверхности и ССГ, к группе которых относится офтальморозаца.

Решением совещания экспертов, которое состоялось в апреле 2013 г., было рекомендовано использование 0,05% циклоспорина в каплях не только для лечения ССГ, но и в схемах терапии хронических воспалительных заболеваний глазной поверхности, в том числе и офтальморозаца. При этом именно наличие длительного вялотекущего воспалительного процесса является основным показанием для начала терапии препаратом «Рестасис» [4, 5, 9, 11].

ЦЕЛЬ

Проанализировать результаты комплексного лечения глазных проявлений розацеа в сочетании с ССГ различной степени тяжести с использованием 0,05% раствора циклоспорина А для местного применения по рекомендуемой схеме.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Группа наблюдения составила 9 чел. (18 глаз) с диагнозом: офтальморозаца, осложнённый синдромом «сухого глаза» (ССГ). Возраст варьировался от 40 до 65 лет, все пациенты были женского пола. Максимальный стаж заболевания – 5 лет. В 3-х случаях диагноз был впервые поставлен в нашей клинике и в дальнейшем подтвержден. Во всех случаях диагноз розацеа был подтвержден дерматологом.

Всем больным проводилась кератометрия, рефрактометрия, визометрия, периметрия, биомикроскопия, биомикроофтальмоскопия, фоторегистрация переднего отрезка глаза, проба Ширмера, проба Норна (время разрыва слезной пленки), окрашивание глазной поверхности витальными красителями (лиссаминовым зеленым), ОКТ переднего отрезка глаза, также оценка свободного края века, проверка выделительной способности мейбомиевых желез мануальным способом.

Исходная острота зрения с коррекцией представлена в *табл. 1*.

Субъективные жалобы, оценка качества жизни пациентов определялись согласно опроснику Ocular Surface Disease Index (OSDI). Вопросы касались состояния зрения, затруднений в повседневной деятельности, зрительного дискомфорта. Опросник заполнялся до и после лечения.

Глазные проявления розацеа характеризовались хронической диффузной гиперемией конъюнктивы, выраженным роговичным синдромом, проявляющимся светобоязнью, блефароспазмом; ДМЖ по obstructivному типу, хроническим блефаритом, мейбомиевым конъюнктивитом. Роговичные проявления офтальморозаца характеризовались поверхностной точечной эпителиопатией, поверхностной васкуляризацией роговицы, помутнением роговицы различной степени тяжести. Все пациенты имели вторичный синдром «сухого глаза», выраженность которого варьировала от легкой до тяжелой степени. Во всех случаях имело место снижение остроты зрения в той или иной степени (*табл. 1*). Пациенты получали лечение также у дерматолога. Ранее проводимое офтальмологическое лечение, включающее антибактериальные капли, антисептики, слезозаместители, противовоспалительные препараты в виде инстилляций и мази, не давали значимого улучшения. Три человека не получали офтальмологического лечения до момента обращения в клинику. Предшествующее лечение было отменено всем пациентам группы наблюдения. В качестве альтернативы был назначен препарат циклоспорина А 0,05% (рестасис) в каплях (группа иммуносупрессоров), кратность инстилляций 2 раза в день, срок лечения не менее 6 мес. совместно с препаратами искусственной слезы в течение всего времени наблюдения.

В первые 7-10 дней лечения у 3 пациентов группы наблюдения имело место транзиторное жжение непосредственно после закапывания, которое купировалось самостоятельно через 5-7 мин. Системных побочных эффектов не наблюдалось. Препарат не был отменен ранее положенного срока ни в одном случае

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническое улучшение имело место во всех случаях (табл. 2).

В результате проведенного лечения имело место повышение остроты зрения от 0,02 до 0,3 от исходной (табл. 1).

Помимо объективных положительных результатов имело место значительное субъективное улучшение, исчезновение или частичное уменьшение жалоб, повышение качества жизни пациентов, что подтверждено данными опросника OSDI.

Разработанная нами схема по использованию циклоспорина А 0,05% в качестве важного звена терапии офтальморозацеа основана на большой роли воспаления в патогенезе заболевания в сочетании с ССГ различной степени выраженности.

Движущим моментом для создания новых подходов к лечению офтальморозацеа с использованием тонического 0,05% циклоспорина А явилось решение совещания экспертов, которое состоялось в апреле 2013 г., об использовании 0,05% циклоспорина А в целях не только для лечения ССГ, но и в схемах терапии хронических воспалительных заболеваний глазной поверхности, к которым относится офтальморозацеа. В настоящий момент не существует персонализированных высокоэффективных схем лечения заболевания.

В течение многих лет широко используются антибиотики и метронидозол в качестве системной терапии, однако длительное использование вышеназванных препаратов связано с развитием серьезных побочных эффектов и не гарантирует клиническое выздоровление [2, 14, 15, 17, 18, 24].

Традиционно длительно используемое местное лечение офтальморозацеа в виде мазей, антибактериальных, противовоспалительных капель, слезозаместительная терапия не оказывало существенных побочных эффектов, однако давало лишь временный, недолговечный положительный результат.

Такие лечебные мероприятия местного характера, как гигиена век, массаж век, длительная слезозаместительная терапия [3, 10, 20, 26], ни в коем случае не заменяют пред-

Таблица 2

Клинические проявления	Результаты лечения	
	Количество глаз	
	уменьшение симптомов	исчезновение симптомов
Диффузная гиперемия конъюнктивы	12	6
Роговичный синдром	8	10
Мейбомиевый конъюнктивит	12	6
Блефарит, ДМЖ	14	4
Точечная эпителиопатия роговицы	8	10
Поверхностная васкуляризация роговицы	4	14
Вторичный ССГ	16	2



Рис. Пациентка № 4: а) до лечения; б) через 2 мес. от начала лечения

ложенное лечение, но хорошо сочетаются и дополняют использование 0,05% циклоспорина А для местного применения.

Таким образом, полученные нами положительные результаты лечения наблюдаемой группы пациентов высокоэффективны, безопасны, хорошо переносятся пациентами и сопоставимы с немногочисленными данными научной литературы [27, 28].

В качестве наглядной демонстрации полученных результатов приведем клинический пример.

Клинический пример: пациентка Г., 58 лет (рис.).

Жалобы на снижение остроты зрения, выраженную светобоязнь, блефароспазм, покраснение обоих глаз, чувство инородного тела. Конъюнктивита резко гиперемирована. Роговица отечна, имеются помутнения, красная васкуляризация роговицы.

Первые жалобы появились 2 года назад.

Зрительные функции снизились в течение 1 года постепенно.

Диагноз розацеа поставлен впервые. Направлена на консультацию к дерматологу, который подтвердил диагноз.

Лечение: доксициклин в таблетках в течение 2-3 недель, Рестасис 2 р/д, гигиена век, Систейн Баланс 3 р/д.

При осмотре в динамике, начиная с 1-го мес. наблюдения и в течение последующих месяцев, повышение остроты зрения ОД с 0,25 до 0,4; OS – с 0,3 до 0,6 (номер пациента 4 в табл. 1), уменьшение гиперемии конъюнктивы, красной васкуляризации роговицы, повышение прозрачности роговицы. Наиболее значимым для пациентки было уменьшение светобоязни, блефароспазма, возможность находиться вне дома в солнечную погоду (рис.).

ВЫВОДЫ

1. Использование топического препарата 0,05% циклоспорина А в комплексном лечении офтальмо-

розацеа является эффективным методом, положительно воздействующим как непосредственно на проявления офтальморозацеа, так и на вторичный ССГ.

2. Помимо объективных положительных результатов имеет место значительное субъективное улучшение, исчезновение или частичное уменьшение жалоб, повышение качества жизни пациентов, что подтверждается данными опросника OSDI.

3. Вышеназванную группу пациентов необходимо вести совместно с дерматологом, учитывая сочетанный характер поражения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Ю.В. Роль фотодинамических повреждений кожи в патогенезе розацеа и современные пути его коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1997. – 19 с.
2. Бабаянц Р.С., Ильинская А.В., Громова С.А. и др. Метронидазол в терапии розацеа и периорального дерматита // Вестник дерматологии. – 1993. – № 1. – С. 13-17.
3. Беренбейн Б.А., Кряжева С.С., Шумай Н.И. Фототерапия в дерматологии. – М., 2002. – С. 2-3.
4. Бржеский В.В., Майчук Д.Ю. Новые возможности иммуносупрессивной терапии у больных с синдромом «сухого» глаза // Офтальмол. ведомости. – 2012. – № 5. – С. 68-74.
5. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Клиническая диагностика и лечение больных с сухим кератоконъюнктивитом на почве синдрома Сьергена // Офтальмохирургия и терапия. – 2001. – № 1. – С. 42-46.
6. Гюсан А.О. Два наблюдения ринофимы // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 1990. – № 5. – С. 65-67.
7. Ковалев В.М., Верба Я.И. Новый аэрозольный препарат «Скин-Кап» в комплексной терапии розацеа // Российский съезд дерматологов и венерологов; 7-й: Тез. докл. – Казань, 1996. – Ч. 1. – С. 138-139.
8. Кубанова А.А., Скрипкин Ю.К., Федоров С.М. и др. Спрегаль в терапии больных розовыми угрями и демодикозы // Новое в диагностике и лечении заболеваний, передающихся половым путем и болезней кожи: Науч.-практ. конф.: Тез. докл. – М., 1997. – С. 49-50.
9. Майчук Д.Ю., Васильева О.А., Шокирова М.М. Применение 0,05% циклоспорина при различных заболеваниях глазной поверхности // Вестник офтальмологии. – 2014. – № 2. – С. 68-71.
10. Потекаев Н.Н. Розацеа. – СПб, 2000. – 143 с.
11. Пронкин И.А., Майчук Д.Ю., Чидингарян Л.Б., Григорян А.Р. Эффективность сочетанной терапии хронических кератитов с бактериальным блефароконъюнктивитом // Федоровские чтения – 2011: Всероссийская науч.-практ. конф. с международным участием; 9-я: Тез. докл. – М., 2011. – С. 383-384.
12. Рыжкова Е.И., Лягушкина М.П. Комплексная терапия больных розацеа // Вестник дерматологии. – 1998. – № 6. – С. 16-22.
13. Самцов А.В. К вопросу о лечении розацеа кортикостероидными мазями // Вестник дерматологии. – 1996. – № 2. – С. 70-73.
14. Сницаренко О.В. Вазоактивные полипептиды при розацеа // Вестник дерматологии и венерологии. – 1989. – № 9. – С. 42-44.
15. Сницаренко О.В. Патогенетическое обоснование применения ингибиторов протеиназ в комплексном лечении розацеа // Врачебное дело. – 1996. – № 2. – С. 90-93.
16. Хамаганова И.В. Наружное применение клиона в комплексном лечении розацеа // Вестник дерматологии. – 1992. – № 5. – С. 36-38.
17. Basta-Juzbasic A., Dobric I. The effect of local administration of 'corticosteroids on the course and therapy of rosacea // Lijec-Vjesn. – 1989. – Vol. 111, № 3. – P. 89-93.
18. Carmichael A.J., Marks R., Graupe K.A., Zaumseil R.P. Topical azelaic acid in the treatment of rosacea // J. Dermatol. Treat. – 1993. – № 4 (suppl i). – P. 19-22.
19. Grove D.I., Mahmoud A.A.F., Waren K.S. Suppression of cell-mediated immunity by metronidazole // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. – 1997. – Vol. 54. – P. 422-427.
20. Plewig G., Kligman A.M. Akne und Rosazea. – Springer, Berlin, 1994. – 740 p.
21. Stokes J.H., Beeman H. Effect on the skin of emotional and nervous states. IV. The rosacea complex: a reappraisal, with special reference to the constitutional background and the rationale of treatment // Arch. Dermatol. Syphil. – 1992. – Vol. 26. – P. 478-494.
22. Usher B., Young G. Gastroscppic studies in rosace // Can. Med. Assoc. J. – 1996. – Vol. 75. – P. 111-113.
23. Van Ketel W.G. Rosacea-like tuberculid of Lewandowsky // Dermatologica. – 1988. – Vol. 116. – P. 201-210.
24. Veien N.K., Stabl D., Brodtbagen H. Granulomatous rosacea treated with tetracycline // Dermatologica. – 1991. – Vol. 163. – P. 267-269.
25. Whitlock F.A. Psychosomatic aspects of rosacea // Br. J. Dermatol. – 1991. – Vol. 73. – P. 137-148.
26. Wilkin J.K. Rosacea // Int. J. Dermatol. – 1993. – Vol. 22. – P. 393-400.
27. Xbechier B.F., Katz R.S., Fridman L.S. Efficacy of topical cyclosporine for the treatment of ocular rosacea // Adv. Ther. – 2009. – Vol. 26, № 6. – P. 651-659.
28. Yöcher N., Denoyer A., Pisella P.J. 0.05% cyclosporine a for treatment of chronic severe ocular surface disease // Can. J. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 44, № 4. – P. 406-411.

Поступила 05.05.2015

Профессиональная газета для офтальмологов и оптометристов

Российская офтальмология онлайн www.eyepress.ru

МИР ОФТАЛЬМОЛОГИИ

ООО «Издательство «Офтальмология»