

УДК

DOI:

## Нові можливості застосування таргетної терапії в практиці сімейного лікаря при лікуванні ускладнень запальних захворювань переднього відрізка ока

*Запальні захворювання очей є однією з найважливіших проблем офтальмології внаслідок значної поширеності, частого ураження осіб працездатного віку й небезпеки інвалідизуючих наслідків. Згідно з епідеміологічними дослідженнями, частота звернення пацієнтів із запальною офтальмопатологією становить 23 % і займає 2-ге місце після порушень рефракції й акомодатії (40,0 % звернень). На неї припадає близько 40 % амбулаторних пацієнтів і приблизно 80 % випадків тимчасової непрацездатності.*

Хвороба сухого ока (ХСО), або сухий кератокон'юнктивіт, є дуже поширеним патологічним станом, що несприятливо впливає на якість життя. Хоча в більшості пацієнтів захворювання є помірно тяжким, у найтяжчих випадках можуть розвиватися виразки рогівки й утворюватися шрами кон'юнктиви. Слід також зауважити, що перебіг ХСО утруднює носіння контактних лінз і погіршує прогноз рефракційних лазерних хірургічних втручань.

**29 червня відбулася науково-практична конференція «Сучасні академічні знання у практиці лікаря загальної практики — сімейного лікаря (Українська фахова школа з міжнародною участю)», у рамках якої розглядалися актуальні питання сучасної медицини: надання допомоги пацієнтам із неалкогольною жировою хворобою печінки, фібриляцією передсердь, синдромом подразненого кишечника, а також лікування травм ока, глаукоми, запальних захворювань переднього відрізка ока.**

Із доповіддю «Нові можливості застосування таргетної терапії в практиці сімейного лікаря при лікуванні ускладнень запальних захворювань переднього відрізка ока» виступив завідувач кафедри офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор, голова правління ГО «Асоціація дитячих офтальмологів та оптометристів України» Риков Сергій Олександрович.

Хворобу сухого ока часто називають хворобою цивілізації. Її поширеність становить близько 9–18 % серед населення високорозвинених країн світу. Останніми десятиліттями частота хвороби сухого ока зросла в 4,5 рази.

Захворювання частіше зустрічається в жінок, ніж у чоловіків, — 69,7 % випадків. У пацієнтів офтальмо-

логічного профілю, молодших за 50 років, виявляється з частотою 12 %, у хворих віком понад 50 років — у 67 % випадків. Серед пацієнтів із глаукомою поширеність хвороби сухого ока становить близько 10–12 % та має тенденцію до зростання.

На семінарі TFOS DEWS II, присвяченому питанням ХСО, було визначено, що хвороба сухого ока — це багатофакторне захворювання очної поверхні, що характеризується втратою гомеостазу слізної плівки, супроводжується очними симптомами, за яких нестабільність слізної плівки, гіперосмолярність, запалення й пошкодження очної поверхні, а також нейросенсорні аномалії відіграють етіологічну роль.

Нове визначення ХСО підкреслює особливості та механізми цієї патології. У розвитку ХСО важливу роль відіграє втрата гомеостазу слізної плівки, що супроводжується зміною її хімічного складу та дисбалансом функціонування, що викликає пошкодження очної поверхні й розвиток симптомів захворювання.

Нестабільність слізної плівки й гіперосмолярність, запалення й пошкодження очної поверхні, нейросенсорні аномалії також є етіологічними факторами хвороби сухого ока.

Нейросенсорні аномалії розвиваються в патофізіологічних шляхах ХСО. Ноцицептори рогівки, які передають соматосенсорну інформацію про «біль» у центральну нервову систему, мають імовірність сенсibiлізації повторною фізіологічною стимуляцією або патологічними подразниками, такими як гіперосмолярність/запалення. Гіперосмолярність слізної плівки безпосередньо або шляхом ініціації процесу запалення також пошкоджує очну поверхню і є характерною ознакою захворювання.

Таким чином, усі ці ускладнення призводять до циклу подій, які називають порочним колом, що пояснює той факт, що пошкодження очної поверхні ініціюється і згодом повторюється при ХСО.

Доведено, що причинами ХСО можуть бути внутрішні захворювання і синдроми, які асоційовані зі зниженням сльозопродукції. До них відносяться аутоімунні захворювання: первинний синдром Шегрена, вторинний синдром Шегрена при ревматоїдному артриті, системному червоному вовчаку, вузликотому періартеріїті, системній склеродермії, поліміозиті, дерматомиозиті, первинному біліарному цирозі, гранулематозі Вегенера, реакції відторгнення трансплантата, імунні процеси після радіаційного опромінення голови і шиї. ХСО може розвиватися внаслідок захворювання гемопоетичної й ретикулоендотеліальної системи: ревматоїдний артрит, що поєднується зі спленомегалією та нейтропенією (синдром Фелті), злоякісна лімфома, лімфосаркома, гемолітична анемія, тромбоцитопенічна пурпура, гіпергаммаглобулінемія, макроглобулінемія. Причинами ХСО можуть бути ендокринні дисфункції (кліматеричний синдром, ендокринна офтальмопатія, гіпотиреоз, цукровий діабет), захворювання нирок (нирковий тубулярний ацидоз, нецукровий діабет), виснажливі інфекційні захворювання (тиф, холера, лепра, ВІЛ-інфекція, голодування, дефіцит вітамінів Е і В<sub>12</sub>). Захворювання шкіри та слизових оболонок, що призводять до комбінованої недостатності сльози і слизу (пемігус, токсичний епідермальний некроліз, нейродерміт, рожеві вугрі, природжений іхтіоз, суха іхтіозоподібна еритродермія), вагітність також є причинами ХСО. Однак найбільш значущими при цьому є синдром Шегрена, очний пемфігоїд, ендокринна офтальмопатія і кліматеричний синдром.

Патологічні стани органа зору й оперативні втручання можуть супроводжуватися зниженням стабільності слізної плівки. Це рубці рогівки й кон'юнктиви різної природи, що призводять до порушення конгруентності поверхонь очного яблука і повік (анкілоблефарон, симблефарон, птеригіум, пемфігус кон'юнктиви, ІV стадія опікової хвороби); нейропаралітичний кератит; лагофталм, екзофтальм різного генезу, буфтальм, кератоконус; постінфекційні алергічні стани; порушення відтоку слізної рідини по вивідних шляхах, хронічний дакриоцистит; дисфункція слізної залози або її відсутність (аплазія, гіпоплазія). Найбільш значущими при цьому є кераторефракційні операції, лагофталм і нейропаралітичний кератит.

Слід пам'ятати, що деякі лікарські препарати або їх тривале застосування призводять до зниження сльозопродукції або порушення стабільності слізної плівки. До таких відносяться β-адреноблокатори (пропранолол, атенолол, метопролол); α<sub>1</sub>- і α<sub>2</sub>-адреноблокатори (клонідин, празозин); симпатолітичні засоби (резерпін); антигіпертензивні засоби центральної дії (метилдопа); діуретики (індапамід); антиаритмічні засоби (дизопірамід, мексилетин); холінолітичні засоби (атропін та його аналоги); антигістамінні препарати (дифенгідрамін); антидепресанти (амітриптилін, іміпрамін); протипаркінсонічні антихолінергічні препарати (тригексифенідил, біпериден). Також до зниження сльозопродукції або порушення стабільності слізної плівки

призводять блювотні і протиблювотні препарати (метоклопрамід); малі транквілізатори (хлордіазепоксид, діазепам, нітразепам); нейролептики фенотіазинового ряду (тіорідазин, галоперидол); антиметаболіти (метотрексат, цитарабін); маткові засоби (ерготамін); тіазидні діуретики (гідрохлортіазид); ретиноїди (ізотретионін, ацитретин); саліцилати (ацетилсаліцилова кислота); естрогенні стероїди (естрадіол); оральні контрацептивні засоби (овідон, логест, бісекурин та інші комбіновані естроген-прогестинні препарати).

На сьогодні хворобу сухого ока класифікують за варіантами: вододефіцитний, асоційований із підвищеним випаровуванням і змішаний варіант, який поєднує водний дефіцит і випаровування.

Для того, щоб встановити діагноз і призначити оптимальне лікування, необхідно поставити хворому низку запитань:

- Наскільки тяжкий ступень дискомфорту в очах?
- Чи буває у вас сухість у роті або набряклість залоз?
- Як довго тривають ваші симптоми й чи виникали якісь інші симптоми?
- Чи буває у вас погіршення зору і чи проясняється він після моргання?
- Чи спостерігаються більш тяжкі симптоми або почервоніння для одного ока порівняно з другим?
- Чи відчуваєте ви свербіж, набряклість очей, кірки на віях чи виділення слизу?
- Чи носите ви контактні лінзи?
- Чи було у вас діагностовано бідь-яке запальне захворювання (у тому числі нещодавній респіраторні інфекції), чи приймаєте ви медикаменти?

Потім необхідно провести ретельний огляд переднього відділу ока та диференціальну діагностику, особливо у випадках, коли пацієнти дали позитивні відповіді.

Крім того, важливо виявити фактори ризику, такі як паління, прийом деяких медикаментів, носіння контактних лінз, та оцінити симптоматику (DEQ-5 ≥ 6 чи OSD ≥ 13).

Для скринінгу використовують маркери гомеостазу: неінвазивний флуоресцентний тест, час розриву плівки ≤ 10 с, осмолярність ≥ 308 носм/л для будь-якого ока або різниця між двома очима не ≥ 8 носм/л, забарвлення поверхні ока > 5 плям на роговиці, > 9 плям на кон'юнктиві або повіках (≥ 2 мм завдовжки та ≥ 25 % ширини). Проводять тести для класифікації підтипів і визначення ступеня тяжкості в разі випаровування та водного дефіциту.

Після діагностики захворювання необхідно дотримуватися поетапного алгоритму лікування: відновити гомеостаз очної поверхні, при цьому починати з простих методів терапії, поступово переходячи до більш складних. У кожній категорії пацієнтів можна одночасно розглядати один або декілька варіантів в межах певного етапу, відповідно до ступеня тяжкості синдрому сухого ока.

Першим патогенетичним типом ХСО є тип, представлений зниженням продукції різних компонентів слізної плівки. Зниження загальної сльозопродукції призводить до витончення рідкого шару слізної плівки, злипання ліпідів із муцинами і утворення незволожених ділянок поверхні рогівки.

Другий патогенетичний тип ХСО обумовлений зниженням стабільності прекоorneальної плівки. Причи-

ни екзогенного характеру призводять до її стоншення внаслідок активного випаровування. Спостерігається зниження секретції муцинів епітеліальними клітинами кон'юнктиви й рогівки, що супроводжується згладжуванням ворсинок передньої мембрани епітелію. Зниження вироблення мукополісахаридів характеризується порушенням взаємодії муцинів із водним шаром слізної плівки та зменшенням її товщини.

Лікування передбачає гігієну повік, фармакологічну стабілізацію слізної плівки, стимуляцію сльозопродукції, скорочення випаровування слізної плівки, стимуляцію регенерації епітелію рогівки й кон'юнктиви, загальнозміцнювальну терапію.

Слід підкреслити, що гігієна повік відіграє важливу роль у профілактиці блефариту, який є основною причиною для відміни хірургії катаракти та лазерних кераторефракційних операцій. Доведено, що проведення гігієни повік за 10 днів до операції дозволяє знизити ризик її відміни у 2,5 раза та зменшити ризик післяопераційних ускладнень.

Третій патогенетичний тип ХСО обумовлений поєднанням дефіциту продукції основних компонентів слізної плівки з одночасним екзогенним порушенням її стабільності.

Він може виникати внаслідок рубцювання кон'юнктиви при застосуванні антиглаукоматозних крапель, а також у пацієнтів, які використовують міотичні препарати. Для його діагностики необхідно обов'язково проводити біопсію кон'юнктиви й дослідження біоптату, що дозволяє визначити субепітеліальні булли й субепітеліальний фіброз при очному пемфігоїді.

Для купірування запалення при очному пемфігоїді краще використовувати нестероїдні протизапальні препарати: у легких випадках — доксициклін, у рефрактерних випадках — більш потужні циклофосфамід або азатиоприн. Також виконують гігієну повік, інтенсивне зволоження очного яблука (4–10 разів на добу) із фармакологічною стабілізацією слізної плівки, стимуляцією сльозопродукції і скороченням випаровування слізної плівки, застосовують протектори рогівки, оклюзію слізної точки/слізних каналців, припікання слізних точок. Корекція трихіазу або завороту повік проводиться обережно, бо існує ризик активізації запалення. Це також стосується використання кортикостероїдів та носіння контактних лінз.

ХСО при ендокринній офтальмопатії також належить до змішаного (третього) патогенетичного типу, що обумовлений поєднанням дефіциту продукції основних компонентів слізної плівки з одночасним екзогенним порушенням її стабільності. Для діагностики використовують імунофлуоресценцію, що дозволяє виявити комплекси антиген — антитіло в базальній мембрані кон'юнктиви, обстеження імунної системи. Лікування включає купірування запалення, що досягається призначенням нестероїдних протизапальних препаратів. Проводять декомпресію орбіти, операції на окоорухових м'язах. Крім того, необхідно здійснювати гігієну повік, інтенсивне зволоження очного яблука, застосовувати протектори рогівки, оклюзію слізної точки/слізних каналців, системну глюкокортикоїдну або імуносупресивну терапію (циклофосфамід, метотрексат, азатиоприн).

При контактній корекції дуже часто розвивається хвороба сухого ока, яка пов'язана з механічним або токсичним впливом контактних лінз або засобів догляду за ними, інфекційними захворюваннями, захворюваннями очей (епітеліальні дефекти, ерозія, дистрофія рогівки, стан після травм або операцій на рогівці, захворювання повік і кон'юнктиви, зниження/порушення сльозопродукції). Цьому сприяє неправильний підбір лінз, невиявлені патологічні зміни рогівки, недотримання диспансерного нагляду, правил гігієни та терміну використання лінз пацієнтом, виникнення відносної гіпоксії через обмеження постачання тканин ока киснем, зміна метаболічних процесів та загальні захворювання організму (діабет, авітаміноз), прийом лікарських препаратів, побічними ефектами яких є поява відкладень на лінзах, зниження сльозопродукції, погіршення адаптації до контактних лінз.

Важливо пам'ятати, що застосування нічних лінз Парагон може приводити до таких ускладнень, як набряк рогівки, центральне і периферичне профарбовування епітелію рогівки, гіпо- або гіперкорекція аномалій рефракції, інфекційні й токсико-алергічні ускладнення. Тому їх застосування протипоказане при запаленнях або інфекційних захворюваннях рогівки, синдромі сухого ока тяжкої форми, кератоконусі або кератоглобусі, катаракті і глаукомі. Також застосування нічних лінз небажане при роговіковому астигматизмі в 1,75 діоптрії і вище, різних хворобах повік, ригідності верхньої повіки, лагофталмі, зниженій чутливості рогівки, алергічній реакції ока на матеріал, із якого виготовлені лінзи, або на хімічні компоненти засобів догляду за лінзами, різних травмах або аномаліях очей, що впливають на рогівку, кон'юнктиву або повіки.

Тому з профілактичною метою необхідна регулярна диспансеризація пацієнтів, які застосовують лінзи, потрібне проведення заходів, що забезпечують своєчасне усунення можливих ускладнень при найбільш ранніх їх проявах, наприклад зміна діаметра, базового радіуса лінз, зміна типу лінз, застосування торичних лінз замість сферичних, зміна розчинів для очистки та дезінфекції, зменшення терміну носіння лінз. Рекомендують ретельно контролювати правильність вибору параметрів лінз, застосовувати м'які контактні лінзи планової заміни, що знижує ризик ускладнень.

Розвиток тяжких ускладнень нерідко пов'язаний із пізнім зверненням хворих до лікаря. Щодо таких наслідків треба завжди інструктувати пацієнтів, які носять контактні лінзи. Необхідно звернути увагу пацієнтів на застосування спеціальної косметики: макіяж варто наносити після надівання лінз; не накладати густий шар фарби на повіки, міняти туш для вій що три місяці, тому що в косметичних засобах, незважаючи на наявність дезінфікуючих елементів і на чистоту контейнера, перебувають мікроорганізми.

Особливо докладно варто пояснювати пацієнтам важливість дотримання правильного режиму носіння лінз, гігієнічних умов при їх застосуванні, своєчасного очищення лінз. Як показали дослідження, приблизно 30–50 % пацієнтів не дотримуються правил догляду за лінзами (через незнання, неухважність, безпам'ятність тощо), близько 30 % пацієнтів припускаються помилок при догляді за лінзами.

Під час епідемій грипу та ОРЗ експерти рекомендують ретельно контролювати використання контактних лінз, а при захворюванні негайно припинити їх носіння.

З огляду на зростаючу кількість пацієнтів із дисфункцією слізної плівки розширюється спектр медикаментозних засобів і фізіотерапевтичних підходів, які призначаються для лікування хвороби сухого ока.

На сьогодні при всіх варіантах ХСО необхідне призначення засобів, що забезпечують зволоження очної поверхні. У рекомендаціях Buckinghamshire Healthcare NHS Trust Національної системи охорони здоров'я Великої Британії препаратами першого вибору в лінійці засобів для зволоження при синдромі сухого ока є 0,4% очні краплі або мазь на основі гіалуронової кислоти або її похідних (гіалуронат натрію) без консервантів.

Краплі та мазь на основі гіалуронату натрію представлені лінійкою засобів Гілайс<sup>®</sup>, яка включає розчин Гілайс<sup>®</sup> і мазь Гілайс<sup>®</sup> Кеа (АТ «Київський вітамінний завод»). Ці препарати не впливають на нормальний епітелій кон'юнктиви, не уражають секреторні функції келихоподібних клітин, не порушують міжклітинну взаємодію.

За рахунок високої адгезії до муцинового компонента слізної плівки Гілайс<sup>®</sup> і Гілайс<sup>®</sup> Кеа не виділяються з очної поверхні при морганні та не впливають на гостроту зору. Завдяки високій в'язкості вони підтримують слізну плівку у відкритому оці, а зниження в'язкості при морганні сприяє комфортним відчуттям при заплужених очах. При ушкодженні поверхні ока Гілайс<sup>®</sup> і Гілайс<sup>®</sup> Кеа зменшують сквамозну метаплазію, покращують експресію келихоподібних клітин та морфологію епітеліальних клітин.

Гілайс<sup>®</sup> — це 0,4% офтальмологічний розчин гіалуронату натрію високої молекулярної маси. Гілайс<sup>®</sup> відновлює шари слізної плівки, забезпечує тривале перебування на очній поверхні, формуючи віскоеластичний гель завдяки фосфатному буферу, має фізіологічний рН = 7,3, високий профіль переносимості та безпеки.

Гілайс<sup>®</sup> — ідеальний природний лубрикант із високими мукоадгезивними й реологічними властивостями. Він чинить протизапальну та антиоксидантну дію, сприяє регенерації та загоєнню дефектів рогівки. Завдяки цим властивостям Гілайс<sup>®</sup> покращує стабільність слізної плівки й забезпечує комфорт поверхні ока, сприяє усуненню подразнення, відчуття сухості, печіння та стороннього предмета в очах через вплив навколишнього середовища, а саме: вітру, сонця, сухого повітря, солоної води, диму, занадто яскравого світла, кондиціонованого повітря, опалення, тривалої роботи за комп'ютером або в разі хірургічної операції на очах, кон'юнктивіту чи частого або тривалого користування контактними лінзами.

Флакони Гілайс<sup>®</sup> обладнані інноваційним патентованим багатодозовим офтальмологічним дозатором натискного типу (OSD), який захищає розчин від потенційного потрапляння шкідливих бактерій. Завдяки цьому розчин залишається стерильним протягом 120 днів після першого використання.

У свою чергу, Гілайс<sup>®</sup> Кеа є стерильною офтальмологічною ізотонічною маззю із 0,4% гіалуронату натрію. Він має унікальні віскоеластичні та гігроскопічні властивості (утримує об'єм води, у 1000 разів більший

за власний), чинить протизапальну та антиоксидантну дію, стимулює регенерацію епітелію рогівки та кон'юнктиви після механічних ушкоджень вже на 7-й день, зменшує площу дефекту з  $9,83 \pm 8,50$  мм<sup>2</sup> до  $0,02 \pm 0,06$  мм<sup>2</sup>. Гілайс<sup>®</sup> Кеа сприяє міграції та проліферації епітеліальних клітин рогівки, а також зв'язуванню води, тим самим протидіє зневодненню.

В'язка структура мазі Гілайс<sup>®</sup> Кеа забезпечує тривале утримання на поверхні ока (від 6 годин) та зволоження й захисну дію навіть під час сну. Важливою характеристикою мазі Гілайс<sup>®</sup> Кеа є її ізотонічність, яка дозволяє зменшити гіперосмолярний склад сльози, що є необхідним при лікуванні хвороби сухого ока.

Мазь Гілайс<sup>®</sup> Кеа призначена для полегшення симптомів хвороби сухого ока під час сну та при симптомах лагофтальму, при травматичних ушкодженнях рогівки та наслідках кератиту. Її склад забезпечує утримання на поверхні ока, а гіалуронат натрію утворює захисну плівку на поверхні рогівки, що забезпечує захист і зволоження.

Для боротьби з інфекційними ускладненнями різного генезу призначається Тобіфламін (АТ «Київський вітамінний завод»), що містить антибактеріальний і протизапальний компоненти — тобраміцин і дексаметазон. Тобраміцин — високоактивний бактерицидний аміноглікозидний антибіотик швидкої дії, активний проти грампозитивних (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, інші коагулазонегативні види *Staphylococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, інші види *Streptococcus*) і грамнегативних мікроорганізмів (*Acinetobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella* spp., *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*). Механізм дії тобраміцину полягає в пригніченні функціонування рибосом бактеріальних клітин; він є надійним засобом лікування поверхневих інфекційних процесів ока впродовж багатьох років, а також використовується як золотий стандарт у клінічних дослідженнях, де необхідно порівняти новий медикамент із добре вивченим засобом.

Другий складник Тобіфламіну — дексаметазон є відомим кортикостероїдним протизапальним засобом, що реалізує свій вплив за рахунок пригнічення циклооксигенази, зменшення виділення прозапальних цитокинів і запобігання адгезії циркулюючих лейкоцитів до ендотелію судин.

Показанням до застосування Тобіфламіну є запалення ока в пацієнтів, яким показане вживання стероїдів і в яких наявна поверхнева бактеріальна інфекція ока чи ризик її розвитку. Такі процеси зазвичай спостерігаються після хірургічного втручання чи можуть бути зумовлені інфекцією, потраплянням в око стороннього предмета, травмою. Застосування Тобіфламіну дає змогу усунути бактеріальну інфекцію чи запобігти її розвитку, а також мінімізувати супутні запальні зміни, що сприяє швидшому одужанню та відновленню всіх функцій ураженого ока.

Тобіфламін закапують по 1 або 2 краплі в кон'юнктивальний мішок що чотири години. Він дозволений до використання в дітей із першого року життя та дорослих пацієнтів.

Підготувала Тетяна Чистик ■