

Некоторые сведения о распространенности и современных возможностях лечения весеннего кератоконъюнктивита

В.В. Бржеский — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии с курсом клинической фармакологии

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Актуальность весеннего кератоконъюнктивита (весеннего конъюнктивита, или весеннего катар) обусловлена не столько его распространенностью (сегодня он встречается с частотой 1,25–11,29 на 10 тыс. населения европейских стран), сколько тяжестью его клинического течения. Особенно значима его тарзальная форма, осложняющаяся у 3–11 % больных весенним кератоконъюнктивитом развитием язвы роговицы. В лечении таких больных активно используются противоаллергические средства, обладающие одновременно и антигистаминным, и стабилизирующим тучные клетки действием, прежде всего 0,1 % олопатадин и 0,025 % кетотифен, способные также снижать активацию эозинофилов и продукцию провоспалительных цитокинов. Терапию резистентных форм заболевания успешно дополняют инстилляциии и/или мазевые лекарственные формы глюкокортикоидов, циклоспорина-А, такролимуса и митомицина-С. Оперативному лечению подлежат гигантские сосочки, вызывающие гравитационный птоз или сочетающиеся с торпидным течением заболевания. Их иссекают (или подвергают криодеструкции) с интраоперационной обработкой тарзальной конъюнктивы 0,02 % митомицином-С и последующими инстилляциями циклоспорина-А. Необходима дальнейшая разработка и внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов патогенетической направленности, предусматривающих как купирование клинических симптомов заболевания, так и профилактику его рецидивов.

Ключевые слова: весенний кератоконъюнктивит, распространенность, патогенез, лечение.

Для цитирования: Бржеский В.В. Некоторые сведения о распространенности и современных возможностях лечения весеннего кератоконъюнктивита. Российский офтальмологический журнал. 2017; 10 (4): 74-81. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-4-74-81.

Уже на протяжении многих лет проблема весеннего кератоконъюнктивита (ВК), называемого также весенним конъюнктивитом, или весенним катаром, не теряет своей актуальности. При этом особую значимость она представляет для детей, поскольку чаще встречается именно в детском возрасте (в 82 % — в первом десятилетии жизни, в среднем в 7 лет) и крайне редко — у лиц старше 20–25 лет [1]. При этом у 95 % детей в период полового созревания, т. е. к среднему и старшему школьному возрасту, заболевание постепенно регрессирует [2, 3]. Вместе с

тем отмечены случаи возникновения ВК у детей даже в возрасте 5 мес [4].

Заболеваемость среди мальчиков существенно выше, чем среди их сверстниц, притом это различие уменьшается с возрастом: от 4:1 у дошкольников до 1:1 у лиц старше 20 лет [1, 5]. Однако гендерные различия в заболеваемости более свойственны детям, проживающим в северных широтах, и имеют тенденцию к нивелированию в южных [1].

ВК значительно чаще наблюдается в районах с жарким и засушливым, ветреным климатом, в

Средиземноморском регионе, центральной Африке, Японии, Индии и Южной Америке, однако встречается также в Северной Америке, Китае, Австралии и Европе [2]. При этом если в Африке и на Ближнем Востоке им страдают 3–10 % детей, то в европейских странах только порядка 0,03 % [6, 7]. Эпидемиологическое исследование, проведенное в 2008 г. D. Bremond-Gignac и соавт. в Западной Европе (в Италии, Франции, Нидерландах, Норвегии, Финляндии и Швеции) показало, что ВК встречается как в Северной, так и в Южной Европе с закономерно более высокой распространенностью на юге: самая высокая — в Италии (27,83 случая на 10 тыс. населения) и самая низкая — в Норвегии (1,91 на 10 тыс. населения) [6].

Это обстоятельство связывают с более высоким уровнем загрязнения окружающей среды в жарких странах пылью и различными другими аллергенами [4, 6]. В последние годы в России также описаны единичные случаи ВК [8], однако, с учетом отсутствия статистических данных, можно лишь предполагать, что его распространенность в нашей стране соответствует европейской, увеличиваясь с севера на юг. В частности, по нашим наблюдениям, за последние 10 лет в офтальмологическом отделении клиники Университета находился лишь один ребенок с лимбальной формой ВК.

В таблице 1 представлены сведения о распространенности ВК в странах Западной Европы, которые вполне можно экстраполировать и на соответствующие географические широты нашей страны.

Безусловно, существуют и определенные трудности в изучении распространенности ВК из-за сложностей дифференциальной диагностики начальных проявлений лимбальной формы заболевания [9].

В целом в Европе общая распространенность ВК сегодня колеблется в диапазоне 1,25–11,29 на 10 тыс. населения, однако, с учетом того, что у 10–30 % таких детей в воспалительный процесс вовлекается роговица [6], клиническая значимость рассматриваемой проблемы достаточно велика.

В патогенезе ВК доказана роль реакций, опосредованных IgE и Т-клетками, гиперчувствительности как немедленного (I), так и замедленного (IV) типов. В ряде случаев у таких детей одновременно с явлениями кератоконъюнктивита можно обнаружить аллергические заболевания и прочей локализации. Причем системные проявления аллергии зависят от региона проживания ребенка: в зонах умеренного климата ВК сочетается с астмой или экземой у 45–75 % детей, а в зонах тропического — только у 0–40 % таких пациентов [1, 5, 6].

При этом выраженность сенсибилизации оказалась заметно выше при тарзальной форме ВК, чем при лимбальной, что не исключает различий в патогенезе этих двух типов заболеваний [5, 10].

В то же время аллергическая сенсибилизация может напрямую не вызывать клинических проявлений ВК, а чаще все же требует предрасполагающих факторов. При этом до сих пор неизвестно, может ли острый аллергический конъюнктивит эволюционировать в ВК. Более того, ранние клинические признаки ВК достаточно неспецифичны, главным образом по причине отсутствия долгосрочного проспективного исследования этого состояния [11].

Этиология рассматриваемого заболевания включает целый ряд факторов, в том числе экологические аллергены, растительную пыльцу, климат и генетическую предрасположенность [1, 2]. По понятным причинам тип аллергенов, к которым отмечена сенсибилизация пациентов с ВК, закономерно отли-

Таблица 1. Распространенность весеннего катара (1:10 тыс. населения) в разных странах Западной Европы (по D. Bremond-Gignac и соавт., 2008 [6])

Table 1. The prevalence of vernal keratoconjunctivitis (1: 10 000 population) in various countries of Western Europe (according to D. Bremond-Gignac, et al., 2008 [6])

Страна Country	Численность населения, тыс. человек Population, thousand people (Eurostat, 2001)	Случаи ВК Cases of vernal keratoconjunctivitis			
		Всего Total		С поражением роговицы With cornealin volvement	
		M min	M max	M min	M max
Италия Italy	57,844	2,37	27,83	0,39	4,84
Франция France	59,521	0,73	3,30	0,30	1,36
Нидерланды Netherlands	15,983	0,60	4,58	0,21	1,63
Швеция Sweden	8,883	1,21	8,67	0,34	2,45
Финляндия Finland	5,181	0,69	8,42	0,23	2,85
Норвегия Norway	4,503	0,26	1,91	0,14	1,04
В среднем по Европе Average for Europe	—	1,25	11,29	0,33	2,52

чается географически [11]. При этом значение также имеет и раса ребенка: у детей африканского или азиатского происхождения чаще наблюдается лимбальная форма ВК, которую можно обнаружить даже в случаях их проживания в северных широтах [1]. Для европейцев же более свойственна тарзальная форма заболевания [12].

Вместе с тем в патогенезе ВК достаточно велика роль повышенной чувствительности к ультрафиолетовым лучам, а также эндокринного фактора, что и объясняет отчетливую связь регресса заболевания (даже без лечения) с половым созреванием ребенка [1]. Кроме того, S. Vonini и соавт. [13] обнаружили интенсивное окрашивание рецепторов эстрогена и прогестерона в эпителии и субэпителии тарзальной и бульбарной конъюнктивы пациентов с ВК.

Рассматриваемое заболевание проявляется главным образом сезонно (в весенне-летний период), однако может быть многолетним, хроническим или протекать с частыми обострениями [1, 2].

Цитологические, иммуногистологические и молекулярно-биологические исследования показывают, что ВК опосредован Th2-лимфоцитами. Тучные клетки, эозинофилы и их медиаторы играют важную роль в клинической манифестации кератоконъюнктивита [14, 15]. Следствием хронического воспалительного процесса являются реакции ремоделирования тканей, образование сосочков различной формы и размеров, дефицит стволовых клеток и формирование поверхностного помутнения роговицы [16]. Этому также способствуют эпителиальные изменения, отложение соединительной ткани, отеки, инфильтрация воспалительными клетками и железистая гипертрофия [2].

Сегодня выделяют две популяции больных с ВК: одна — с положительными аллергологическими тестами и наличием других аллергических проявлений (астма, ринит, экзема и др.) и другая — с отрицательными результатами тестов и отсутствием личного и наследственного аллергологического анамнеза [2].

Заболевание протекает в виде двустороннего конъюнктивита (как правило, в сочетании с кератитом) с образованием характерных сосочков. Различают тарзальную, лимбальную и смешанную клинические формы ВК. Вместе с тем существует и более развернутая классификация рассматриваемого заболевания [17]: весенний конъюнктивит (тарзальный, гипертрофия прелимбальной конъюнктивы), весенний лимбит; весенний кератоконъюнктивит (микропаннус, эрозия роговицы, точечный эпителиальный кератит, щитовидная язва роговицы, гиперкератоз роговицы).

Клиническая картина заболевания, безусловно, определяется его клинической формой. Однако общим симптомом развития (или обострения) ВК является нарастающий зуд, выраженная светобоязнь и слезотечение. Ребенок интенсивно трет глаза руками и в тяжелых случаях даже не может их самостоятель-

но открыть. Особенно выражены симптомы ВК при пробуждении, что получило название «утреннего несчастья» [2].

Большие сосочки различной формы и размера, обычно более 1 мм в диаметре, напоминающие на тарзальной конъюнктиве верхнего века «бульжную мостовую», характеризуют, соответственно, тарзальную, а точки (узелки) Грантаса и инфильтраты на лимбе — лимбальную форму ВК. В составе узелков Грантаса преобладают эозинофилы и измененные эпителиоциты. Смешанная форма характеризуется одновременным наличием всех перечисленных симптомов в одном и том же глазу. Прочие указанные в классификации Ю.Ф. Майчука [17] клинические формы ВК имеют и соответствующую симптоматику. Следует отметить, что тарзальная форма ВК чаще встречается в северных широтах, а лимбальная — в южных [18].

При этом лимбальная форма ВК характеризуется относительно более мягким клиническим течением, чем тарзальная и смешанная. Это дает основание предполагать, что лимбальная форма может быть ранней стадией развивающегося в более тяжелых формах ВК, хотя доказательства этой гипотезы пока отсутствуют [11].

Поражения роговицы наблюдаются у 10–30 % детей с ВК [6]. Они имеют различную форму и выраженность: от микроэрозий — поверхностной точечной кератопатии до язвы роговицы и микропаннуса. Эти обстоятельства, с одной стороны, обосновывают целесообразность трактовки рассматриваемого заболевания как ВК и с другой — обуславливают его высокую клиническую и социальную значимость. При этом наибольшую проблему представляет язва роговицы, возникающая в верхних ее отделах у 3–11 % больных с ВК [15, 19]. Она обычно локализуется в поверхностных слоях роговицы и имеет овальную форму. Эта язва получила немало названий: катаральная, весенняя, щитовидная [shield ulcer] и др. Язва связана как с непосредственным повреждением эпителия роговицы гигантскими сосочками тарзальной конъюнктивы верхнего века, так и с воспалительной нейропатией роговицы [19]. Обычным ее исходом является стойкое помутнение передних слоев роговицы кольцевидной формы, соответствующей площади язвы.

Безусловно, высокая клиническая значимость ВК, особенно в детском возрасте, закономерно требует проведения патогенетически ориентированных лечебных мероприятий.

Несмотря на то, что в их основе лежит медикаментозная терапия, большое значение имеет предотвращение контакта ребенка с аллергеном, а также с неспецифическими триггерами, которые могли бы утяжелить клиническое течение заболевания: с ярким солнечным светом, сильным ветром, пылью, загрязнителями воздуха и пр.

Другим немаловажным аспектом лечения рассматриваемой патологии служат частые промывания

конъюнктивальной полости индифферентными жидкостями в целях вымывания детрита и отделяемого, содержащего токсичные вещества. Эти обстоятельства, с учетом современных возможностей, стимулируют к частым инстилляциям бесконсервантных препаратов «искусственной слезы».

Вместе с тем рассмотренные мероприятия служат лишь фоном к применению лекарственных препаратов различных фармакологических групп: антигистаминных, сосудосуживающих средств, стабилизаторов мембран тучных клеток, препаратов комбинированного действия, нестероидных противовоспалительных средств, кортикостероидов и, наконец, глазных капель иммуносупрессивного действия. При этом пациентам, страдающим ВК не один год, такая терапия должна быть запланирована заранее и начинаться ранней весной или продолжаться весь год, в зависимости от воздействия аллергена и динамики клинических симптомов.

Безусловно, медикаментозное лечение пациентов рассматриваемого профиля начинают с противоаллергических препаратов (табл. 2), хотя в отношении таких больных она представляет собой довольно непростую задачу. В частности, несмотря на то, что гистамин является основным медиатором в патогенезе ВК, использование лишь местных антигистаминных средств все же не дает достаточно надежного клинического эффекта [10, 20]. Так, исследованиями P. Verin и соавт. [20] установлено, что инстилляцией антигистаминного препарата 0,05 % левокабастина уступают по эффективности 2 % лодоксамиду (стабилизатору тучных клеток) в отношении субъективных симптомов рассматриваемого заболевания.

Вместе с тем, несмотря на накопленный на протяжении почти 50 лет опыт успешного применения стабилизаторов тучных клеток (2–4 % кромогликат натрия [10, 21]) в лечении пациентов с тяжелыми клиническими формами ВК, даже на фоне длительных систематических инстилляций этого препарата у 42 % детей клинические симптомы весеннего катаракта все же сохранялись [22].

Более оптимистичные результаты были получены в отношении уже упомянутого лодоксамида, оказывающего, наряду со стабилизирующим мембраны тучных клеток эффектом, также ингибирующее действие на миграцию нейтрофилов и эозинофилов, а также на экспрессию молекул клеточной адгезии ICAM-1 в культивируемых клетках эпителия конъюнктивы [10, 23, 24]. Сходным клиническим эффектом при лечении детей с весенним катарактом обладает также и другой стабилизатор тучных клеток — 6 % N-ацетиласпартилглутаминовая кислота [acetylaspartylglutamic acid: NAAGA], ингибирующая, кроме того, синтез лейкотриенов, адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, индуцируемую провоспалительными стимулами, а также продукцию анафилатоксина, являющегося дериватом комплемента, и экспрессию фактора не-

кроза опухоли гранулоцитами и эндотелиальными клетками [24].

Эти обстоятельства стимулируют к назначению больным с ВК препаратов, обладающих комплексным, одновременно и антигистаминным, и стабилизирующим тучные клетки действием (табл. 2), среди которых наиболее широкое применение получили 0,1 % олопатадин и 0,025 % кетотифен, способные, наряду с упомянутыми выше свойствами, также снижать активацию эозинофилов и продукцию провоспалительных цитокинов [25].

Другим направлением терапии больных с ВК является применение нестероидных противовоспалительных средств, ингибирующих фермент циклооксигеназу. В указанных целях используют 1 % индометацин [26], 0,5 % кеторолак [27] и 0,1 % диклофенак [28].

Безусловно, в тех случаях, когда эффект поддерживающей терапии рассмотренными препаратами (с обязательным применением стабилизаторов тучных клеток) недостаточен, на первый план выступают инстилляцией кортикостероидов: так называемая местная стероидная пульс-терапия [9, 10]. Показаниями к ней также служат стойкие интенсивные субъективные симптомы ВК, наличие гигантских сосочков на тарзальной конъюнктиве, а также крупных или сливных лимбальных инфильтратов. В указанных целях применяют преднизолон, фторметолон, дексаметазон [11, 29], а также 0,5 % лотепреднол, отличающийся меньшей выраженностью побочных эффектов, свойственных кортикостероидам [30]. Заслуживают также внимания глазные капли, содержащие 0,01 % раствор дексаметазона в 6 % поливинилпирролидоне (препарат Гемодез), показанием к инстилляциям которых служат умеренные клинические проявления аллергического конъюнктивита [31].

Наряду с инстилляциями, изучена также возможность инъекционного введения кортикостероидных препаратов пролонгированного действия непосредственно в толщу верхнего века, в зону, максимально приближенную к локализации гигантских сосочков [32].

В последние годы в лечении торпидных клинических форм ВК все большее внимание стали привлекать ингибиторы кальциневрина и другие иммуномодуляторы. Среди них широко используется 0,05–2 % циклоспорин-А, блокирующий пролиферацию Th2-лимфоцитов и продукцию провоспалительных цитокинов, в том числе IL-2, IL-4 и IL-5 [33–35]. Рассматриваемый препарат, кроме того, ингибирует у таких больных высвобождение гистамина из тучных клеток и активацию эозинофилов [33].

Убедительно доказано, что четырехкратные инстилляцией 1 % масляной эмульсии циклоспорина-А в течение 2 нед достаточно эффективны в лечении тяжелого ВК, являясь достойной альтернативой кортикостероидам [33] и их заменой — в терапии щитовидной

Таблица 2. Основные направления терапии больных с весенним кератоконъюнктивитом и лекарственные вещества, нашедшие применение для их реализации (по A. Leonardi (2013) [2] с дополнениями)

Table 2. The main directions of therapy for patients with vernal keratoconjunctivitis and drugs that have been used for their implementation (according to A. Leonardi (2013) [2] with additions)

Класс лекарственных средств Class of medicinal products	Лекарственное вещество Drug substance	Клинический эффект Clinical effect	Примечания Notes
Антигистаминные препараты Antihistamines	Левакабастин, эмедастин Levocabastine, Emedastine	Снижение выраженности зуда, воспаления и клинических симптомов ВК Reduction of itching, inflammation and clinical symptoms of the VKC	Не обеспечивают надежного купирования клинических признаков и профилактику рецидивов при монотерапии Do not provide reliable relief of clinical signs and prevention of relapses with monotherapy
Стабилизаторы тучных клеток Mast cell stabilizers	Кромогликат натрия, лодоксамид, недокромил, пемироласт, NAAGA Cromolyn sodium, Lodoxamide, Nedocromil, Pemirolast, NAAGA	Снижение выраженности воспаления и клинических симптомов ВК Reduction of the severity of inflammation and clinical symptoms of the VKC	Необходимость длительного применения, отсроченное и медленное начало действия. При монотерапии не обеспечивают надежного купирования клинических признаков и профилактику рецидивов The need for long-term use, delayed and slow onset of action. When monotherapy does not provide reliable relief of clinical signs and prevention of relapses
Нестероидные противовоспалительные средства Non-steroid anti-inflammatory drugs	Индометацин, кеторолак, диклофенак Indomethacin, Ketorolac, Diclofenac	Снижение выраженности воспаления Reduction of the severity of inflammation	Низкая клиническая эффективность Low clinical efficacy
Глюкокортикоиды Glucocorticoids	Дексаметазон, бетаметазон, флуорометолон, лотепреднол, римексолон, дезонид Dexamethasone, Betamethasone, Fluorometolon, Loteprednol, Rimexolone, Desonide	Лечение аллергического воспаления при тяжелых и крайне тяжелых формах ВК Treatment of allergic inflammation in cases of heavy and extremely heavy VKC forms	Не стабилизируют тучные клетки, риск долгосрочных побочных эффектов. Требуется тщательного мониторинга Do not stabilize mast cells, the risk of delayed side effects requires precise monitoring
Ингибиторы кальциневрина Calcineurin Inhibitors	Циклоспорин-А, такролимус Cyclosporin-A, Tacrolimus	Снижение выраженности воспаления, устойчивая ремиссия Reduction of inflammation, stable remission	Необходимость длительного применения, отсроченное и медленное начало действия The need for prolonged use, the delayed and slow onset of action
Препараты с комбинированным эффектом Drugs with a combined effect			
Антигистаминные препараты — вазоконстрикторы Antihistamines — vasoconstrictors	Нафазолин, фенирамин Nafazoline, Pheniramine	Купирование признаков эпизодического зуда и покраснения. Быстрое начало действия Catching the signs of episodic itching and redness. Quick start of action	Короткая продолжительность действия, тахифилаксия, мидриаз, раздражение глаза, гипертензия Short duration of action, tachyphylaxis, mydriasis, eye irritation, hypertension
Антигистаминные препараты — стабилизаторы тучных клеток Antihistamines — mast cell stabilizers	Кетотифен, олопатадин, азеластин, эпинастин, алкафтадин, белотастин Ketotifen, Olopatadine, Azelastine, Epinastine, Alcaftadine, Vepotastin	Снижение выраженности зуда, воспаления и клинических симптомов ВК Reduction of itching, inflammation and clinical symptoms of the VKC	При монотерапии часто не обеспечивают надежного купирования клинических признаков и профилактику рецидивов With monotherapy often do not provide reliable relief of clinical signs and prevention of relapses

язвы роговицы [36]. Причем достаточно высоким клиническим эффектом также обладают и менее концентрированные растворы циклоспорина-А. Так, N. Ebihara и соавт. [37] по материалам наблюдения за 594 пациентами с ВК установили, что для купирования его клинических симптомов достаточно

однократных инстилляций 0,1 % раствора рассматриваемого препарата. В последующем эти сведения были подтверждены результатами метаанализа, выполненного К.Н. Wan и соавт. [38]. Исследованиями же А. Lambiase и соавт. [39] была доказана эффективность в рассматриваемых целях и

0,05 % раствора циклоспорина-А: частота рецидивов ВК у пациентов, в течение года применявших кетотифен, оказалась в 2,4 раза выше, чем у больных, в те же сроки получавших 0,05 % циклоспорин-А. Важным обстоятельством в лечении больных рассматриваемого профиля служит также возможность инстилляций циклоспорина при наличии поверхностных дефектов роговицы, что было убедительно доказано на примере ее изменений ксеротического генеза [35].

Наряду с препаратами циклоспорина-А, в лечении ВК эффективной оказалась мазь 0,01–0,03–0,1 % такролимуса — другого ингибитора кальциневрина [40, 41]. При этом клинический эффект 0,1 % такролимуса в целом соответствовал результатам инстилляций 2 % циклоспорина [40].

Существуют и другие средства медикаментозного лечения больных с тяжелыми торпидными формами ВК, получившие пока менее широкое распространение. Среди них инстилляции в конъюнктивальную полость 0,01 % раствора митомидина-С [42], интраназальные спреи с глюкокортикоидами [43], системное введение антигистаминных препаратов (лоратадин, цетиризин, хлоропирамин и др.) [44], аспирин [45], циклоспорин-А

и такролимуса [46] и, наконец, аллергенспецифическая иммунотерапия [47]. При наличии в сыворотке высокого уровня IgE эффективно подкожное введение омализумаба — рекомбинантного моноклонального антитела против IgE [2].

Хирургические методы в комплексное лечение больных с ВК подключают при неэффективности медикаментозной терапии. Оперативному лечению прежде всего подлежат гигантские сосочки, вызывающие гравитационный птоз или сочетающиеся с торпидным течением заболевания. При этом их иссекают (или подвергают криодеструкции) с интраоперационной обработкой тарзальной конъюнктивы 0,02 % митомидином-С и последующими инстилляциями циклоспорина-А [47]. Удалению подлежат также бляшки роговицы в целях снижения выраженности субъективных признаков заболевания и ускорения последующей эпителизации роговицы [5], которую существенно улучшает у таких больных трансплантация амниотической мембраны [48].

В целом комплекс лечебных мероприятий, осуществляемый больным с ВК в зависимости от особенностей его клинического течения, представлен в таблице 3.

Таблица 3. Лечебные мероприятия, проводимые больным с весенним кератоконъюнктивитом, протекающим в различных клинических формах (по М. Sacchetti и соавт. (2010), А. Leonardi (2013) [2, 49] с изменениями)

Table 3. Therapeutic tactics applied to patients with vernal keratoconjunctivitis occurring in various clinical forms (according to M. Sacchetti, et al. (2010), A. Leonardi (2013) [2, 49] with changes)

Степень тяжести заболевания Severity of disease	Форма клинического течения Form of clinical course			Лечебные мероприятия Treatment tactics
	тарзальная Tarsal (palpebral)	лимбальная Limbal	смешанная Mixed	
Слабая Weak	Единичные сосочки без вовлечения роговицы Single papilla without cornea involvement	Сосудистая инъекция лимба Vascular injection of the limb	Сочетание признаков тарзальной и лимбальной форм The combination of signs of the tarsal and limbal forms	Стабилизаторы тучных клеток, антигистаминные препараты Stabilizers of mast cells, antihistamines
Средняя Middle	Крупные сосочки, раздражение глаза, светобоязнь Large papillae, eye irritation, photophobia	Сосудистая инъекция лимба, единичные фолликулы Vascular injection of the limbus, single follicles	Сочетание признаков тарзальной и лимбальной форм The combination of signs of the tarsal and limbal forms	Противоаллергические препараты комбинированного действия Antiallergic drugs of combined action
Тяжелая Severe	Крупные сосочки, раздражение глаза, светобоязнь, локальная точечная кератопатия Large papillae, eye irritation, photophobia, local spot keratopathy	Сосудистая инъекция, утолщение лимба, множественные фолликулы Vascular injection, thickening of the limbus, multiple follicles	Сочетание признаков тарзальной и лимбальной форм The combination of signs of the tarsal and limbal forms	Противоаллергические препараты комбинированного действия, глюкокортикоиды Combined action antiallergic drugs, glucocorticoids
Крайне тяжелая Extremely heavy	Крупные сосочки, раздражение глаза, светобоязнь, диффузная точечная кератопатия и/или щитовидная язва роговицы Large papillae, eye irritation, photophobia, diffuse spot keratopathy and / or thyroid corneal ulcer	Сосудистая инъекция, выраженная инфильтрация лимба с захватом роговицы Vascular injection, marked infiltration of the limbus with the involvement of the cornea	Сочетание признаков тарзальной и лимбальной форм The combination of signs of the tarsal and limbal forms	Противоаллергические препараты комбинированного действия, глюкокортикоиды, циклоспорин-А, иссечение сосочков и бляшек с роговицы Antiallergic drugs of combined action, glucocorticoids, cyclosporin-A, excision of papillae and plaques from the cornea

Таким образом, ВК, несмотря на крайне незначительную распространенность в европейских странах (1,25–11,29 на 10 тыс. населения), представляет собой актуальную в клиническом отношении проблему. При этом ее решение базируется на дальнейшей разработке и внедрении в клиническую практику новых лекарственных препаратов патогенетической направленности, предусматривающих как купирование клинических симптомов заболевания, так и профилактику его рецидивов.

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Литература/References

1. *Хойт К.С., Тейлор Д.* Детская офтальмология: в 2 т. Пер. с англ. Сидоренко Е. И. и др. Москва: Изд-во Панфилова; 2015.
2. *Hoji K.S., Tejlor D.* Pediatric ophthalmology: 2 Vol. Translation from Eng. Sidorenko E. I. et al. Moscow: Izd-vo Panfilova; 2015 (in Russian).
3. *Leonardi A., Bogacka E., Fauquert J.L., et al.* Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy*. 2012; 67 (11): 1327–7. doi: 10.1111/all.12009
4. *Ukponmwan C.U.* Vernal keratoconjunctivitis in Nigerians: 109 consecutive cases. *Trop. Doct.* 2003; 33 (4): 242–5. doi: 10.1177/004947550303300419
5. *Leonardi A., Busca F., Motterle L., et al.* Case series of 406 vernal keratoconjunctivitis patients: a demographic and epidemiological study. *Acta Ophthalmol.* 2006; 84: 406–10.
6. *Bremont-Gignac D., Donadieu J., Leonardi A., et al.* Prevalence of vernal keratoconjunctivitis: a rare disease? *Brit. J. Ophthalmol.* 2008; 92: 1097–102. doi: 10.1136/bjo.2007.117812
7. *De Smedt St., Nkurikiye J., Fonteyne Y., et al.* Vernal keratoconjunctivitis in school children in Rwanda and its association with socio-economic status: a population-based survey. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 2011; 85 (4): 711–7. doi: 10.4269/ajtmh.2011.11-0291
8. *Майчук Д.Ю., Лошкарева А.О., Аперьян Н.В.* Особенности клинического течения и комплексной терапии весеннего катаракта (клинический случай). *Офтальмохирургия*. 2016; 4: 79–82.
9. *Majchuk D.Yu., Loshkareva A.O., Apery N.V.* Features of clinical course and complex therapy of spring catarrh (clinical case). *Oftal'mokhirurgiya*. 2016; 4: 79–82 (in Russian).
10. *De Smedt St., Wildner G., Kestelyn P.* Vernal keratoconjunctivitis: an update. *Brit. J. Ophthalmol.* 2013; 97 (1): 9–14. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-301376
11. *Vichyanond P., Pacharn P., Pleyer U., Leonardi A.* Vernal keratoconjunctivitis: A severe allergic eye disease with remodeling changes. *Pediatric Allerg. Immunol.* 2014; 25: 314–22. doi: 10.1111/pai.12197
12. *Kosrirukvongs P., Vichyanond P., Wongsawad W.* Vernal keratoconjunctivitis in Thailand. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2003; 21: 25–30.
13. *Bonini S., Lambiase A., Marchi S., et al.* Vernal keratoconjunctivitis revisited: a case series of 195 patients with long-term followup. *Ophthalmology*. 2000; 107: 1157–63.
14. *Bonini S., Lambiase A., Schiavone M., et al.* Estrogen and progesterone receptors in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*. 1995; 102: 1374–9.
15. *Leonardi A., Sathe S., Bortolotti M., et al.* Cytokines, matrix metalloproteinases, angiogenic and growth factors in tears of normal subjects and vernal keratoconjunctivitis patients. *Allergy*. 2009; 64 (5): 710–7.
16. *Zicari A.M., Nebbioso M., Lollobrigida V., et al.* Vernal keratoconjunctivitis: atopy and autoimmunity. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17 (10): 1419–23. doi: 10.5021/ad.2013.25.2.242

16. *Kumagai N., Fukuda K., Fujitsu Y., et al.* Role of structural cells of the cornea and conjunctiva in the pathogenesis of vernal keratoconjunctivitis. *Prog. Retin. Eye Res.* 2006; 25 (2): 165–87.
17. *Майчук Ю.Ф.* Аллергические заболевания глаз. Москва: Медицина; 1983.
18. *Majchuk Yu.F.* Allergic eye diseases. Moscow: Meditsina; 1983 (in Russian).
19. *Leonardi A., Smith L., Secchi A.* Vernal keratoconjunctivitis. In: Abelson M., ed. *Allergic diseases of the eye*. Philadelphia: WB Saunders; 2000: 179–96.
20. *Leonardi A., Lazzarini D., Bortolotti M., et al.* Corneal confocal microscopy in patients with vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*. 2012; 119: 509–15.
21. *Verin P., Allewaert R., Joyaux J.C., et al.* Comparison of lodoxamide 0.1% ophthalmic solution and levocabastine 0.05% ophthalmic suspension in vernal keratoconjunctivitis. *Eur. J. Ophthalmol.* 2001; 11: 120–5.
22. *Tabbara K.F., Arafat N.T.* Cromolyn effects on vernal keratoconjunctivitis in children. *Arch. Ophthalmol.* 1977; 95: 2184–6.
23. *Leonardi A., Borghesan F., Avarello A., et al.* Effect of lodoxamide and disodium cromoglycate on tear eosinophil cationic protein in vernal keratoconjunctivitis. *Brit. J. Ophthalmol.* 1997; 81: 23–6.
24. *Bonini S., Schiavone M., Magrini L., et al.* Efficacy of lodoxamide eye drops on mast cells and eosinophils after allergen challenge in allergic conjunctivitis. *Ophthalmology*. 1997; 104: 849–53.
25. *Leonardi A., Bremond-Gignac D., Bortolotti M., et al.* Clinical and biological efficacy of preservative-free NAAGA eye-drops versus levocabastine eye-drops in vernal keratoconjunctivitis patients. *Brit. J. Ophthalmol.* 2007; 91 (12): 1662–6.
26. *Hida W.T., Nogueira D.C., Schaefer A., et al.* Comparative study between 0.025% ketotifen fumarate and 0,1 % olopatadine hydrochloride in the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2006; 69 (6): 851–6.
27. *Gupta S., Khurana A.K., Ahluwalia B.K., Gupta N.C.* Topical indomethacin for vernal keratoconjunctivitis. *Acta Ophthalmol.* 1991; 69 (1): 95–8.
28. *Sharma A., Gupta R., Ram J., Gupta A.* Topical ketorolac 0.5% solution for the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Indian J. Ophthalmol.* 1997; 45 (3): 177–80.
29. *D'Angelo G., Lambiase A., Cortes M. et al.* Preservative-free diclofenac sodium 0.1% for vernal keratoconjunctivitis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2003; 241 (3): 192–5.
30. *Vichyanond P., Tantimongkolsuk C., Dumrongkigchaiporn P., et al.* Vernal keratoconjunctivitis: result of a novel therapy with 0,1 % topical ophthalmic FK- 506 ointment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 355–8.
31. *Oner V., Turku F.M., Tas M. et al.* Topical loteprednol etabonate 0.5% for treatment of vernal keratoconjunctivitis: efficacy and safety. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2012; 56: 312–8. doi: 10.1007/s10384-012-0152-5
32. *Бржецкий В.В., Садовникова Н.Н., Прозорная Л.П., Попов В.Ю.* Препарат для лечения синдрома сухого глаза. Патент РФ № 2559580; 2015.
33. *Brzheskiy V.V., Sadovnikova N.N., Prozornaya L.P., Popov V.Yu.* The drug for the treatment of the “dry eye” syndrome. Patent RF № 2559580; 2015 (in Russian).
34. *Holsclaw D.S., Whitcher J.P., Wong I.G., Margolis T.P.* Supratarsal injection of corticosteroid in the treatment of refractory vernal keratoconjunctivitis. *Amer. J. Ophthalmol.* 1996; 121 (3): 243–9.
35. *Utine C.A., Stern M., Akpek E.K.* Clinical review: topical ophthalmic use of cyclosporin A. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2010; 18 (5): 352–61. doi: 10.3109/09273948.2010.498657
36. *Vichyanond P., Kosrirukvongs P.* Use of cyclosporine A and tacrolimus in treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2013; 13: 308–14. doi: 10.1007/s11882-013-0345-0
37. *Бржецкий В.В., Майчук Д.Ю.* Новые возможности иммуносупрессивной терапии у больных с синдромом сухого глаза. *Офтальмологические ведомости*. 2012; 5 (1): 69–74. doi: 10.1097/icl.0000000000000055
38. *Brzheskiy V.V., Majchuk D.Yu.* New possibilities of immunosuppressive therapy in patients with the “dry eye” syndrome. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2012; 5(1): 69–74. doi: 10.1097/icl.0000000000000055 (in Russian).

36. Cetinkaya A., Akova Y.A., Dursun D., Pelit A. Topical cyclosporine in the management of shield ulcers. *Cornea*. 2004; 23 (2): 194–200.
37. Ebihara N., Ohashi Y., Uchio E., et al. A large prospective observational study of novel cyclosporine 0,1 % aqueous ophthalmic solution in the treatment of severe allergic conjunctivitis. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2009; 25 (4): 365–72.
38. Wan K.H., Chen L.J., Rong S.S., et al. Topical cyclosporine in the treatment of allergic conjunctivitis: A meta-analysis. *Ophthalmology*. 2013; 120 (11): 2197–203. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.03.044
39. Lambiase A., Leonardi A., Sacchetti M., et al. Topical cyclosporine prevents seasonal recurrences of vernal keratoconjunctivitis in a randomized, double-masked, controlled 2-year study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128 (4): 896–7.
40. Labcharoenwongs P., Jirapongsananuruk O., Visitsunthorn N., et al. A double-masked comparison of 0.1% tacrolimus ointment and 2 % cyclosporine eye drops in the treatment of vernal keratoconjunctivitis in children. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2012; 30: 177–84.
41. Tam P.M., Young A.L., Cheng L.L., Lam P.T. Topical tacrolimus 0.03% monotherapy for vernal keratoconjunctivitis - case series. *Brit. J. Ophthalmol.* 2010; 94: 1405–6. doi: 10.1136/bjo.2009.172387
42. Akpek E.K., Hasiripi H., Christen W.G., Kalayci D. A randomized trial of low-dose, topical mitomycin-C in the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*. 2000; 107 (2): 263–9.
43. Baroody F.M., Shenaq D., DeTineo M., et al. 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; 123 (6): 1342–8. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.015
44. Bielory L., Lien K.W., Bigelsen S. Efficacy and tolerability of newer antihistamines in the treatment of allergic conjunctivitis. *Drugs*. 2005; 65 (2): 215–28.
45. Abelson M.B., Butrus S.I., Weston J.H. Aspirin therapy in vernal conjunctivitis. *Amer. J. Ophthalmol.* 1983; 95 (4): 502–5.
46. Anzaar F., Gallagher M.J., Bhat P. et al. Use of systemic T-lymphocyte signal transduction inhibitors in the treatment of atopic keratoconjunctivitis. *Cornea*. 2008; 27 (8): 884–8.
47. Lupez-Piedrahita E., Sanchez-Caraballo J.M., Ramirez-Girado R.H., Cardona-Villa R. Effectiveness of allergen immunotherapy in patients with vernal keratoconjunctivitis. *Rev. Alerg. Mex.* 2013; 60: 11–6.
48. Tanaka M., Dogru M., Takano Y., et al. Quantitative evaluation of the early changes in ocular surface inflammation following MMC-aided papillary resection in severe allergic patients with corneal complications. *Cornea*. 2006; 25 (3): 281–5.
49. Sacchetti M., Lambiase A., Mantelli F., et al. Tailored approach to the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*. 2010; 117 (7): 1294–9.

Поступила: 16.05.2017

On the prevalence of vernal keratoconjunctivitis and current possibilities of treatment

V.V. Brzheskiy – Dr. Med. Sci., professor, head of the department of ophthalmology

St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaja str., st. Petersburg, 194100, Russia
brzh@yandex.ru

The importance of vernal keratoconjunctivitis (vernal conjunctivitis, or vernal catarrh) is not so much due to its level of prevalence (today its occurrence amounts to 1.25–11.29 per 10 000 population of European countries), but rather to the severity of its clinical course. Especially significant is its tarsal form, which is complicated in 3–11 % of vernal keratoconjunctivitis patients by the development of corneal ulcers. Such patients are normally treated by anti-allergic agents, which offer both antihistamine and mast cell-stabilizing action. Primarily, the medicines used are 0.1 % olopatadine and 0.025 % ketotifen, which can also reduce the activation of eosinophils and the production of pro-inflammatory cytokines. The therapy of resistant forms of the disease is successfully supplemented with instillations and / or ointment forms of glucocorticoids, cyclosporine-A, tacrolimus and mitomycin-C. Giant papillae that cause gravitational ptosis or are combined with the torpid current of the disease require surgical treatment. They are excised (or cryodestructed) with intraoperative treatment of the tarsal conjunctiva with 0.02 % mitomycin-C and subsequent instillations of cyclosporine-A. There is a need to further develop and introduce into clinical practice new pathogenetically oriented medicinal preparations which provide both relief of clinical symptoms of the disease and the prevention of its relapses.

Keywords: vernal keratoconjunctivitis, prevalence, pathogenesis, treatment.

For citations: Brzheskiy V.V. On the prevalence of vernal keratoconjunctivitis and current possibilities of treatment. *Russian ophthalmological journal*. 2017; 10 (4): 74–81. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-4-74-81 (in Russian).

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.

Для контактов: Бржеский Владимир Всеволодович
E-mail: brzh@yandex.ru