

Синдром на „сухо око“

Х. Благоева

Клиника по очни болести, МБАЛ „Света София“, София, СУ „Св. Климент Охридски“ – София

Едно от най-често срещаните очни заболявания във всички възрастови групи е сухият синдром. Поради различни причини - като нарастващо използване на компютри, носене на контактни лещи, рефрактивна хирургия, повишаване на изискванията на пациентите, се очаква повишаване на броя на пациентите с оплаквания от сухо око, много от които имат и други съпровождащи заболявания. Диагностиката и лечението на тази група хора могат да се окажат труден проблем.

Ключови думи: *сух синдром, етиопатогенеза, диагностика, лечение*

Dry eye Disease

H. Blagoeva

Eye Clinic „St.Sofia“ Hospital, Sofia, Sofia University „St.Kliment Ohridski“

One of the most common eye diseases is dry eye. For a different reasons such as: lifestyle factors - increased computer use, contact lens wear, refractive surgery, and heightened patient awareness and expectations, ophthalmologists likely will be managing an increasing number of patients with dry eye, many of whom have coexisting diseases. To diagnose and treat these patients optimally may be a problem.

Key words: *dry eye, ethyopathogenesis, diagnosis, treatment*

Едно от най-често срещаните очни заболявания е сухият синдром (ССО). Той може да се дължи на различни причини: възпаление, ятрогенни състояния (системно лечение с медикаменти), хранителен дефицит, хормонални промени, хирургични интервенции, невротрофични заболявания и др. (Moss SE).

1. Дефиниция

През 2007 г. в рамките на международен симпозиум (International Dry Eye Workshop) беше формулирана дефиниция на заболяването, която да дава по-голяма информация относно патогенезата, естественото развитие и методите за диагностиката му. Синдромът на сухото око е мултифакторно заболяване, засягащо слъзния филм и очната повърхност, което води до симптоми на дискомфорт, нарушение на зрението и нестабилност на слъзния филм с потенциално увреждане на очната повърхност. То се съпровожда с уве-

личен осмоларитет на слъзния филм и възпаление на очната повърхност (DEWS). Тази дефиниция се ревизира през 2017 г. Новата дефиниция отразява мултифакторното естество на заболяването, при което се установява загуба на хомеостазата на слъзния филм, неговата нестабилност, хиперосмоларитет, възпаление и увреждане на очната повърхност. Налице е променен слъзен състав и нарушение на слъзния функционален комплекс (СФК) - интегрирана система, обединяваща слъзните жлези, очната повърхност (роговица, конюнктивата и Мейбомиеви жлези), клепачите, както и сензорните и моторни нерви, които ги свързват (DEWS II, Craig JP et al).

2. Етиология

„Сухият синдром“ е мултифакторно заболяване, което според етиологията си може да се раздели условно на две групи, представени на таблица 1.

Таблица 1. Етиология на синдрома на сухото око

Сухо око с воден дефицит	Сухо око, поради повишено изпарение
<p>Синдром на Sjogren Асоциирани системни заболявания Ревматоиден артрит Нодозен полиартериит Системен лупус еритематозус Грануломатоза на Wegener Системна склероза Първична билиарна цироза Смесена съединителнотъканна болест</p> <p>Сухо око без синдром на Sjogren Вътрешен дефицит на слъзната жлеза Аблация на слъзната жлеза Конгенитална алакримия Трипъл А синдром</p> <p>Възрастово свързано сухо око Възпалителни и други инфилтрации на слъзната жлеза Саркоидоза Лимфома Вирусна инфекция Радиация</p> <p>Обструкция на слъзната жлеза Цикатрициален конюнктивит GVHD Синдром на Stevens-Johnson Пемфигоид на мукозните мембрани Цикатрициален пемфигоид Пемфигус Трахома Химична травма</p> <p>Състояния на хипосекреция Рефлекторен аферентен блок Топикална анестезия Увреждане на тригеминалния нерв Рефрактивна хирургия Невротрифен кератит Секретомоторен блок Парасимпатиково увреждане Фармакологична инхибиция Комбиниран аферентен и еферентен блок Фамилна дисаутономия</p> <p>Други нарушения Синдром на Meige Захарен диабет Псевдоексфолиации</p>	<p>Заболявания на Мейбомиевите жлези Клепачни Дисфункция на Мейбомиевите жлези Първични Себорея Обструкция Цикатрициална/нецикатрициална Вторични от локално заболяване Преден блефарит Възпаление на очната повърхност Носене на контактни лещи Вторични на системна дерматоза Розацея Себороичен дерматит Атопичен дерматит Ихтиоза Псориазис Вторично от излагане на химикали 13-цис ретинова киселина Полихлорирани бифеноли Антиандрогени</p> <p>Генетично детерминирани заболявания на Мейбомиевите жлези Мейбомиева агенезия и дистрихиаза Потна ектодермална дисплазия Булозна епидермолиза Ектродактили синдром Фоликуларна ихтиоза Синдром на Turner</p> <p>Нарушения на клепачната апертура, интегритет и динамика Свързани с мигането Болест на Parkinson</p> <p>Свързано с очната повърхност сухо око Алергия Дефицит на витамин А Скъсено ВРСФ Ятрогенни причини</p>

3. Патопфизиология на нарушението в състава на слъзния филм

Нормалният, здрав слъзен филм, прилягащ към роговицата, дава 80% от нейната рефрактивната сила и осигурява оптимално зрение. Той осъществява очната лубрикация и предпазва от микробни инфекции, осигу-

рва трофиката на роговичния епител с необходимите електролити, рН и протеини за нормален растеж и заздравяване.

ССО е прогресивно, хронично нарушение на слъзните и Мейбомиевите жлези, което води до намалена слъзна продукция и увеличено изпарение. Факторите, предста-

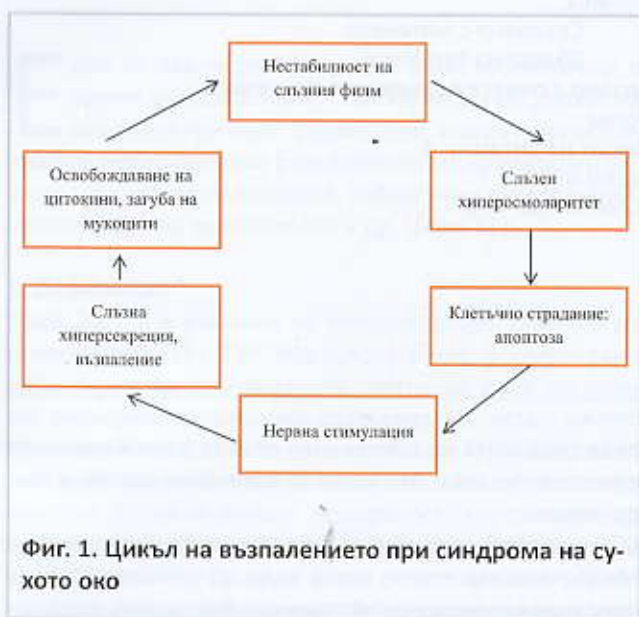
вени на таблица 1, могат да предизвикат нестабилност на слъзния филм, което води до осмотични, механични и възпалителни увреждания.

3.1. Повишен осмоларитет

Повишеният осмоларитет на слъзната течност се предизвиква от увеличено изпарение или намалена слъзна продукция. Отчита се като основен маркер и при двата типа ССО. Предизвиква морфологични и биохимични промени на роговичния и конюнктивния епител, водещи до роговично епително увреждане и възпаление. Stern и сътр. предполагат, че синдромът на сухото око има отрицателна обратна връзка между очната повърхност и централната нервна система. Когато част от СФК се наруши, нормалната слъзна стабилност на очната повърхност се накърнява. Последващото имунно-базирано възпаление може да доведе до лакримална и неврална дисфункция, водеща до сухо око.

3.2. Възпаление на очната повърхност

Знае се, че не е необходимо при пациентите да е диагностицирано аутоимунно заболяване, за да регистрираме локален аутоимунен процес. Специфичните промени в състава на слъзите включват намаление на разтворимата муцинова концентрация и антибактериални протеини, увеличение на проинфламаторните интерлевкини ИЛ-1 (ИЛ-1 α и зрелия ИЛ-1 β) и намаление на техните антагонисти (инактивен прекурсор ИЛ-1 β), увеличение на протеазната активност (Pflugfelder SC et al, Solomon A et al). Цикълът на възпалението при ССО е представен на фиг. 1 (Baudoin C.).



Фиг. 1. Цикъл на възпалението при синдрома на сухото око

4. Епидемиология

4.1. Честота

За да се отрази точно епидемиологията на сухото око, е необходим консенсус относно дефиницията на заболяването. Това е предизвикателство поради факта, че заболяването се проявява по различен начин и не съществува прост, напълно показателен тест за него. Ето защо, честотата му варира в много широки граници - между 5% и 30% сред населението над 50-годишна възраст (DEWS) (таблица 2). Освен това, в много случаи не се установява корелация между клиничните тестове и субективните оплаквания на пациентите. Според обсервационно, мултицентрово, ретроспективно проучване, проведено в рамките на Европейския съюз и САЩ, 40% от изследваните пациенти са били асимптоматични (Sullivan BD et al). Това означава, че голяма група от хора няма как да бъде включена в статистиката, тъй като те въобще не усещат ССО и не съобщават за наличен проблем на техните лекари.

Таблица 2. Честота на синдрома на сухото око

Проучване	Брой	Възраст	Критерии	Честота
Wisconsin	3722	48-91	анамнестично	14.4%
Shihpai	2038	>65	1 до 8 симптома	33.7%
Maryland	2520	65-84	симптоми + 1 признак	3.5%
Women's health study	39.876	49-89 (жени)	Остри симптоми или клинична диагноза	7.8%

4.2. Рискови фактори

Основните рискови фактори са напреднала възраст, женски пол, постменопаузална естрогенова терапия, диета с малко омега-3 мастни киселини или с високо съотношение на омега-6 към омега-3 мастни киселини, рефрактивна хирургия, дефицит на витамин А, радиационна терапия, трансплантация на костен мозък, хепатит С, андрогенен дефицит, приложение на очни или системни медикаменти като антихистамини, β -блокери и др. (таблица 3).

Таблица 3. Рискови фактори за сухо око

	Група 1	Група 2	Група 3
Невъзможно модифициране	<ul style="list-style-type: none"> - възраст - женски пол - азиатска раса - дисфункция на Мейбомиевите жлези - заболявания на съединителната тъкан - синдром на Sjogren 	<ul style="list-style-type: none"> - диабет - розацея - вирусна инфекция - заболяване на щитовидната жлеза - психиатрични състояния - птеригиум 	<ul style="list-style-type: none"> - етнос - менопауза - акне - саркоидоза
Възможно модифициране	<ul style="list-style-type: none"> - андрогенен дефицит - работа с компютър - носене на контактни лещи - хормонална заместваща терапия - трансплантация на хемопоетични клетки - ниска влажност, неблагоприятна среда за живеене - антихистамини, антидепресанти, анксиолитици, изотретиноин - консерванти на очните капки 	<ul style="list-style-type: none"> - недостатъчен прием на полиненаситени мастни киселини - рефрактивна хирургия - алергичен конюнктивит - антихолинергични медикаменти, диуретици, бета-блокери 	<ul style="list-style-type: none"> - тютюнопушене - алкохол - бременност - демодекс - ботокс - мултивитамини - орални контрацептиви

5. Клинична картина на сухото око. Симптоми

ССО може да бъде асимптомно или да варира в широк спектър от субективни оплаквания, много от които са неспецифични. Пациентите съобщават за болка в окото,

сърбеж, дразнене, чувство за чуждо тяло, парене, фотофобия, чувство на „залепване“ на клепачите, сухота, общ очен дискомфорт и др. Тежестта на ССО според DEWS е представена на таблица 4.

Таблица 4. Тежест на сухото око, според DEWS

Тежест на сухото око	1	2	3	4
Дискомфорт, тежест и честота	Лек и/или епизодичен; появява се след провокация от околната среда	Умерен епизодичен или хроничен, при стрес или без стресова провокация	Тежък, чест или постоянен, без стресова провокация	Тежък и/или инвалидизиращ, постоянен
Зрителни симптоми	Не се наблюдават или са епизодични, леки	Епизодични, често свързани с определена активност	Хронични и/или постоянни, ограничаващи активността	Постоянни, възможно е да са инвалидизиращи
Конюнктивна инекция	Без или лека	Без или лека	+ / -	+ / ++
Конюнктивно оцветяване	Без или леко	Варира	Умерено до изразено	Изразено
Роговично оцветяване (тежест/локализация)	Без или леко	Варира	Изразено централно	Изразени точковидни ерозии
Роговични/слъзни признаци	Без или леки	Оскъден дебрис, намален менискус	Филаментарен кератит, организиран мукус, увеличен слъзен дебрис	Филаментарен кератит, организиране на мукуса, увеличен слъзен дебрис, разязвяване
Клепачи/Мейбомиеви жлези	MDG променливо	MDG променливо	Често	Трихиаза, кератинизация, симблефарон
TFBUT (s)	Променлив	<= 10	<= 5	незабавно
Schirmer (mm/5 min)	Променлив	<= 10	<= 5	<= 2

6. Диагностика на сухото око

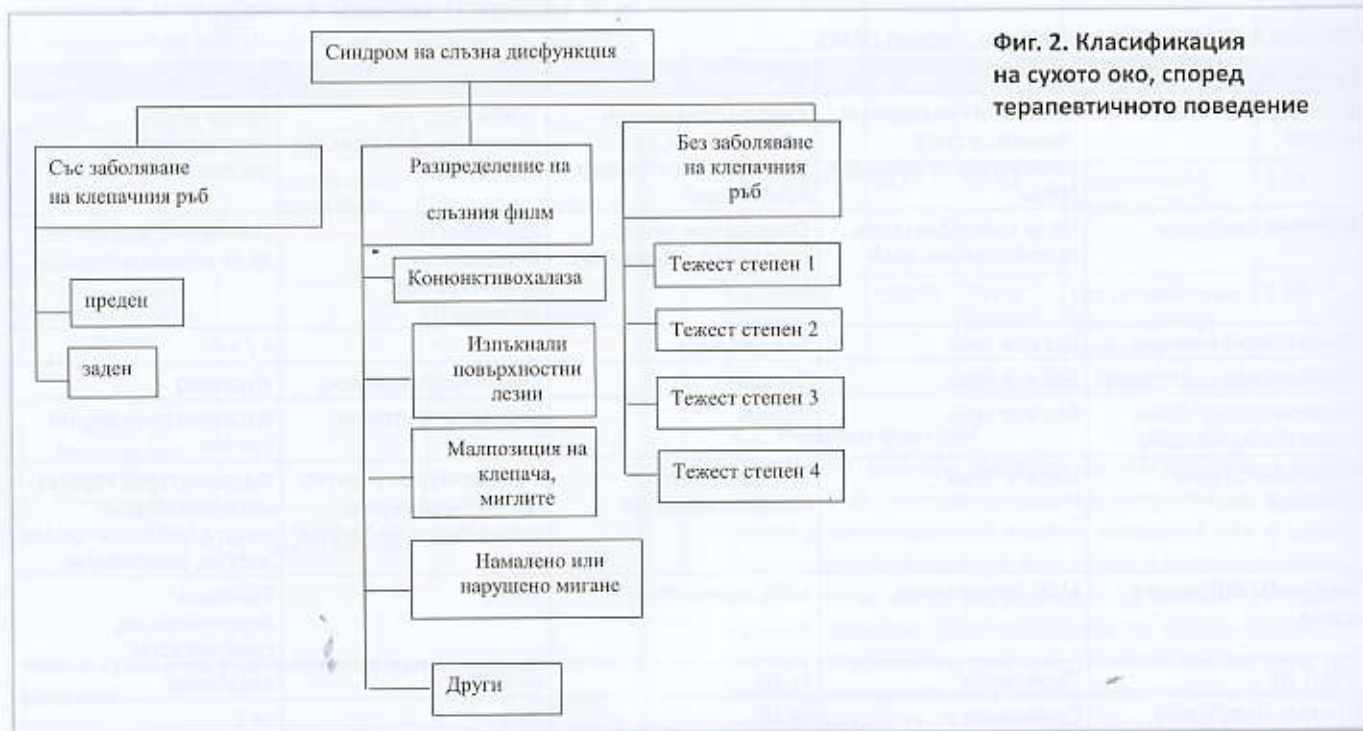
Диагностичните критерии често са трудни за формулиране поради липсата на корелация между признаци и симптоми. Липсата на терапевтични алгоритми е обект на дискусия. Използват се тестовете на Ширмер, времето за разкъсване на слъзния филм след оцветяване с флуоресцеин и др. Предлага се вместо „сухо око“ да се използва терминът „синдром на слъзна дисфункция“ (Behrens A et al.). Разработени са различни диагностични тестове и апаратни изследвания, които да подпомогнат офталмолога в неговата клинична оценка на заболяването и изработването на правилен терапевтичен алгоритъм:

- проучване на всички използвани системни и очни медикаменти от пациента;
- въпросник за наличие и тежест на симптомите на пациента;
- биомикроскопия на предния очен сегмент;
- тест на Schirmer;
- оценка на осмоларитета (Tear Lab Test, 308 mOsm/l или по-малко - норма);
- оценка на роговичната чувствителност (CRCERT-Belmonte esthesiometer: безконтактен, air jet; Cochet-Bonnet esthesiometer);
- роговично оцветяване с флуоресцеин;

- TBUT с флуоресцеин;
- менискометрия (Tf-Scan, NIKBUT – неинвазивно кератографско време на разкъсване на слъзния филм);
- Phenol red Thread Test: 15 sc. (10 mm или повече – норма);
- конюнктивно оцветяване с lissamine green;
- оценка на клепачите и експресия на Мейбомиевите жлези (биомикроскопски, мейбоскопия с трансилюминатор, Meibomian Gland Evaluator);
- in vivo конфокална микроскопия (намалена суббазална плътност на роговичните нервни окончания);
- мейбография (Oculus кератограф, Lipiview II), инфрачервена светлина за оценка на обема на дисфункция на Мейбомиевите жлези;
- импресионна цитология – HLA-DR; цитокини и хемокини в слъзния филм (Th1, Th17, ICAM-1); матриксни металлопротеинази (важно при установяване на висок MMP-9 – подходящо първо противовъзпалително лечение, впоследствие слъзни тапички).

7. Алгоритъм на лечение на сухото око

За по-добро терапевтично повлияване на сухото око се предлага пациентите да се класифицират с и без заболяване на клепачния ръб и такива с нарушено разпределение и почистване на слъзния филм (фиг. 2) (expert views).



Фиг. 2. Класификация на сухото око, според терапевтичното поведение

Пациентите със заболяване на клепачния ръб са разделени на такива със заболяване на предната или задната му част. При първата група се предлага лечение чрез стриктно спазване на клепачната хигиена и антибактериална терапия, докато пациентите от втората група се лекуват първоначално с топли масажи, тетрациклин и локални кортикостероиди. Лечението на пациентите без заболяване на клепачния ръб е представено на таблици 5 и 6.

През 2017 г. DEWS II публикува „Стъпка по стъпка“ - алгоритъм за лечение на сухото око (таблица 7).

В заключение, може да се отбележи, че пациентите със „сухо око“ са сложни в диагностично и терапевтично отношение. Тяхното успешно лечение изисква усилено търсене на причините за състоянието, правилна диагностика, обмисляне и планиране на лечебния процес.

Таблица 5. Степен на тежест на ССД при пациенти без заболяване на клепачния ръб

Степен 1	Умерени симптоми, умерени конюнктивни признаци
Степен 2	Умерени до тежки симптоми, признаци от слъзния филм, зрителни признаци, умерено точковидно оцветяване на роговицата, конюнктивно оцветяване
Степен 3	Тежки симптоми, изразено точковидно оцветяване на роговицата, оцветяване на централната роговица, филаментарен кератит
Степен 4	Тежки симптоми, изразено роговично оцветяване, ерозии, конюнктивна цикатризация

Таблица 6. Препоръчително лечение на ССД при пациенти без заболяване на клепачния ръб

Степен 1	Обучение на пациента Подобряване на околната среда Контрол на системните медикаменти	Контрол на алергиите Изкуствени сълзи Omega-3 мастни киселини
Степен 2	Без наличие на възпаление Изкуствени сълзи Гелове/нощни мехлеми Omega 3 мастни киселини Муцинови секретогози	С възпаление клинично Локални кортикостероиди Локален циклоспорин А
Степен 3	Автоложен серум Тетрациклини Слъзни тапички (след коригиране на възпалението)	
Степен 4	Контактни лещи Противовъзпалително лечение Ацетилцистеин Овлажнителни очила	Системна имunosупресия Хирургия

Таблица 7. DEWS II „стъпка по стъпка“ алгоритъм за лечение на сухото око

Стъпка 1	Стъпка2	Стъпка3	Стъпка 4
Обучение, касаещо състоянието, неговото лечение и прогноза	Топикални антибиотици или фиксирани комбинации антибиотик/стероид за поставяне върху клепачния ръб при преден блефарит	Топикални секретрагоги	Топикални кортикостероиди за по-продължителна употреба
Модифициране на околната среда	Топикални кортикостероиди с ограничен срок на приложение	Автоложни серумни очни капки	Покритие с амниотична мембрана
Обучение относно хранителния режим (полиненаситени мастни киселини)	Топикални секретрагоги	Терапевтични контактни лещи: - меки - твърди склерални	Оклузия на слъзните точки
Идентифициране и модифициране/елиминирание на противопоказаните системни и топикални медикаменти	Топикални не-глюкокортикоидни имуномодулиращи медикаменти (като циклоспорин)		Други хирургични процедури (тарзорафия, трансплантация на слюнчена жлеза и др.)
Различни очни лубриканти	Топикални LFA-1 антагонисти (като лифитеграс)		
Клепачна хигиена, топли компреси	Орални макролиди или тетрациклиннови антибиотици		

Библиография:

- Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. Arch Ophthalmol. 2000; 118(9):1264-1268.
- 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(2):75-92.
- Craig JP, Nickols KK, Akpek EK, Caffery V, Dua HS, Joo CK, Liu Z, Nelson JD, Nickols JJ, Tsubota K, Stapleton F. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. Ocul Surf. 2017 Jul; 15(3):276-283.
- Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC. A unified theory of the role of the ocular surface in dry eye. Adv Exp Med Biol. 1998; 438:643-651.
- Pflugfelder SC, Stern ME, Beuerman RW. Dysfunction of the lacrimal functional unit and its impact on tear film stability and composition. In: Pflugfelder SC, Beuerman RW, Stern ME, eds. Dry Eye and Ocular Surface Disorders. New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 2004:63-88.
- Solomon A, Dursun D, Liu Z, Xie Y, Macri A, Pflugfelder SC. Pro- and antiinflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001; 42(10):2283-2292.
- Baudouin C. A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface. J Fr Ophthalmol 2007(French); 30(3):239-46.
- Sullivan BD, Crews LA, Messmer EM, Foulks GN, Nichols KK, Baenninger P, Greeling G, Figueiredo F, Lemp MA. Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications. Acta Ophthalmol 2014; 92(2):161-6.
- Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al; Dysfunctional Tear Syndrome Study Group. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. Cornea. 2006; 25(8):900-907.
- Managing concomitant eye diseases: expert views of glaucoma and dry eye. Ophth times. 2008. March.
- 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(2):75-92.
- Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, Liu JH, Chou P, Hsu WM. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. Ophthalmology. 2003; 110(6):1096-1101.
- Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, West S. Prevalence of dry eye among the elderly. Am J Ophthalmol. 1997; 124(6):723-728.
- Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana R. Prevalence of dry eye syndrome among US women. Am J Ophthalmol. 2003; 136(2):318-326.
- Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. Cornea. 2004; 23(5):490-496.