



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1>

Клинические формы глазных проявлений аллергии: возможности терапии

М.А. Ковалевская, Л.А. Филина

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»
Минздрава России, ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, 394036, Россия

*В обзоре представлены основные клинические формы глазной аллергии. Современная классификация аллергических заболеваний конъюнктивы разделяет их на несколько типов в соответствии с наличием или отсутствием пролиферативных изменений, осложненных атопическим дерматитом или механическим ар-
тифициальным раздражением. Выделяют: 1) аллергический конъюнктивит без пролиферативных изменений, который включает сезонный аллергический конъюнктивит и хронический аллергический конъюнктивит, где симптомы сохраняются в течение года; 2) атопический кератоконъюнктивит — хроническое аллергическое заболевание конъюнктивы у пациентов с атопическим дерматитом; 3) весенний кератоконъюнктивит (ВКК) с конъюнктивальными и пролиферативными изменениями — папиллярной гиперплазией конъюнктивы с вовлечением в процесс роговицы (поверхностный точечный кератит, эрозия, персистирующий дефект эпителия, стерильная язва роговицы); 4) гигантский папиллярный конъюнктивит (ГПК), сопровождающийся пролиферативными изменениями на верхнем веке и в верхнем своде конъюнктивы глазного яблока, вызванными механическим раздражением (контактные линзы, глазные протезы или хирургические швы). Для лечения этих состояний применяются препараты искусственной слезы, местные антигистаминные препараты, стабилизаторы мембран тучных клеток, препараты двойного действия, предпочтительно без консервантов, нестероидные противовоспалительные средства, вазоконстрикторы, имеющие побочные эффекты. Олопатадин 1 мг/1мл, не содержащий консервант (Олофтадин ЭКО), обладает определенными преимуществами за счет комбинации антигистаминного и мембраностабилизирующего действия. Антигистаминный компонент обеспечивает купирование острой реакции, при этом происходит накопление его эффекта за счет наличия мембраностабилизирующего компонента. Препарат безопасен при длительной терапии.*

Ключевые слова: аллергические конъюнктивиты; сезонный; атопический кератоконъюнктивит; весенний; гигантский папиллярный; медикаментозное лечение

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Данный аналитический обзор выполнен при поддержке акционерного общества «Акрихин». АО «Акрихин» не оказывало какого-либо влияния на дизайн исследования, анализ и интерпретацию результатов.

Для цитирования: Ковалевская М.А., Филина Л.А. Клинические формы глазных проявлений аллергии: возможности терапии. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (1): — .

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1>

Clinical forms of allergic eye manifestations: prospects of therapy

Maria A. Kovalevskaya, Lilia A. Filina

Voronezh N.N. Burdenko State Medical University, 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia
m.kovalevskaja@vsmaburdenko.ru

The review presents the main clinical forms of eye allergy. The modern classification of conjunctival allergic diseases (CAD) divides them into several types according to the presence or absence of proliferative changes complicated by atopic dermatitis or mechanical artifactual irritation. These include: 1) allergic conjunctivitis (AC) without proliferative changes, including seasonal allergic conjunctivitis and chronic allergic conjunctivitis, in which the symptoms persist the whole year; 2) atopic keratoconjunctivitis, a chronic allergic conjunctival disease affecting patients with atopic dermatitis, 3) spring keratoconjunctivitis with conjunctival and proliferative changes — papillary conjunctival hyperplasia with the involvement of the cornea (superficial punctate keratitis, erosion, persistent epithelial defect, sterile corneal ulceration), 4) giant papillary conjunctivitis (GPC) accompanied by proliferative changes in the upper lid and the arch of the conjunctiva of the eyeball, caused by mechanical irritation factors (contact lenses, eye prostheses, or surgical sutures). To treat these conditions, the following groups of medications are used: artificial tears; topical antihistamine drugs; mast cell membrane stabilizers; dual-action drugs, preferably without preservatives, nonsteroid anti-inflammatory medications and vasoconstrictors having side effects. Olopatadin 1 mg/1 ml, preservative free (Olopatadin-ECC) has certain advantages due to the fact that it combines antihistamine and membrane stabilizing action. Due to the presence of an antihistamine component in the composition, an acute reaction is stopped, while the effect of the drug is accumulated due to the presence of a membrane-stabilizing component. It is safe for long-term therapy.

Keywords: allergic conjunctivitis; seasonal; atopic keratoconjunctivitis; spring keratoconjunctivitis; giant papillary keratoconjunctivitis; drug treatment; olopatadine

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

The analytical review has been prepared with the support of Akrikhin JSC, which did not exert any influence on the study design, analysis, or interpretation of the results.

For citation: Kovalevskaya M.A., Filina L.A. Clinical forms of allergic eye manifestations: prospects of therapy. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (1): — (in Russian).

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1->

Аллергия — пятая по численности группа хронических заболеваний, поражающая 36–40 % населения земного шара, в том числе аллергическими конъюнктивитами страдает приблизительно 15–20 % населения в мире. При этом распространенность данной патологии постоянно растет, что связано с загрязнением воздуха, курением и другими факторами, повышающими чувствительность к аллергенам. Глазные аллергозы относятся к числу высокораспространенных заболеваний, отражая общую распространенность аллергии [1].

Клинические формы глазной аллергии очень разнообразны и проявляются поражением кожи век, переднего и заднего отдела органа зрения [2]. Патологический процесс в органе зрения возникает, как правило, при тяжелых или затяжных аллергических реакциях, когда развивается поздняя фаза аллерги-

ческого ответа. Аллергическое заболевание конъюнктивы (АЗК) определяется как воспалительное заболевание, связанное с аллергией I типа, сопровождающейся некоторыми субъективными и объективными симптомами. Основой этого процесса является разрушение клеточных мембран до арахидоновой кислоты, которая в дальнейшем преобразуется в простагландины, лейкотриены и тромбоксан (мощные медиаторы воспаления, стимулирующие болевые рецепторы и миграцию лейкоцитов). Основным элементом аллергического ответа в тканях глаза является тучная клетка. При взаимодействии тучной клетки со специфическим аллергеном происходит выделение в окружающие ткани химических медиаторов, в первую очередь гистамина, который повышает проницаемость сосудов, вызывает вазодилатацию и повышение секреции слизи. В соответствии с клас-

сификацией S. Bonini и соавт. [3] выделяют сезонные аллергические конъюнктивиты (САК) — острые; круглогодичные аллергические конъюнктивиты — хронические (КАК); весенний кератоконъюнктивит (ВКК); атопический кератоконъюнктивит (АКК); гигантский папиллярный конъюнктивит (ГПК). Современная классификация аллергических заболеваний конъюнктивы (АЗК) разделяет их на несколько типов в соответствии с наличием или отсутствием пролиферативных изменений, осложненных атопическим дерматитом или механическим искусственным раздражением: аллергический конъюнктивит (АК) без пролиферативных изменений, включая САК, где есть сезонность клинических проявлений, и хронический аллергический конъюнктивит, где симптомы сохраняются в течение года; АКК — хроническое аллергическое заболевание конъюнктивы у пациентов с атопическим дерматитом, ВКК с конъюнктивальными пролиферативными изменениями — папиллярная гиперплазия конъюнктивы с вовлечением в процесс роговицы (поверхностный точечный кератит, эрозия, персистирующий дефект эпителия, стерильная язва роговицы); ГПК, который сопровождается пролиферативными изменениями в верхнем своде конъюнктивы глазного яблока, вызванные механическими раздражениями (контактные линзы, глазные протезы или хирургические швы) [4–6].

Клинически ГПК отличается от ВКК отсутствием поражения роговицы и имеет другую папиллярную форму. У людей, страдающих САК, симптомы острого аллергического конъюнктивита появляются в определенное время, например как реакция на пыльцу растений в период их цветения. Для пациентов с САК типично отсутствие аллергических проявлений в зимние месяцы, когда при более прохладной погоде уменьшается количество аллергенов в воздухе [3, 6]. В противоположность этому у лиц, страдающих КАК, симптомы могут наблюдаться на протяжении всего года. Таким образом, данная форма АК может вызываться не только сезонными аллергенами, хотя они тоже могут играть важную роль в развитии заболевания. Конъюнктивита обычно приобретает молочный оттенок в связи с тем, что ее поверхностные сосуды не видны из-за отека соединительной ткани. Считается, что отек является прямым следствием повышенной проницаемости сосудов, вызванной высвобождением гистамина из тучных клеток конъюнктивы.

При симптомах острого АК могут быть эффективными различные группы препаратов, воздействующих на определенные звенья воспалительного и аллергического каскада. К ним относятся:

- препараты искусственной слезы;
- местные антигистаминные препараты;
- стабилизаторы мембран тучных клеток;
- препараты двойного действия, предпочтительно без консервантов (Олофтадин ЭКО (олоптадин 1 мг/1мл);

- вазоконстрикторы (имеют побочные эффекты);
- нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

ВКК (весенний кератоконъюнктивит) является хроническим билатеральным воспалением конъюнктивы и зачастую ассоциируется с наличием атопии у пациента или в его семейном анамнезе. Более чем у 90 % пациентов с ВКК присутствует одно или несколько проявлений атопии, таких как астма, экзема или сезонный аллергический ринит. ВКК проявляется резко выраженным зудом, ощущением инородного тела, густым тягучим слизистым отделяемым, светобоязнью и инъекцией конъюнктивы. В клинике ВКК выделяют 2 формы: пальпебральную и лимбальную. Классическим объективным признаком поражения конъюнктивы при пальпебральной форме ВКК является наличие гигантских сосочков. Чаще всего они появляются в верхней тарзальной части конъюнктивы. Гигантские сосочки имеют большие размеры и характеризуются полигональными разрастаниями с плоской поверхностью, по своему внешнему виду напоминая «булыжную мостовую». Сверху они могут быть покрыты слоем слизи. В тяжелых случаях сосочки большого размера могут механически приводить к возникновению птоза.

Лимбальная форма ВКК чаще всего развивается у темнокожих представителей Африки или Индии. Из названия данной формы следует, что сосочки располагаются преимущественно в области лимба, имея при этом мутный гелеобразный вид. Часто их появление сочетается с множественными белыми пятнами (точками Горнера — Трантаса), которые являются скоплениями отмерших клеток эпителия и эозинофилов. Поражения роговицы могут быть различными. Точечная эпителиальная кератопатия (ТЭК) может быть следствием токсического воздействия медиаторов воспаления, высвобождающихся из конъюнктивы. Поскольку области ТЭК постепенно сливаются, они могут приводить к возникновению открытой эпителиальной эрозии, которая заканчивается образованием щитовидной язвы, обычно неглубокой, с белым неровным эпителиальным краем. Этот признак является патогномичным для ВКК. Еще одним вариантом вовлечения роговицы является весенний псевдогеронтоксон, представляющий собой дегенеративное изменение роговицы на ее периферии, подобное старческой дуге.

В связи со значительной распространенностью аллергических болезней у детей большую актуальность приобретает проблема их профилактики и лечения. Взгляд на некоторые профилактические мероприятия в последние годы изменился. Так, было замечено, что в многодетных семьях, где дети достаточно часто болели респираторными инфекциями, частота аллергических заболеваний была ниже, чем среди редко болеющих детей. Этот феномен объясняется «гигиенической теорией» — недостаточной

«тренировкой» Th1-ответа у редко болеющих детей. Изучены особенности местного воспалительного процесса и иммунного реагирования 76 больных детей с аллергическими заболеваниями глаз, из них 34 были с аллергическими изменениями глазной поверхности и 42 — с инфекционными изменениями. На основании изучения гематологических индексов у детей с инфекционными изменениями выявлены аллергические повреждения глаз по типу гиперчувствительности замедленного типа, сопровождающиеся увеличением лейкоцитарного индекса интоксикации, индекса сдвига лейкоцитов, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, комплемента С3 и IgG в слезной жидкости. У больных детей с аллергическими изменениями отмечено повышение индекса аллергизации, IgE в крови, уровня С-реактивного белка, циркулирующих иммунных комплексов, IgG и IgM в слезной жидкости [6, 7].

Поскольку существует множество подходов к лечению ВКК, выбор которых должен быть основан на степени тяжести заболевания, данных пациентов необходимо направлять к офтальмологу [8]. Тем не менее врач общей практики в качестве стартовой терапии может назначить препарат двойного действия: олопатадин 1 мг/1мл, не содержащий консервант (Олофтадин ЭКО), обладающий комбинацией антигистаминного и мембраностабилизирующего действия. Антигистаминный компонент обеспечивает купирование острой реакции, при этом происходит накопление эффекта препарата за счет наличия мембраностабилизирующего компонента. Он безопасен при длительной терапии.

Кроме того, в качестве дополнительной терапии при ВКК, трудно поддающемся лечению, доказал свою эффективность прием аспирина. Аспирин ацетилирует энзим циклооксигеназы, предотвращая тем самым образование простагландина D2 [9].

Направление таких пациентов к офтальмологу является обязательным с целью продолжения лечения при помощи местных стероидов как наиболее эффективного класса препаратов. Они должны назначаться офтальмологами в минимальной эффективной концентрации и на как можно меньший период. Применение глюкокортикостероидов в составе комплексной терапии позволяет снизить воспалительную реакцию за счет угнетения действия фермента фосфолипазы A2 [6].

Системные стероиды обычно не используют при заболевании средней степени тяжести, а применяют в тяжелых случаях [10]. Местное использование раствора циклоспорина может применяться в качестве альтернативы стероидам и является эффективным в уменьшении некоторых симптомов и признаков ВКК без развития побочных реакций. Циклоспорин А 0,05 % обладает способностью подавления продукции и активации интерлейкина 2Т-лимфоцитами, таким образом, также снижая воспалительную реакцию, обладая при этом на-

копительным эффектом. Применение длительного курса Циклоспорина А 0,05 % позволило отказаться от механической деструкции крупных фолликулов конъюнктивы верхнего века и купировало сезонное обострение весеннего катаракта [11]. Отмечена безопасность и эффективность применения 0,003 % суспензии такролимуса для невосприимчивого к лечению ВКК, несмотря на плохую приверженность пациентов лечению из-за его неблагоприятных эффектов [12]. Циклоспорин А был одобрен для лечения сухих кератоконъюнктивитов и может стать еще одним средством лечения АК. В ряде исследований показано, что лечение АК при помощи Циклоспорина А дает удовлетворительные результаты, пациенты отмечают облегчение симптомов в течение первой недели лечения [13].

Лечение стерильной язвы роговицы может потребовать назначения комбинированных глазных капель, содержащих антибиотик и кортикостероид.

В лечении ВКК появились новые векторы, которые требуют дальнейшего изучения: представлены убедительные данные, обосновывающие применение новых глазных капель на основе природной молекулы эктоина для восстановления и поддержания функционального состояния липидного слоя слезной пленки в фармакотерапии аллергических заболеваний глазной поверхности [14]. Представлены результаты лечения АК с помощью глазных капель, содержащих молекулу эктоина с мембраностабилизирующим действием. Эктоин увеличивает гидратацию поверхности и стабилизацию тучных клеток [15].

АКК (атопический кератоконъюнктивит) представляет собой билатеральное воспаление конъюнктивы и век, четко связанное с атопическим дерматитом. Приблизительно в 25 % случаев при атопическом дерматите может возникать АКК. Атопический дерматит является наследственным заболеванием, которое обычно манифестирует в детском возрасте; при этом с возрастом выраженность симптомов может уменьшаться [16]. При АКК в патологический процесс может вовлекаться кожа и края век, конъюнктивы, роговица и хрусталик. Поражение кожи век может иметь вид экзематозного дерматита, проявляющегося сухой, воспаленной кожей с наличием чешуек [17]. По краям век можно выявить дисфункцию мейбомиевых желез и кератинизацию. Часто также имеет место инфицирование краев век стафилококком, что в свою очередь может приводить к развитию блефарита. Возможно развитие отека конъюнктивы с типичной папиллярной реакцией, которая, в отличие от таковой при ВКК, больше проявляется на нижней тарзальной конъюнктиве. Гиперплазия в области лимба может проявляться гелеподобным помутнением, как при лимбальной форме ВКК. Фиброзирование или рубцевание конъюнктивы может приводить к возникновению симблефарона [18]. Вовлечение роговицы варьирует от точечных кератопатий на ранней стадии

заболевания до неоваскуляризации, рубцевания стромы и возможного изъязвления [19]. Поражения хрусталика при АКК включают развитие передней и задней субкапсулярной катаракты. Помутнения хрусталика обычно билатеральные, появляются в возрасте до 20 лет, прогрессируют медленно и могут быть связаны с длительным применением местных кортикостероидов [12].

Лечение пациентов с АКК подобно лечению ВКК и должно назначаться офтальмологом. Как и при ВКК, местные стабилизаторы мембран тучных клеток и местные кортикостероиды обеспечивают значительное облегчение симптомов [20]. Стабилизаторы мембран тучных клеток должны применяться на протяжении нескольких недель и недостаточны для получения клинического эффекта, а одновременное периодическое проведение пульс-терапии стероидами может помочь контролировать симптомы аллергии. Использование системных блокаторов H1 гистаминовых рецепторов также может быть эффективным. Назначение системных стероидов требуется крайне редко, за исключением случаев, угрожающих потерей зрения. Системное применение Циклоспорина А, продемонстрировавшее свою эффективность в лечении атопических дерматитов, также может быть эффективным в контроле воспалительного процесса при АКК. Данный способ лечения должен использоваться исключительно в условиях иммунологического отделения.

ГПК (гигантский папиллярный конъюнктивит) является иммуннозависимым воспалительным заболеванием верхней тарзальной конъюнктивы. Согласно названию, основным проявлением данного заболевания является наличие «гигантских» сосочков, которые по размеру обычно более 0,3 мм в диаметре. Считается, что ГПК представляет собой иммунологическую реакцию на разнообразные инородные тела, которые могут вызывать длительное механическое раздражение верхней тарзальной конъюнктивы. Контактные линзы (жесткие или мягкие) являются наиболее частым раздражителем, но глазные протезы, выступающие склеральные образования, а также неприкрытые швы после хирургического вмешательства также могут приводить к развитию ГПК. Лечение пациентов с ГПК схоже с терапией АКК и ВКК и также должно назначаться офтальмологом.

Целью лечения ГПК является разрешение симптомов и восстановление способности носить контактные линзы или глазные протезы. Устранение раздражителя в виде инородного тела является основным условием лечения, и если в случае выступающих послеоперационных швов или склеральных бляшек это вполне приемлемо, то при ношении контактных линз или глазных протезов необходимость полного отказа от них может вызвать нежелание пациента. К счастью, для того чтобы уменьшить выраженность симптомов ГПК, не обязательно полностью пре-

кращать ношение контактных линз. Существенного уменьшения симптомов и признаков можно достичь и путем замены материала, из которого изготовлены линзы или же раствора по уходу за ними. Применение дезинфицирующих растворов, содержащих консерванты, должно быть прекращено. Перевод пациента с линз длительного ношения на одноразовые контактные линзы или линзы с более частой заменой также может предотвратить накопление белков, которые могут являться антигенным стимулом развития ГПК. Жесткие газопроницаемые линзы могут обеспечить уменьшение симптоматики, если это не было достигнуто при смене мягких линз, поскольку у жестких линз намного ниже способность к образованию депозитов. Медикаментозное лечение ГПК включает применение стабилизаторов мембран тучных клеток и антигистаминных препаратов, как и при описанных выше формах. Всегда следует с осторожностью применять местные кортикостероиды [21].

В патогенезе аллергических заболеваний, в частности АК, ключевая роль отводится гистамину и гистаминовым H1-рецепторам, поэтому антагонисты H1-рецепторов являются общепризнанными препаратами первого выбора в лечении аллергии. Препараты данной группы высокоэффективны, хорошо переносятся, их терапевтическое действие начинается в течение первых минут после инстилляций, они имеют удобный режим закапывания и практически не оказывают побочного действия. К данной группе препаратов для лечения острого АК относится азеластин, высокоспецифичный антагонист H1-рецепторов второго поколения. Показана эффективность глазных капель азеластина, превышающая таковую плацебо, капель кромогликата и левокабастина. Доказаны клиническая эффективность монотерапии азеластином в лечении различных АК, а также при его включении в схемы лечения острых инфекционных конъюнктивитов [22].

Существуют и другие формы глазной аллергии, которые не совсем вписываются в предложенную классификацию. К ним относятся контактные АК (контАК), которые развиваются вследствие воздействия агентов, обладающих аллергическим или токсическим эффектом. Этими агентами могут быть глазные капли, такие как гентамицин, неомицин, тобрамицин, противовирусные препараты, эпинефрин, пилокарпин и др. или консерванты, такие как бензалкония хлорид, хлоргексидин, ЭДТА, тимеросал и т. п., а также химические компоненты в составе косметики и лака для волос. Обычно веки такого пациента выглядят припухшими и отечными. При осмотре пальпебральной конъюнктивы можно увидеть фолликулярную реакцию, а при окрашивании роговицы флюоресцеином можно выявить точечную кератопатию. При таких процессах любой аллерген действует как самостоятельно, так и в качестве поливалентной, а также перекрестной аллергии. У больных с хроническим блефароконъюнктивитом,

в патогенезе которого большое значение имеют аллергические реакции, показана эффективность офтальмоферона, в том числе у детей [23].

В данном случае предпочтительна монотерапия препаратами двойного действия без консервантов (Олофтадин, Олопатадин). Олопатадин является мощным селективным противоаллергическим/антигистаминным препаратом, фармакологические эффекты которого развиваются посредством нескольких различных механизмов действия. Этот препарат является антагонистом гистамина (главного медиатора аллергических реакций у человека) и предотвращает индуцированное гистамином высвобождение воспалительных цитокинов в клетках эпителия конъюнктивы. По результатам исследований *in vitro* предполагается ингибирование высвобождения противовоспалительных медиаторов тучными клетками конъюнктивы.

У пациентов местное применение олопатадина в виде инстилляций в конъюнктивальный мешок позволяло уменьшить выраженность симптомов со стороны носа, часто сопутствующих АК. Олопатадин не оказывает клинически значимого влияния на диаметр зрачка. Показана его хорошая переносимость и высокая терапевтическая эффективность, действие препарата начинается уже через 3 мин после инстилляций и длительно сохраняется, что дает возможность его использования 2 раза в сутки.

В целом основной стратегией медикаментозного лечения является комбинированное применение различных лекарственных препаратов, действующих на различные медиаторы, которые участвуют в патогенезе аллергии.

Местные вазоконстрикторы. Существующие сосудосуживающие препараты доступны как в виде монопрепаратов, так и в сочетании с антигистаминными средствами и дают краткосрочное уменьшение инъекции сосудов и красноты. Показано быстрое и эффективное действие на гиперемию конъюнктивы отечественных глазных капель Полинадим в терапии аллергических заболеваний глаз [16]. Обычно вазоконстрикторы содержат нафазолин, фенилэфрин, оксиметазолин и тетризолин. Характерной проблемой применения вазоконстрикторов является то, что после отмены они вызывают реактивную инъекцию конъюнктивы, воспаление и сухость (феномен отмены). Одной из особенностей применения является кратковременный мидриаз, о котором ранее не сообщалось. Кроме того, вазоконстрикторы неэффективны в отношении более тяжелых форм глазной аллергии, включая ААК и ВКК. Во многих странах Европы вазоконстрикторы применяются как средства дополнительной терапии и являются косметическими, а не лечебными агентами.

Антигистаминные препараты. Системные и/или местные антигистаминные препараты могут назначаться с целью облегчения острых симптомов, поскольку они блокируют взаимодействие гистами-

на с H1 и H2 гистаминовыми рецепторами в тканях глаза. На сегодняшний день доступны 2 вида системных блокаторов H1 гистаминовых рецепторов. Хотя системные антигистаминные средства зачастую способствуют облегчению глазных проявлений аллергии, пациенты могут испытывать ряд системных побочных эффектов, таких как сонливость и сухость во рту. Местные антигистаминные препараты конкурентно и обратимо блокируют гистаминовые рецепторы, что уменьшает зуд и покраснение глаз, однако лишь на короткое время. К тому же эти препараты не влияют на другие провоспалительные медиаторы, такие как простагландины и лейкотриены, рецепторы которых они не ингибируют. Местный препарат Левокабастин относится ко II поколению блокаторов H1 гистаминовых рецепторов и характеризуется быстрым началом действия, хорошей местной переносимостью и не вызывает нарушений аккомодации и повышения внутриглазного давления (ВГД). Более современные средства, такие как эмедастина дифумарат 0,5 %, продемонстрировали высокую эффективность в облегчении симптомов и признаков АК. Антигистаминные препараты II поколения назначаются 4 раза в день, быстро снимают зуд, клинические проявления аллергии, но, по данным достоверных исследований, не могут являться монотерапией глазной аллергии.

Стабилизаторы мембран тучных клеток. Механизм действия стабилизаторов мембран тучных клеток до конца не ясен. Возможно, они участвуют в фосфорилировании 78 000-d протеина, который прекращает секрецию гранул тучных клеток. Возможно также, что они усиливают ток ионов кальция внутрь клетки, предотвращая тем самым изменения со стороны мембраны, и/или снижают текучесть мембраны до начала дегрануляции тучной клетки. Снижение дегрануляции тучных клеток предотвращает выделение гистамина и других факторов хемотаксиса, находящихся в формирующемся и сформированном виде. Стабилизаторы мембран тучных клеток не устраняют уже имеющиеся симптомы аллергии, их применяют для профилактики дегрануляции тучных клеток до их очередного взаимодействия с аллергеном. В связи с этим их необходимо применять длительно и в сочетании с другими классами препаратов, но не в качестве монотерапии глазной аллергии.

Препараты двойного действия. Если целью лечения является одновременно лечение и профилактика, следует воспользоваться средствами, сочетающими в себе и антигистаминный эффект, и стабилизацию мембран тучных клеток. Существуют препараты, обладающие двойным эффектом и даже множественным — полиэффектом [24]. Однако среди них лишь олопатадин действует на тучные клетки, содержащие триптазу/химазу, тот вид тучных клеток, который в наибольшем количестве представлен в тканях конъюнктивы человека [25]. При этом олопатадин, как указывалось выше, является единствен-

ным препаратом, обладающим и антигистаминным, и мембраностабилизирующим действием, который официально одобрен для лечения всех симптомов и признаков АК [26]. Показано, что олопатадин позволяет эффективно контролировать симптомы и признаки, связанные с АК, на протяжении как минимум 16–24 ч после инстилляций. Он может применяться в качестве монотерапии глазной аллергии [27].

Многочисленные исследования были посвящены изучению эффективности и безопасности комплексной терапии АК, включающей 0,1 % олопатадин. Так, у 40 пациентов с АК проводили оценку интенсивности зуда и слезотечения, а также гиперемии и фолликулеза конъюнктивы (баллы); тест Ширмера-1 (ТШ; мм); тест Норна (ТН, с); оценку симптома «дворников» (СД, баллы); расчет показателя ксероза (ПК; баллы по Bijsterveld). Пациенты с обострением поллинозного АК получали инстилляцию 0,2 % олопатадина, инстилляцию поливинилпирролидона и поливинилового спирта без консерванта. Доказана высокая эффективность 0,2 % олопатадина [28].

НПВС (нестероидные противовоспалительные средства). Эти препараты действуют на циклооксигеназный метаболический путь и ингибируют выработку простагландинов и тромбксана. Они не действуют на те медиаторы воспаления, которые образуются при липооксигеназном пути, такие как лейкотриены [29]. НПВС, которые рекомендуются для лечения аллергии, эффективны для уменьшения зуда и инъекции конъюнктивы, однако не избавляют глаз от избытка иммунных клеток [30].

Кортикостероиды. Кортикостероиды остаются одними из наиболее сильнодействующих фармакологических препаратов, применяемых для лечения АК. Они действуют на первом этапе обмена арахидоновой кислоты посредством ингибирования фосфолипазы, ответственной за превращение фосфолипидов мембраны в арахидоновую кислоту. В отличие от НПВС, которые действует лишь на уровне циклооксигеназного пути обмена, кортикостероиды эффективно блокируют и циклооксигеназный, и липооксигеназный пути. Кортикостероиды, однако, имеют ряд ограничений, включая побочные эффекты со стороны глаз, такие как замедление заживления ран, развитие вторичной инфекции, повышение ВГД и развитие катаракты. Кроме того, их противовоспалительные и иммуносупрессорные эффекты являются неспецифическими. Кортикостероиды доступны в различных формах выпуска и в различных дозировках. Негалогенизированные стероиды обладают несколько более слабым эффектом, но при этом оказывают меньше побочных эффектов на состояние глаз [31]. С другой стороны, такие средства, как преднизолон ацетат, обладают более выраженным эффектом, но и имеют больше побочных проявлений, этот препарат недоступен для местного применения в России. Относительно

новый стероид — лотепреднола этабонат быстро метаболизируется при попадании в переднюю камеру, поэтому может быть весьма полезным в лечении поверхностных воспалительных процессов глаза, в частности роговицы [31]. Он имеет специфические показания для назначения при глазной аллергии и обладает меньшим количеством побочных эффектов со стороны глаз, но не зарегистрирован в России.

Общепринятым является правило, что стероиды должны назначаться исключительно офтальмологами на короткий период и только в тяжелых случаях глазной аллергии, резистентной к терапии, при их применении требуется мониторинг состояния роговицы и динамики ВГД.

Иммунотерапия. Данный способ лечения обычно применяется иммуноаллергологами, имеющими опыт его применения. Иммунотерапия может оказывать хороший эффект при лечении некоторых пациентов с АК [32]. Иммунотерапия применяется в виде инъекции соответствующего антигена или антигенов в нарастающих дозах с целью ослабления специфического аллергического ответа. Экстракт для иммунотерапии готовится на основе результатов кожных проб. Затем пациент получает подкожные инъекции в возрастающих дозах 1–2 раза в неделю на протяжении около 5 мес. После этой так называемой накопительной фазы пациент получает стабильную поддерживающую дозу, которая вводится от 1 раза в неделю до 1 раза в месяц на протяжении нескольких лет. Обычно максимальный эффект достигается через год после начала введения поддерживающей дозы [33]. Аллергические заболевания, в основе которых лежит IgE-опосредованная реакция воспаления, имеют общую патогенетическую природу и, следовательно, общие принципы терапии, в которой, как известно, значительное место занимают антигистаминные препараты, что связано с обязательным участием гистамина в механизме развития главных симптомов аллергических заболеваний.

Имеющиеся в настоящее время возможности местной офтальмологической противоаллергической терапии включают фармацевтические препараты, обладающие многочисленными механизмами действия, например стабилизаторы тучных клеток, антигистаминные препараты, комбинированные агенты, стероиды и НПВС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку распространенность аллергических процессов очень высока, пациенты с АК часто обращаются за помощью к врачам общей практики и поликлиническим офтальмологам. В таких случаях необходима как правильная диагностика для определения клинической формы глазного аллергоза, так и назначение адекватного лечения с правильным выбором эффективного и безопасного препарата для длительного применения.

Литература/References

1. Ковалевская М.А., Майчук Д.Ю., Бржевский В.В., Майчук Ю.Ф., Околов И.Н. Синдром «красного глаза». В кн.: Майчук Д.Ю., ред. Практическое руководство для врачей-офтальмологов. Москва; 2010. [Kovalevskaya M.A., Maychuk D.Yu., Brzhevsky V.V., Maychuk Yu. F., Okolov I.N. Red Eye Syndrome: In: Maychuk D.Yu., ed. Practical guide for ophthalmologists. Moscow; 2010 (In Russian)].
2. Abelson M.B., Shetty S., Korchak M., Butrus S.I., Smith L.M. Advances in pharmacotherapy for allergic conjunctivitis. Expert opinion on pharmacotherapy. 2015; 16 (8): 1219–31. doi: 10.1517/14656566.2015.1040760
3. Bonini S., Gramiccioni C., Bonini M., Bresciani M. Practical approach to diagnosis and treatment of ocular allergy: a 1-year systematic review. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2007; 7 (5): 446–9. doi: 10.1097/ACI.0b013e3282ef868b
4. Solomon A. Allergic manifestations of contact lens wearing. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2016; 16 (5): 492–7. doi: 10.1097/ACI.0000000000000311
5. Arshad J.I., Saud A., White D.E., Afshari N.A., Sayegh R.R. Chronic conjunctivitis from a retained contact lens. Eye & contact lens. 2020 Jan; 46 (1): e1–e4. doi: 10.1097/ICL.0000000000000587
6. Doğan Ü., Ağca S. Investigation of possible risk factors in the development of seasonal allergic conjunctivitis. Int. J. Ophthalmol. 2018; 11 (9): 1508–13. doi:10.18240/ijo.2018.09.13
7. Назирова З.Р. Роль местно-воспалительного процесса и иммунного реагирования при аллергических заболеваниях глаз у детей. Медицинские новости. 2017; 2: 82–4. [Nazirova Z.R. The role of the local inflammatory process and immune response in allergic diseases of the eyes in children. Medical News. 2017; 2: 82–4 (in Russian)].
8. Esposito S., Fior G., Mori A., Osnaghi S., Ghiglioni D. An update on the therapeutic approach to vernal keratoconjunctivitis. Paediatr. Drugs. 2016 Oct; 18 (5): 347–55. doi: 10.1007/s40272-016-0185-1
9. Wilson D.J., Schutte S.M., Abel S.R. Comparing the efficacy of ophthalmic NSAIDs in common indications: a literature review to support cost-effective prescribing. Ann. Pharmacother. 2015 Jun; 49 (6): 727–34. doi: 10.1177/1060028015574593
10. Майчук Д.Ю., Лошкарева А.О., Аперьян Н.В. Особенности клинического течения и комплексной терапии весеннего катара (клинический случай). Офтальмохирургия. 2017; 4: 79–83. [Maychuk D.Yu., Loshkareva A.O., Aperyanyan N.V. Features of the clinical course and complex therapy of spring catarrh (clinical case). Oftal'mokhirurgiya. 2017; 4: 79–83 (in Russian)].
11. Nebbioso M., Alisi L., Giovannetti F., Armentano M., Lambiase A. Eye drop emulsion containing 0.1 % cyclosporin (1 mg/mL) for the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis: an evidence-based review and place in therapy. Clinical Ophthalmology. 2019; 13: 1147–55. doi: 10.2147/OPHTH.S181811
12. Miyazaki D, Fukushima A, Ohashi Y, et al. Steroid-sparing effect of 0.1 % tacrolimus eye drop for treatment of shield ulcer and corneal epitheliopathy in refractory allergic ocular diseases. Ophthalmology. 2017; 124 (3): 287–94.
13. Kaçmaz R.O., Kempen J.H., Newcomb C., et al. Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. Ophthalmology. 2010 Mar; 117 (3): 576–84. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.08.010
14. Веселовская З.Ф., Веселовская Н.Н. Новые подходы в фармакологии аллергических заболеваний глаз. Офтальмология. 2015. 1: 18–26. [Veselovskaya Z.F., Veselovskaya N.N. New approaches in the pharmacotherapy of allergic eye diseases. Ophthalmology. 2015; 1: 18–26 (in Russian)].
15. Скрипник Р.Л. К вопросу лечения аллергических конъюнктивитов. Офтальмология. Восточная Европа. 2015; 1: 100–10. [Skrpnyk R.L. On the question of the treatment of allergic conjunctivitis. Ophthalmology. Eastern Europe. 2015; 1: 100–10 (in Russian)].
16. Майчук Д.Ю. Современные возможности терапевтического лечения аллергических конъюнктивитов. Обзор. Офтальмология. 2014; 2: 19–26. [Maychuk D.Yu. Modern possibilities of therapeutic treatment of allergic conjunctivitis. Overview. Ophthalmology. 2014; 2: 19–26 (in Russian)].
17. Вакунина Н.А. А клинический опыт применения 0,2 % олопатидина в лечении аллергического конъюнктивита. Офтальмология. 2019; 16 (3): 378–85. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-3-378-385 [Yanchenko S.V., Malyshev A.V., Sakhnov S.N., Bukina A.V. Clinical experience of using 0.2 % olopatadin in the allergic conjunctivitis treatment. Ophthalmology in Russia. 2019; 16 (3): 378–385 (in Russian) https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-3-378-385]
18. Майчук Ю.Ф., Лорткипанидзе М.М., Позднякова В.В., Поздняков В.И. Атопический кератоконъюнктивит: тяжелые формы роговичной патологии. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2007; 7 (1): 53–7. [Maychuk Yu.F., Lortkipanidze M.M., Pozdnyakova V.V., Pozdnyakov V.I. Atopic keratoconjunctivitis: severe forms of corneal pathology. Refractive surgery and ophthalmology. 2007; 7 (1): 53–7 (in Russian)].
19. Майчук Ю.Ф., Поздняков В.И., Лорткипанидзе М.М., Позднякова В.В. Клинические формы патологии роговицы при атопическом кератоконъюнктивите. Вестник офтальмологии. 2007; 5: 44–7. [Maychuk Yu.F., Pozdnyakov V.I., Lortkipanidze M.M., Pozdnyakova V.V. Clinical forms of corneal pathology in atopic keratoconjunctivitis. Vestnik oftal'mologii. 2007; 5: 44–7 (in Russian)].
20. Майчук Ю.Ф., Поздняков В.И., Лорткипанидзе М.М., Позднякова В.В. Поражения глаз у больных с атопическим дерматитом. Аллергология и иммунология. 2006; 7 (3): 424. [Maychuk Yu.F., Pozdnyakov V.I., Lortkipanidze M.M., Pozdnyakova V.V. Eye lesions in patients with atopic dermatitis. Allergology and Immunology. 2006; 7 (3): 424 (in Russian)].
21. Майчук Ю.Ф. Конъюнктивиты. Современная лекарственная терапия. Краткое пособие для врачей. Москва; 2013. [Maychuk Yu.F. Conjunctivitis. Modern drug therapy. A short guide for doctors. Moscow; 2013 (in Russian)].
22. Егоров А.Е., Захарова М.А. Лечение пациента с аллергическим конъюнктивитом: рекомендации офтальмологу амбулаторного звена. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017; 17: 111–4. [Egorov A.E., Zakharova M.A. Treatment of a patient with allergic conjunctivitis: recommendations to an ophthalmologist for outpatient care. RMZH. Klinicheskaya oftal'mologiya. 2017; 17: 111–4 (in Russian)].
23. Прозорная Л.П., Бржецкий В.В. Эффективность препарата Офтальмоферон в лечении хронического блефароконъюнктивита у детей. Вестник офтальмологии. 2017; 133 (5): 49–55. [Prozornaya L.P., Brzhesky V.V. The effectiveness of the drug "Oftalmoferon" in the treatment of chronic blepharokeratoconjunctivitis in children. Vestnik oftal'mologii. 2017; 133 (5): 49–55 (in Russian)].
24. Rosenwasser L.J., O'Brien T., Weyne J. Mast cell stabilization and antihistamine effects of olopatadine ophthalmic solution: a review of preclinical and clinical research. Curr. Med. Res. Opin. 2005 Sep; 21 (9): 1377–87. doi:10.1185/030079905X56547
25. Mahvan T.D., Buckley W.A., Hornecker J.R. Alcaftadine for the prevention of itching associated with allergic conjunctivitis. Ann. Pharmacother. 2012 Jul-Aug; 46 (7–8): 1025–32. doi: 10.1345/aph.1Q755
26. Castillo M., Scott N.W., Mustafa M.Z., Mustafa M.S., Azuara Blanco A. Topical antihistamines and mast cell stabilisers for treating seasonal and perennial allergic conjunctivitis. Cochrane Database Syst. Rev. 2015; 6:CD009566. Available at: https://www.cochrane.org/CD009566/EYES_topical-antihistamines-and-mast-cell-stabilisers-for-treating-seasonal-and-perennial-allergic-conjunctivitis
27. Tagawa Y., Namba K., Nakazono Y., Iwata D., Ishida S. Evaluating the efficacy of epinastine ophthalmic solution using a conjunctivitis allergen challenge model in patients with birch pollen allergic conjunctivitis. Allergol. Int. 2017 Apr; 66 (2): 338–43. doi: 10.1016/j.alit.2016.08.011
28. Янченко С.В., Малышев А.В., Сахнов С.Н., Букина А.В. Клинический опыт применения 0,2 % олопатидина в лечении аллергического конъюнктивита. Офтальмология. 2019; 16 (3): 378–85. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-3-378-385 [Yanchenko S.V., Malyshev A.V., Sakhnov S.N., Bukina A.V. Clinical experience of using 0.2 % olopatadin in the allergic conjunctivitis treatment. Ophthalmology in Russia. 2019; 16 (3): 378–385 (in Russian) https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-3-378-385]
29. Gane J., Buckley R. Leukotriene receptor antagonists in allergic eye disease: a systematic review and meta analysis. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2013 Jan; 1 (1): 65–74. doi: 10.1016/j.jaip.2012.07.001

30. Sheppard J.D., Comstock T.L., Cavet M.E. Impact of the topical ophthalmic corticosteroid loteprednol etabonate on intraocular pressure. *Adv. Ther.* 2016 Apr; 33 (4): 532–52. doi: 10.1007/s12325-016-0315-8
31. Wu L.Q., Chen X., Lou H., Cheng J.W., Wei R.L. Loteprednol etabonate in the treatment of allergic conjunctivitis: a meta analysis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2015 Aug; 31 (8): 1509–18. doi: 10.1185/03007995.2015.1058250
32. Baroody F.M., Shenaq D., DeTineo M., Wang J., Naclerio R.M. Fluticasone furoate nasal spray reduces the nasal-ocular reflex: a mechanism for the efficacy of topical steroids in controlling allergic eye symptoms. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009 Jun; 123 (6): 1342–8. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.015
33. Roberts G., Pfaar O., Akdis C.A., et al. Guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2018 Apr; 73 (4): 765–98. doi: 10.1111/all.13317

Вклад авторов в работу: М.А. Ковалевская — разработка концепции обзора, анализ литературы, редактирование текста; Л.И. Филина — сбор и анализ литературы, написание статьи.

Поступила: 10.01.2020

Переработана: 17.01.2020

Принята к печати: 20.01.2020

Originally received: 10.01.2020

Final revision: 17.01.2020

Accepted: 20.01.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, 394036, Россия

Мария Александровна Ковалевская, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой офтальмологии-
Лилия Алексеевна Филина, канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии

Для контактов: Мария Александровна Ковалевская, m.kovalevskaja@vsmaburdenko.ru

Voronezh N.N. Burdenko State Medical University, 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

Maria A. Kovalevskaya, Dr. of Med. Sci., Professor, head of chair of ophthalmology

Lilia A. Filina, Cand. of Med. Sci., assistant professor, chair of ophthalmology

Contact information: Maria A. Kovalevskaya, m.kovalevskaja@vsmaburdenko.ru