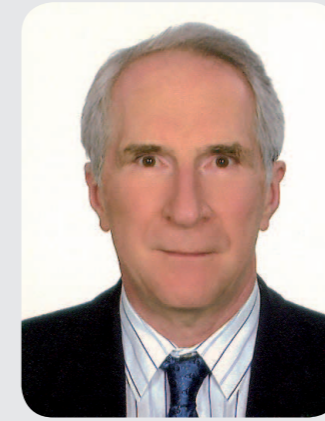


Streszczenie

# Raport Międzynarodowych Warsztatów dotyczących Dysfunkcji Gruczołów Meiboma

Kelly K. Nichols, Gary N. Foulks, Anthony J. Bron, Ben J. Glasgow,  
Murat Dogru, Kazuo Tsubota, Michael A. Lemp i David A. Sullivan

Opracowanie raportu w języku polskim:  
Prof. dr med. Zbigniew Zagórski



**Prof. dr med. Zbigniew Zagórski**

Wieloletni ekspert i członek Międzynarodowej Rady Okulistyki, Światowej Akademii Okulistyki oraz członek-założyciel Europejskiej Akademii Okulistyki. Organizator kilku ośrodków chirurgii oka w Polsce i na Ukrainie.

Zarówno suche oko, jak i dysfunkcja gruczołów Meiboma przez wiele lat były niedoceniane jako najczęstsza przyczyna dyskomfortu oraz zaburzeń powierzchni oka. Wynikiem tego było nadużywanie leków i częste efekty jatrogenne prowadzące do „błędnego koła” choroby powierzchni oka. W ostatniej dekadzie notujemy znaczne postępy w rozpoznawaniu i leczeniu tych najczęstszych i zwykle nieuleczalnych chorób. Dzięki zaangażowaniu naukowców i klinicystów z całego świata zorganizowano Międzynarodowe Warsztaty Suchego Oka, a następnie także dysfunkcji gruczołów Meiboma (MGD). Efektem pracy tych warsztatów były dwa raporty: opublikowany w 2007 r. dotyczący suchego oka oraz obecnie publikowany raport na temat MGD. W raportach tych przedstawiono uzgodnione definicje tych chorób, zalecane metody diagnostyczne i lecznicze oraz schematy postępowania.

W Polsce niedocenywanie tych stanów trwało dłużej niż w krajach zachodnich, a zainteresowanie gruczołami Meiboma wzrosło szczególnie w ostatnim roku. Przedstawiany obecnie raport na temat MGD powinien być cenną pomocą dla okulistów, zwłaszcza pierwszego kontaktu, bowiem w prosty sposób przedstawiono w nim najważniejsze zagadnienia związane z MGD. Powinien on przyczynić się do wprowadzenia skutecznych metod rozpoznawania i leczenia tych stanów, przy czym trzeba zdawać sobie sprawę, że celem leczenia jest głównie poprawa komfortu życia chorych i uniknięcie powikłań, a nie całkowite wyleczenie, co zwykle nie jest możliwe.

Raport na temat MGD powinien nie tylko pomóc w zrozumieniu problemu, ale także zachęcić Kolegów do pogłębiania wiedzy poprzez studiowanie literatury oraz udział w kursach niezbędnych do zdobycia umiejętności praktycznych.

*Zbigniew Zagórski*

# Raport Międzynarodowych Warsztatów dotyczących Dysfunkcji Gruczołów Meiboma

Kelly K. Nichols, Gary N. Foulks, Anthony J. Bron, Ben J. Glasgow, Murat Dogru,  
Kazuo Tsubota, Michael A. Lemp i David A. Sullivan

## Wprowadzenie

**D**ysfunkcja gruczołów Meiboma (Meibomian Gland Dysfunction – MGD) może być główną przyczyną zespołu suchego oka na świecie. Mimo że stan ten wpływa na zdrowie i jakość życia milionów ludzi, nie ma jednomyślności dotyczącej definicji, klasyfikacji, rozpoznawania lub leczenia MGD. Aby osiągnąć taki konsensus, stowarzyszenie Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS; <http://www.tearfilm.org>), organizacja typu non-profit, zorganizowała Międzynarodowe Warsztaty dotyczące dysfunkcji gruczołów Meiboma ([www.tearfilm.org/mgdworkshop/index.html](http://www.tearfilm.org/mgdworkshop/index.html)). Warsztaty miały na celu:

- dokonanie opartej na faktach oceny struktury i funkcji gruczołów Meiboma w zdrowiu i chorobie,
- opracowanie współczesnego rozumienia definicji i klasyfikacji MGD,
- ustalenie metod rozpoznawania, oceny i stopniowania stanu zaawansowania MGD,
- opracowanie zaleceń postępowania i leczenia MGD,
- opracowanie odpowiednich norm projektowania badań klinicznych w celu oceny interwencji farmaceutycznych w leczeniu MGD,
- przygotowanie podsumowania zaleceń dla przyszłych badań w zakresie MGD.

Ostateczna wersja raportu powstała w 2010 roku, po ponad dwuletniej pracy uczestników Warsztatów dotyczących MGD. Badania te wymagały udziału ponad 50 czołowych ekspertów z całego świata w zakresie badań podstawowych i klinicznych. Byli oni przydzieleni do podkomitetów, dokonywali przeglądu publikowanych danych i oceniali poziom wiarygodności danych. Raporty podkomitetów były udostępniane wszystkim uczestnikom warsztatów, prezentowane na otwartym forum i omawiane w sposób interaktywny.

Pełny raport warsztatów opublikowany jest w języku angielskim w *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. Raport został również przetłumaczony na następujące języki: chiński, holenderski, francuski, niemiecki, grecki, włoski, japoński, polski, portugalski, hiszpański, rosyjski i turecki. Tłumaczenia te znajdują się na stronie internetowej TFOS.

Streszczenie wniosków i zaleceń warsztatów TFOS na temat MGD znajduje się poniżej. Materiał ten jest skrótem pełnego raportu i dlatego dodatkowe szczegóły oraz referencje można znaleźć w ogólnie dostępnej wersji online.

# Definicja i klasyfikacja dysfunkcji gruczołów Meiboma

Dysfunkcja gruczołów Meiboma (MGD) jest przewlekłym, rozlanym zaburzeniem gruczołów Meiboma, charakteryzującym się zwykle zamknięciem ujść gruczołów i (lub) jakościowymi /ilościowymi zmianami w wydzielinie gruczołów. Skutkiem tego mogą być zaburzenia filmu łzowego, objawy podrażnienia oka, stan zapalny widoczny klinicznie i choroba powierzchni oka.

Istnieje szereg podstaw opartych na faktach dotyczących nazewnictwa zastosowanego w powyższej definicji. Określenie „dysfunkcja” jest użyte, ponieważ funkcjonowanie gruczołów Meiboma jest zaburzone. Określenie „rozlane” zastosowano dlatego, że zaburzenie dotyczy większości gruczołów Meiboma. Zlokalizowane zajęcie gruczołów Meiboma, na przykład w przebiegu gradówki, nie ma tendencji do wywoływania zaburzeń filmu łzowego lub nabłonków powierzchni oka i dlatego nie jest rozpatrywane w kontekście MGD. Zamknięcie ujść gruczołów Meiboma i kanalików końcowych oraz jakościowe i (lub) ilościowe zmiany w wydzielinach gruczołów Meiboma są uznane za najważniejsze cechy MGD. Ponadto w definicji umieszczono subiektywne objawy podrażnienia oka, ponieważ mają one największe znaczenie dla pacjenta i często dla klinicysty. Głównym celem leczenia dysfunkcji gruczołów Meiboma jest zmniejszenie subiektywnych dolegliwości u chorego. Rola stanu zapalnego w etiologii MGD jest kontrowersyjna i niepewna.

Ostatnio w literaturze używano terminów ‘posterior blepharitis’ (tylne zapalenie brzegów powiek) oraz MGD, tak jakby były synonimami, lecz określenia te nie są zamienne.

Tylne zapalenie brzegów powiek jest terminem używanym do określenia stanów zapalnych tylnego brzegu powieki, którego tylko jedną z przyczyn jest MGD. We wczesnych stadiach MGD nie musi przebiegać z typowymi objawami klinicznymi tylnego zapalenia brzegów powiek. W tym stadium choroba może przebiegać z dolegliwościami lub bezobjawowo, co określa się jako stan subkliniczny (utajony). Wraz z postępem MGD dolegliwości narastają, a objawy kliniczne na brzegach powiek, takie jak zmiany ilościowe i jakościowe wydzieliny łojowej gruczołów oraz zaczerwienienie brzegów powiek, mogą stać się bardziej widoczne. W tym stadium uważa się, że występuje tylne zapalenie brzegów powiek powiązane z MGD.

Uważa się, że termin MGD jest odpowiedni do określenia zaburzeń czynnościowych gruczołów Meiboma. Termin „choroba gruczołów Meiboma” jest używany do określenia szerszego zakresu zaburzeń gruczołów Meiboma, włącznie z nowotworami i zmianami wrodzonymi. Inne terminy, takie jak *meibomitis* lub *meibomianitis*, określają podgrupę zaburzeń MGD związanych z zapaleniem gruczołów Meiboma. Wprawdzie zapalenie może być istotne dla klasyfikacji i leczenia MGD, jednak terminy te nie są wystarczająco ogólne, ponieważ zapalenie nie zawsze jest obecne.

MGD może być klasyfikowane na podstawie zmian anatomicznych, patofizjologicznych lub stanu zaawansowania choroby. Każdy system podziału musi w równym stopniu spełniać potrzeby klinicysty i badacza. Uważa się, że klasyfikacja oparta na patofizjologii najlepiej odpowiada tym wymaganiom.

Proponuje się podział MGD na dwie główne kategorie oparte na wydzielaniu gruczołów Meiboma:

## 1. Niedostateczne wydzielanie, które dzieli się na:

- hyposekrecję,
- zamknięcie ujść gruczołów (obstrukcja), z podkategoriami: bliznowaciejąca i niebliznowaciejąca.

Hyposekrecyjna MGD określa stan zmniejszenia ilości wydzieliny łojowej spowodowanej zaburzeniami gruczołów Meiboma, bez widocznego zamknięcia ujść. Obstrukcyjna dysfunkcja gruczołów Meiboma jest spowodowana zamknięciem końcowego kanalika. W formie bliznowaciejącej ujścia kanalików są przemieszczone do tyłu, do śluzówki, podczas gdy w niebliznowaciejącej formie MGD pozostają w prawidłowym miejscu.

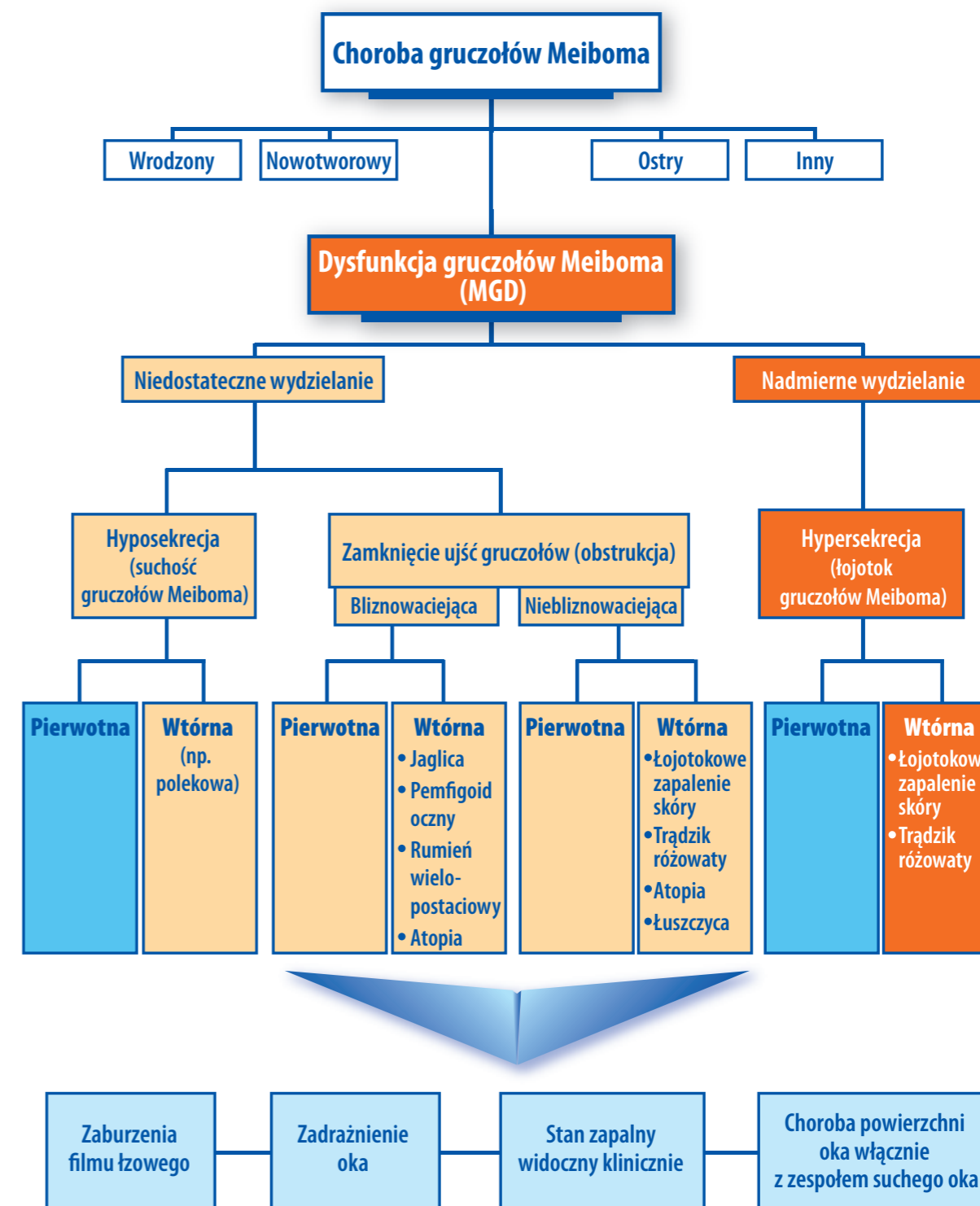
## 2. Nadmierne wydzielanie (ryc. nr 1).

Stan nadmiernego wydzielania, MGD z hypersekrecją, charakteryzuje się uwalnianiem dużej ilości wydzieliny tłuszczowej na brzegu powieki, która staje się widoczna przy naciśnięciu tarczki podczas badania.

Każda kategoria MGD ma także przyczyny pierwotne występujących zmian, które nie mają uchwytnej przyczyny lub etiologii.

Podsumowując, MGD może prowadzić do zaburzeń filmu łzowego, objawów podrażnienia oka, stanu zapalnego i zespołu suchego oka.

Rycina nr 1. Podział MGD.



## Anatomia, fizjologia i patofizjologia MGD

Gruczoły Meiboma są dużymi gruczołami łojowymi, znajdującymi się w tarczkach powiek. Gruczoły te aktywnie syntezują i wydzielają lipidy oraz białka, które są dostarczane do brzegu górnej i dolnej powieki. Lipidy z gruczołów tworzą fazę tłuszczową filmu łzowego, zwiększając jego stabilność i zapobiegają jego parowaniu.

Gruczoły Meiboma, w przeciwieństwie do innych gruczołów łojowych, nie mają bezpośredniego kontaktu z mieszkami włosowymi. Każdy gruczoł Meiboma składa się z wielu gron wydzielań zawierających „meibocyty” (komórki wydzielające gruczołów Meiboma), kanaliki boczne, kanał centralny i kanał końcowy, który otwiera się w tylnej części brzegu powieki. Liczba i objętość gruczołów Meiboma jest większa w górnej powiece w porównaniu z dolną, ale relatywny wpływ czynnościowy górnych i dolnych gruczołów powieki na film łzowy pozostaje do zbadania.

Nie określono również źródła/źródeł komórek macierzystych tych gruczołów.

Gruczoły Meiboma są gęsto unerwione, a ich funkcja jest regulowana przez androgeny, estrogeny, progestyny, kwas retinowy oraz czynniki wzrostowe i prawdopodobnie przez neuroprzekazniki. Gruczoły produkują lipidy polarne i niepolarne w złożonym oraz niezupełnie wyjaśnionym procesie. Lipidy te są wydzielane do kanałika w procesie holokrynowym. Dostarczanie wydzieliny łojowej gruczołów do brzegu powieki występuje przy skurczu mięśnia podczas ruchu powieki.

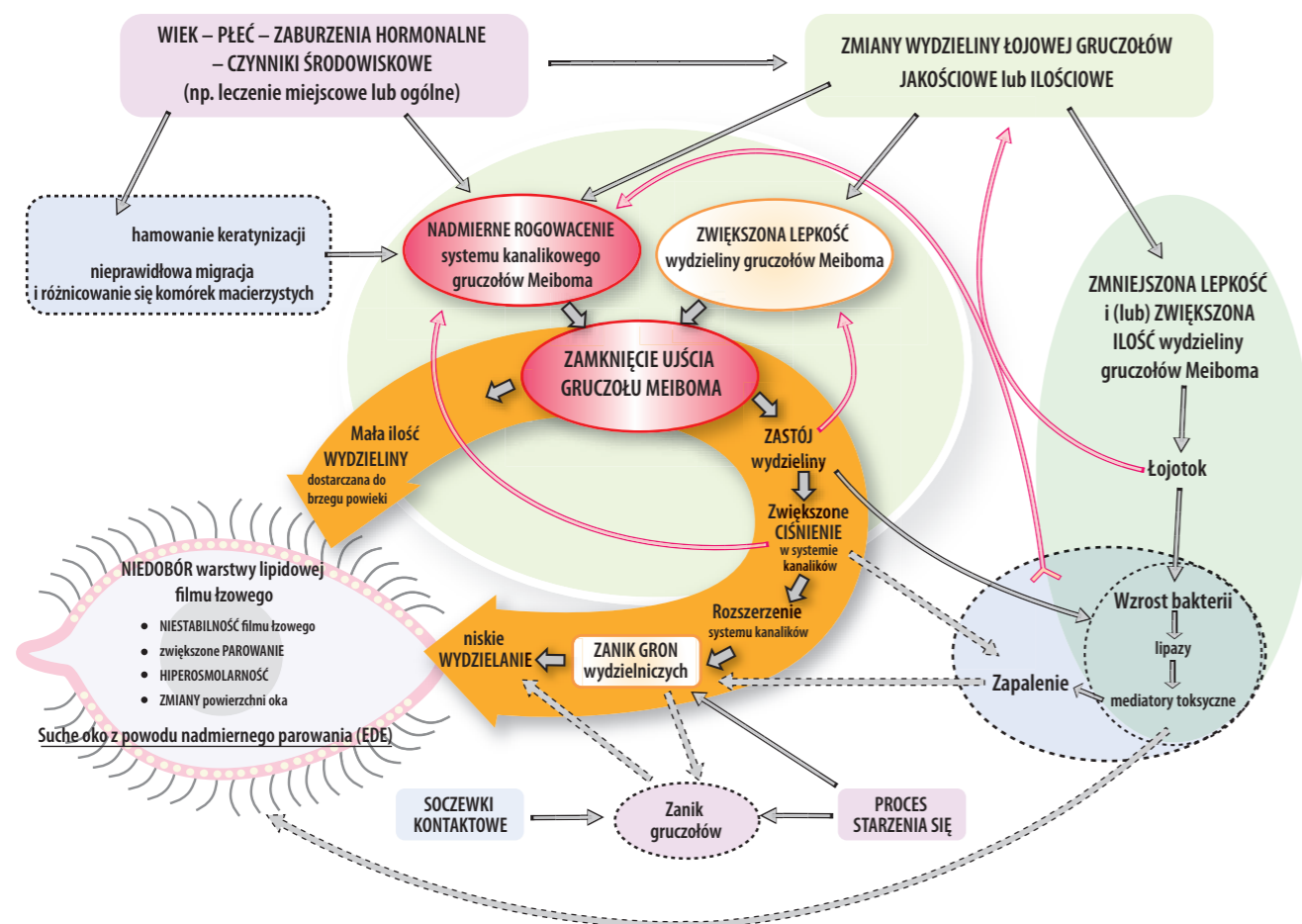
Dysfunkcja gruczołów Meiboma jest spowodowana głównie przez zamknięcie (zaczopowanie) końcowego kanałika zgęstniałą, nieprzezroczystą wydzieliną łojową, zawierającą zrogowaciały materiał komórkowy. Jest to spowodowane nadmiernym rogowaceniem nabłonka kanałika i zwiększoną lepkością wydzieliny gruczołów (Ryc. 2).

Wynikiem niedoboru lipidów może być zwiększone parowanie, hiperosmolarność i niestabilność filmu łzowego, zwiększony wzrost bakterii na brzegu powieki, suche oko z powodu nadmiernego parowania filmu łzowego (EDE – Evaporative Dry Eye) oraz uszkodzenie i zapalenie powierzchni oka.

Wpływ na ten obstrukcyjny proces mają czynniki endogenne, takie jak wiek, płeć i zaburzenia hormonalne, a także czynniki egzogenne, takie jak leki stosowane miejscowo. Zamknięcie może prowadzić do torbielowatych rozszerzeń wewnątrzgruczołowych, zaniku meibocytów (komórek łojowych), zaniku gruczołów i do hyposekrecji – objawów, które zwykle nie są wywołane przez komórki zapalne. Końcowym efektem MGD jest zmniejszona obecność wydzieliny łojowej na brzegu powieki i w filmie łzowym.

**Podsumowując, MGD jest niezwykle istotnym, często niedocenianym stanem i prawdopodobnie stanowi najczęstszą przyczynę zespołu suchego oka.**

Rycina 2. Patofizjologia obstrukcyjnej MGD

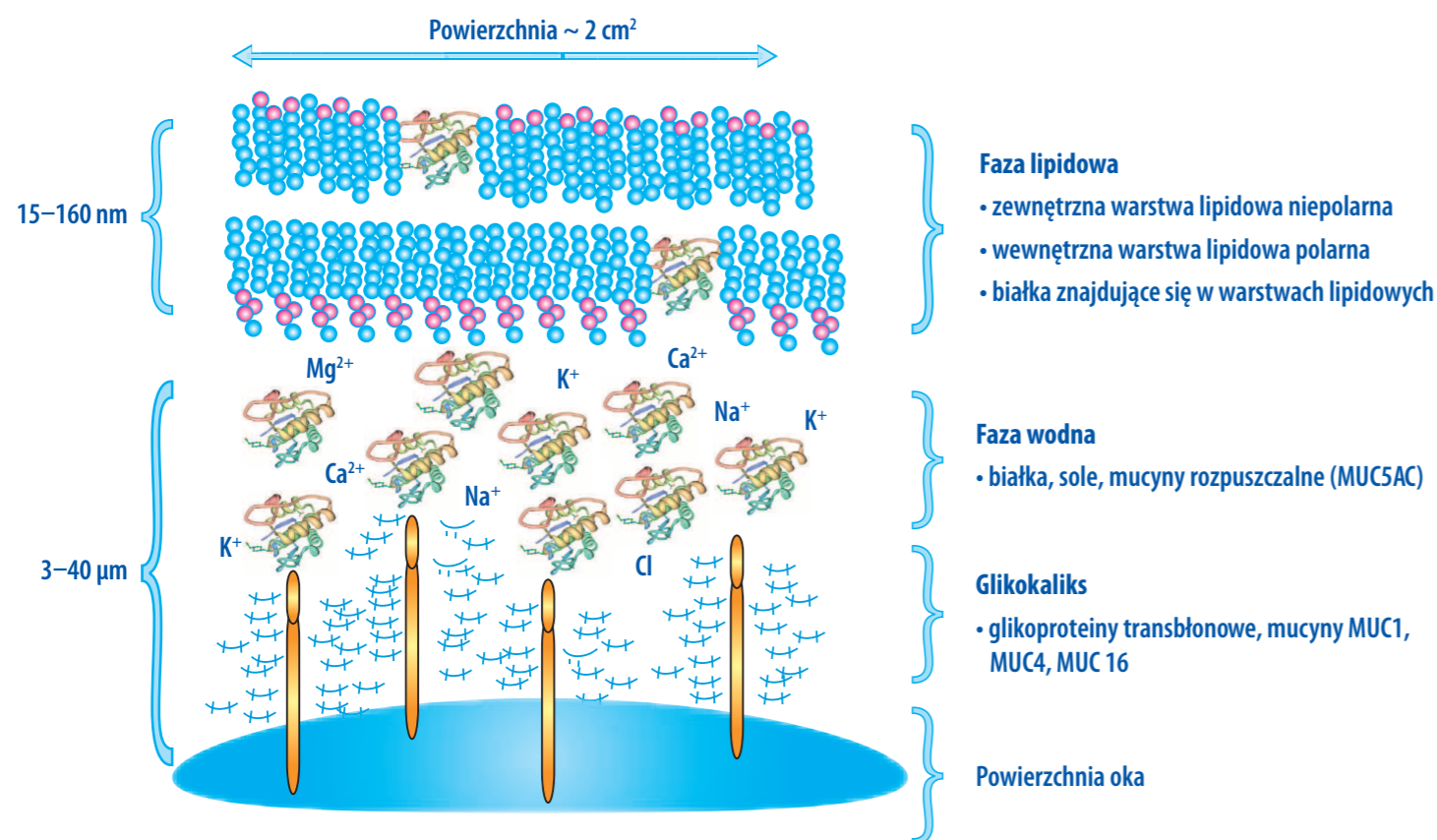


## Lipidy filmu łzowego oraz interakcja lipidy-białka w stanach fizjologii i patologii

Gruczoły Meiboma są głównym źródłem lipidów dla filmu łzowego człowieka. Wydzieliny gruczołów Meiboma składają się z mieszaniny różnorodnych lipidów polarnych i niepolarnych zawierających cholesterol i estry woskowe, diestry, trójglicerydy, wolny cholesterol, wolne kwasy tłuszczowe i fosfolipidy.

Wydzielina gruczołów Meiboma tworzy warstwę tłuszczową filmu łzowego i ogranicza parowanie fazy wodnej, zachowuje klarowną powierzchnię optyczną oraz tworzy barierę chroniącą oko przed czynnikami mikrobiologicznymi i substancjami organicznymi, takimi jak kurz i pyłki.

Ryc. 3. Proponowany model ludzkiego filmu łzowego (bez zachowania proporcji).



Proponowany model ludzkiego filmu łzowego jest przedstawiony na rysunku nr 3. Model ten obejmuje białka (np. lipokalina, lizozym, powierzchniowo czynne białka B i C) znajdujące się pomiędzy i (lub) zaabsorbowane przez warstwę lipidową. Te wzajemne oddziaływania białek wydają się wpływać na właściwości fizyczne i naprężenia powierzchni warstwy lipido-

wej filmu łzowego. Proponowany model cechuje również bardzo długi łańcuch (O-acyl)-omega-hydroksy kwasów tłuszczowych, które mogą mieć udział w tworzeniu się pośredniej, lipidowej podwarstwy powierzchniowo czynnej, między zewnętrznymi, niepolarnymi lipidami i wodną warstwą filmu łzowego.

Skład lipidowy wydzieliny gruczołów Meiboma u osób

zdrowych jest podobny, lecz może się różnić u osób z dysfunkcją gruczołów Meiboma. Niektóre z tych różnic mogą być wynikiem zwiększonej obecności niektórych typów bakterii komensalnych w powiekach, które mogą hydrolizować lipidy. Zdolność antybiotyków do hamowania bakteryjnych enzymów lipolitycznych mogłaby częściowo wyjaśnić skuteczność tego typu leków w leczeniu MGD.

Profile lipidów w wydzielinie gruczołów Meiboma u człowieka różnią się od lipidów w filmie łzowym. Trzeba zaznaczyć, że całkowite i względne ilości lipidów po-

larnych w wydzielinie gruczołów Meiboma oraz w filmie łzowym nie są dotychczas określone.

Inną cechą lipidów filmu łzowego jest ich istotny wpływ na komfort noszenia soczewek kontaktowych, a także na tworzenie się osadów na soczewkach.

Możliwe jest, że samo noszenie soczewek kontaktowych może uszkodzić gruczoły Meiboma i (lub) warstwę lipidową oraz prowadzić do zwiększonego parowania filmu łzowego i dyskomfortu powierzchni oka.

## Epidemiologia i czynniki ryzyka związane z MGD

Mimo że etiologia MGD może się różnić od zespołu suchego oka z niedoborem fazy wodnej (który wynika z niedostatecznego wydzielania gruczołów łzowych), obydwa stany mają wiele wspólnych cech klinicznych, włącznie z objawami podrażnienia powierzchni oka oraz wahaniami ostrości wzroku, zaburzoną stabilnością filmu łzowego i potencjalnym uszkodzeniem powierzchni oka.

Gdy MGD jest dostatecznie zaawansowana, może wywołać drugi główny podtyp zespołu suchego oka – z nadmiernego parowania filmu łzowego (EDE – „evaporative” dry eye). Te podtypy nie wykluczają się wzajemnie.

Badania epidemiologiczne MGD były ograniczone z powodu braku uzgodnionej definicji i przyjętych metod oceny klinicznej, które określają tę chorobę. Istnieje niewiele udokumentowanych opisów dotyczących naturalnego przebiegu MGD, aktualnych procesów, które powodują MGD, jak również czasu, w którym dolegliwości pojawiają się w przebiegu choroby. Nie jest jasne, czy dolegliwości w MGD pojawiają się na początku, czy po uszkodzeniu gruczołów Meiboma i zaburzonego dostarczaniu wydzieliny, czy też występują na skutek uszkodzenia innych tkanek powierzchni oka.

Podawana chorobowość w MGD jest bardzo różna. Interesujące jest spostrzeżenie, że liczba zachorowań na MGD wydaje się być dużo wyższa u ludności azjatyckiej

(Tabela 1) i podaje się, że przekracza często 60% w różnych badaniach populacyjnych. Natomiast odsetek zachorowań w rasie kaukaskiej waha się od 3,5% do 19,9%. Wiele osób z klinicznymi objawami MGD ma także nakładające się symptomy zespołu suchego oka.

Na patogenezę MGD może wpływać wiele czynników okulistycznych, ogólnych i związanych ze stosowanym leczeniem. Czynniki okulistyczne mogą obejmować przednie zapalenie brzegów powiek, noszenie soczewek kontaktowych, zakażenie łożyskiem i zespół suchego oka. Czynniki ogólne, które mogą sprzyjać MGD, obejmują między innymi: niedobór androgenów, menopauzę, starzenie się, zespół Sjögrena, poziom cholesterolu, łuszczycę, atopię, trądzik różowaty, łagodny rozrost prostaty (BPH). Leki związane z patogenezą MGD obejmują antyandrogeny, leki stosowane w leczeniu BPH, hormonalną terapię zastępczą, preparaty przeciwhistaminowe, leki przeciwdepresyjne i retinoidy. Kwasy tłuszczowe omega-3 mogą mieć działanie ochronne.

**Tabela 1.** Badania populacyjne pozwalające na szacunkową ocenę chorobowości na MGD.

BADANIE	LICZBA UCZESTNIKÓW	GRUPA ETNICZNA	PARAMETRY	ZACHOROWALNOŚĆ (%)	WIEK (LATA)
Beijing Eye Study	1957	Chińczycy kontynentalni	Teleangiektazje (bezobjawowe) Teleangiektazje (z objawami suchego oka)	68 69,3	>40
Japanese Study	113 emerytów	Japończycy	Zanik gruczołów, wyciskanie i charakter wydzieliny gruczołów Meiboma.	61,9	>60
Shih-Pai Eye Study	1361	Chińczycy z Tajwanu	Teleangiektazje lub zatkanie gruczołów Meiboma.	60,8	>65
Melbourne Visual Impairment Project	926	Rasa kaukaska	TBUT (czas przzerwania filmu łzowego) <1 SD (10 sek.) TBUT <1,5 SD (8 sek.)	19,9 8,6	40-97
Salisbury Eye Evaluation	2482	Rasa kaukaska	Zatkanie gruczołów Meiboma lub łuski wokół rzęs (stopień 2,3)	3,5	>65

Podsumowując, MGD wydaje się być powszechnym problemem z potencjalnie dużą szkodliwością dla jakości życia. Pomimo tego nawet podstawowe informacje dotyczące liczby zachorowań, uwarunkowania demograficzne i geograficzne, czynniki ryzyka oraz wpływ na prawidłowe funkcjonowanie narządu wzroku i jakość życia zaczynają się dopiero pojawiać. To samo mówiono przed dekadą o zespole suchego oka i od tego czasu zakres badań znacznie się rozszerzył. Wierzymy, że nadszedł już czas, by rozpocząć również systematyczne badania nad MGD. Dzięki temu uda się lepiej zrozumieć tę chorobę oraz rozwinąć strategię jej leczenia i zapobiegania.

## Rozpoznanie MGD

Rozpoznanie MGD, izolowanej lub powiązanej z uszkodzeniem powierzchni oka albo z zespołem suchego oka, powinno być rozpatrywane w kontekście diagnostyki wszystkich chorób powierzchni oka, a kolejność badań powinna minimalizować wpływ jednego

badania na następne. Seria zalecanych badań w celu rozpoznania MGD i powiązanych z nią zaburzeń, włącznie z nadmiernym parowaniem filmu łzowego, jest przedstawiona w Tabeli 2.

**Tabela 2.** Specjalistyczne oraz ogólne badania w MGD i związanych z nią chorób. Badania czynności gruczołów są przedstawione w pierwszej kolejności, a po nich następują badania związane z zaburzeniami, takimi jak zespół suchego oka.

KATEGORIA BADAŃ	BADANIE (-A) SPECYFICZNE	BADANIA DLA PORADNI OGÓLNEJ	BADANIA DLA JEDNOSTKI SPECJALISTYCZNEJ
<b>OBJAWY subiektywne</b>			
	Kwestionariusze	McMonnies; Schein; OSDI; DEQ; OCI; SPEED i inne	McMonnies; Schein; OSDI; DEQ; OCI; SPEED i inne
<b>OBJAWY obiektywne</b>			
<b>Funkcja gruczołów Meiboma</b>	Budowa powieki Całościowa ocena integralności gruczołów Meiboma Drożność gruczołów Meiboma i jakość ich wydzieliny Lipidy na brzegu powieki Lipidy filmu łzowego Grubość warstwy, czas pokrywania, stopień pokrywania	Biomikroskopia w lampie szczelinowej  Biomikroskopia w lampie szczelinowej  Interferometria; lampa szczelinowa	Biomikroskopia w lampie szczelinowej. Biomikroskopia konfokalna.  Meibografia  Biomikroskopia w lampie szczelinowej  Meibometria (pomiar wydzieliny gruczołów Meiboma)  Interferometria; lampa szczelinowa
<b>Parowanie filmu łzowego</b>	Ewaporymetria Osmolarność Film łzowy Warstwa lipidowa filmu łzowego	Urządzenie TearLab, inne TFBUT; Wskaźnik ochrony powierzchni oka Czas pokrywania	Ewaporymetria Urządzenie TearLab, inne TFBUT; Wskaźnik ochrony powierzchni oka Interferometria; lampa szczelinowa, wideo interferometria
<b>Wskaźniki objętości i wydzielania</b>	Wydzielanie łez Objętość łez Klirens łzowy	Schirmer 1 Nie dotyczy Wysokość menisku Wskaźnik filmu łzowego	Fluorofotometria/klirens fluoresceiny Objętość: fluorofotometria Promień krzywizny menisku; meniskometria Wskaźnik filmu łzowego
<b>Powierzchnia oka</b>	Barwienie powierzchni oka	Schemat Oksfordzki; Schemat NEI/ Industry (DEWS)	Schemat Oksfordzki; Schemat NEI/ Industry (DEWS)
<b>Zapalenie</b>	Biomarkery		Cytometria przepływu; Bead arrays; mikromacierze; spektrometria mas: cytokiny i inne mediatory; interleukiny; metaloproteiny macierzy

## Badania diagnostyczne MGD

U osób dorosłych bez dolegliwości należy sprawdzić wydzielanie gruczołów (np. przez umiarkowane naciśnięcie palcem na środek dolnej powieki) podczas rutynowego badania okulistycznego, aby wykryć subkliniczną postać MGD. Rozpoznanie MGD może wymagać dodatkowej oceny pacjenta w celu wykrycia uszkodzenia powierzchni oka i zespołu suchego oka, z zastosowaniem odpowiednich testów diagnostycznych.

U pacjentów z objawami uszkodzenia powierzchni oka lub morfologicznymi zmianami na brzegu powiek świad-

czącymi o MGD (np. zatkanie ujścia oraz inne objawy na brzegu powieki), funkcjonalność gruczołów Meiboma powinna być oceniona poprzez naciśnięcie palcem na środkową ( $\pm$  nosową), jedną trzecią części dolnej/górnej powieki, by określić stopień zaawansowania MGD (drożność gruczołów Meiboma i jakość ich wydzieliny). Powinno się to wykonać, stosując umiarkowane uciśnięcie palcem lub wystandaryzowaną technikę. Pacjent wymaga także dodatkowych badań w kierunku oceny uszkodzenia powierzchni oka i zespołu suchego oka.

## Badania diagnostyczne MGD powiązanej z zespołem suchego oka

Dwustopniowe badania są zalecane w MGD powiązanej z zespołem suchego oka. Pierwszym etapem jest badanie, które pozwoli odróżnić osoby zdrowe od pacjentów cierpiących na wszelkiego typu zespół suchego oka. Drugi etap obejmuje diagnostykę pozwalającą odróżnić MGD powiązaną z nadmiernym parowaniem filmu łzowego (EDE), od suchości oka z niedoboru fazy wodnej (TDDE).

Proponowane są dwa badania: jedno właściwe dla lekarzy pracujących w poradni okulistycznej ogólnej, a drugie dla prowadzących badania w jednostce wyspecjalizowanej w chorobach powierzchni oka. Wiarygodność proponowanych testów różni się w zależności od poziomu wyposażenia poradni.

Poniżej podana jest sekwencja badań odpowiednich do wykonania w poradni ogólnej, w celu oceny choroby powierzchni oka powiązanej z MGD:

1. Rozdanie kwestionariusza dotyczącego objawów.
2. Pomiar częstości mrugania i wyliczenie przerwy między mrugnięciami.
3. Pomiar wysokości dolnego menisku łzowego.
4. Pomiar osmolarności łez (jeśli dostępne).
5. Zakropienie fluoresceiny i pomiar czasu przetrwania filmu łzowego (TFBUT) oraz wyliczenie wskaźnika ochrony powierzchni oka.
6. Ocena zabarwienia fluoresceiną rogówki i spojówki.
7. Test Schirmera lub zastępczy (test nitką nasączoną czerwienią fenolową).

Dodatni (nieprawidłowy) wynik testów 1, 4, 5 i 6 wskazuje częściowo na zespół suchego oka, bez określenia, czy jest to zespół suchego oka z niedoboru fazy wodnej, czy z nadmiernego parowania filmu łzowego. Istnieje możliwość rozpoznania zespołu suchego oka z niedoboru fazy wodnej poprzez wykonanie testu Schirmera.

8. Jeśli MGD (objawowa/bezobjawowa) nie została rozpoznana w czasie poprzedniej wizyty, może zostać oceniona na końcu obecnego badania w następujący sposób:

- Ocena ilościowa cech morfologicznych powieki.
- Wydzielanie: ocena drożności gruczołów Meiboma i jakości ich wydzieliny.
- Meibografia: ilościowa ocena zaniku gruczołów.

Jeżeli wyniki testów sugerują rozpoznanie ogólnej suchości oka, a badania przepływu łez oraz objętości są prawidłowe, jest to zespół suchego oka z powodu nadmiernego parowania, a ilościowa ocena MGD wskaże udział w niej gruczołów Meiboma. Ten etap badania pozwala także rozpoznać objawową MGD, z barwieniem się powierzchni oka lub bez barwienia oraz z suchością oka lub bez suchości. Ilościowe wyniki każdego badania mogą być wykorzystane, by monitorować chorobę podczas leczenia.

„Idealna” lub pełna seria badań dla specjalistów w dziedzinie rogówki lub dla badaczy zaangażowanych w badania kliniczne jest także zaproponowana dla poradni, które mają dostęp do sprzętu pozwalającego na szerszą diagnostykę. Niektóre z wymienionych badań są alternatywne i mają profil bardziej naukowy. Ponownie sugeruje się, by rozpoznanie było przeprowadzone w dwóch etapach: by najpierw zdiagnozować ogólnie zespół suchego oka, a następnie jego podkategorie ze stopniem MGD.

Ta seria badań polega na ocenie objawów (OSDI:Ocular Surface Disease Index OSDI; DEQ:Dry Eye Questionnaire) i pomiarze osmolarności, wydzielania, objętości, stabilności oraz parowania łez. Badania uszkodzenia powierzchni oka, takie jak barwienie rogówki i spojówki, są również zawarte w tej serii badań. Badania mediatorów zapalnych, obecności markerów komórek zapalnych i inne analizy białek oraz lipidów za pomocą spektrometrii mas mogą również być zastosowane, by dostarczyć informacji dotyczących ogólnego stanu zapalnego powierzchni oka, mimo że do dziś żaden specjalny związek z MGD nie jest znany. Specyficzne metody badania wytwarzania łez, w celu zdiagnozowania zespołu suchego oka z niedoborem fazy wodnej, również są zalecane.

## Leczenie MGD

Leczenie dysfunkcji gruczołów Meiboma bardzo się różni na poszczególnych kontynentach. Brak danych sprawia, że trudno jest dokładnie ocenić sposoby postępowania, lecz większość praktyków zgadza się, że choroba często nie jest rozpoznawana, a badania kontrolne wykonywane są nieregularnie.

Bez przyjęcia akceptowanej ogólnie definicji systemu oceny klinicznego stanu zaawansowania MGD, trudno będzie zaproponować plan leczenia dostosowany do stopnia zaawansowania choroby. Pomimo tego, w nadziei wsparcia okulistów próbujących ustalić oparty na faktach logiczny system leczenia, proponujemy poniższe podsumowanie stopni zaawansowania choroby (Tabela 3) i algorytm leczenia w każdym stadium (Tabela 4).

Stan współistnienia obydwu chorób, określony jako choroba „plus”, może wymagać równoczesnego postępowania, zgodnego ze standardami leczenia.

Tabela 4 odzwierciedla oparte na faktach podejście do leczenia MGD. Na każdym poziomie leczenia brak odpowiedzi na terapię przesuwa leczenie na następny stopień. Znak (±) oznacza, że fakty na poparcie tego sposobu leczenia na danym poziomie są ograniczone lub dopiero się pojawiają.

**Tabela 3.** Podsumowanie klinicznego określenia stopnia zaawansowania MGD w celu stworzenia wytycznych leczenia.

STOPNIE ZAAWANSOWANIA CHOROBY			
Stadium	Stopień MGD	Dolegliwości	Zabarwienie rogówki
1	Minimalnie zmieniona drożność gruczołów i jakość wydzieliny	Brak	Brak
2	Lekko zmieniona drożność gruczołów i jakość wydzieliny	Minimalne do łagodnych	Brak do ograniczonego
3	Umiarkowanie zmieniona drożność gruczołów i jakość wydzieliny	Umiarkowane	Lekkie do umiarkowanego; głównie na obwodzie
4	Wyraźnie zmieniona drożność gruczołów i jakość wydzieliny	Wyraźne	Wyraźne; również w centrum
CHOROBA „plus”	Współistniejące lub towarzyszące zaburzenia powierzchni oka i (lub) powiek		

W ocenie stopnia zaawansowania choroby przyjmuje się, że klinicznie trudno jest oddzielić wpływ MGD od wpływu niedoboru fazy wodnej na powierzchnię oka. Na dodatek często istnieje współistnienie chorób. W Tabeli 3 przedstawiono kliniczny obraz stopni zaawansowania cho-

a zatem jego zastosowanie powinno być oparte na ocenie klinicznej. Znak [+] wskazuje, że leczenie jest potwierdzone wynikami przy tym stadium choroby. W klinicznej ocenie MGD kluczowymi cechami jest ocena drożności gruczołów Meiboma i jakości ich wydzieliny, podczas próby wyciskania.



Tabela 4. Algorytm leczenia MGD.

STADIUM	OPIS KLINICZNY	LECZENIE
<b>Stadium 1</b>	<p>W wywiadzie <b>bez dolegliwości</b> dyskomfortu ocznego, swędzenia lub światłowstrętu.</p> <p><b>Subkliniczna (bezobjawowa) postać MGD</b></p> <p><b>Objawy kliniczne MGD</b> oparte na wydzielaniu gruczołów</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• minimalnie zmieniona wydzielina: stopień <math>\geq 2</math>–<math>&lt; 4</math>*</li> <li>• drożność gruczołów: 1#</li> </ul> <p><b>Brak barwienia się</b> powierzchni oka</p>	<p><b>Poinformowanie pacjenta</b> o MGD, potencjalnym wpływie odżywiania się i wpływie środowiska pracy/domowego na parowanie łez oraz możliwe ich wysychanie na skutek stosowania niektórych leków ogólnych.</p> <p><b>Rozważenie profesjonalnej higieny brzegów powiek</b>, łącznie z ogrzewaniem /masażem powiek (<math>\pm</math>).</p>
<b>Stadium 2</b>	<p>W wywiadzie <b>minimalne do łagodnych dolegliwości</b> dyskomfortu ocznego, swędzenia lub światłowstrętu.</p> <p><b>Łagodna postać MGD</b></p> <p><b>MGD z objawami klinicznymi o nasileniu minimalnym i łagodnym</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozproszone objawy na brzegu powieki</li> <li>• lekko zmieniona wydzielina: stopień <math>\geq 4</math>–<math>&lt; 8</math>*</li> <li>• drożność gruczołów: 1#</li> </ul> <p><b>Zabarwienie powierzchni oka:</b> brak do ograniczonego [DEWS 0-7; Oksford 0-3]@</p>	<p><b>Doradzenie pacjentowi</b> zwiększenia wilgotności otoczenia i optymalizacji stanowiska pracy oraz zwiększenia w żywności dawki kwasów tłuszczowych omega-3 (<math>\pm</math>).</p> <p><b>Wprowadzenie profesjonalnej higieny brzegów powiek</b> oraz ich ogrzewanie (co najmniej cztery minuty, raz lub dwa razy dziennie), a następnie masaż (umiarkowany do mocnego), a także wyciskanie wydzieliny gruczołów Meiboma (+).</p> <p>Wszystko, co powyżej i dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>± Sztuczne łzy (do częstego stosowania; zalecane bez konserwantów)</li> <li>± Liposomalny spray</li> <li>± Miejscowo: azytromycyna</li> <li>± Rozważyć pochodne tetracykliny doustnie</li> </ul>
<b>Stadium 3</b>	<p>W wywiadzie <b>umiarkowane dolegliwości</b> dyskomfortu ocznego, swędzenia lub światłowstrętu z ograniczeniem aktywności.</p> <p><b>Umiarkowana postać MGD</b></p> <p><b>MGD z objawami klinicznymi o nasileniu umiarkowanym</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ zmiany na brzegu powieki (zatkanie gruczołów, teleangiektazje)</li> <li>• umiarkowanie zmieniona wydzielina: stopień <math>\geq 8</math>–<math>&lt; 13</math>*</li> <li>• drożność gruczołów: 2#</li> </ul> <p><b>Lekkie do umiarkowanego zabarwienia spojówek i obwodowo rogówki</b>, często dolnej [DEWS 8-23; Oksford 4-10]@</p>	<p>Wszystko, co powyżej i dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>+ Doustnie pochodne tetracykliny</li> <li>± Maść nawilżająca przed snem</li> <li>± Terapia przeciwzapalna według wskazań</li> </ul>
<b>Stadium 4</b>	<p>W wywiadzie <b>znaczne dolegliwości</b> dyskomfortu ocznego, swędzenia lub światłowstrętu z wyraźnym ograniczeniem aktywności.</p> <p><b>Ciężka postać MGD</b></p> <p><b>MGD z objawami klinicznymi o nasileniu ciężkim</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ zmiany na brzegu powieki (zanik, przemieszczenie ujść)</li> <li>• bardzo zmieniona wydzielina: stopień <math>\geq 13</math>*</li> <li>• drożność gruczołów: 3#</li> </ul> <p><b>Nasilone barwienie spojówki i rogówki, włącznie z zabarwieniem w centrum.</b> [DEWS 24-33; Oksford 11-15]@</p> <p>↑ np. umiarkowane przekrwienie spojówki, pryszczkowe zapalenie rogówki</p>	<p>Wszystko, co powyżej i dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>+ Terapia przeciwzapalna w zespole suchego oka</li> </ul>

\* **Jakość wydzieliny gruczołów Meiboma** (G.M.) ocenia się w każdym z 8 gruczołów środkowej jednej trzeciej dolnej powieki w skali 0-3; 0: klarowna; 1: mętna; 2: mętna; niejednorodna (ziarnista); 3: gęsta jak pasta do zębów. (0-24).

# **Drożność gruczołów** oceniana jest w 5 gruczołach dolnej lub górnej powieki w skali 0-3, w zależności od liczby gruczołów, z których wyciska się wydzielina: 0: wydzielina wyciska się ze wszystkich gruczołów; 1: z 3-4 gruczołów; 2: z 1-2 gruczołów; 3: z żadnego gruczołu.

@ **Barwienie powierzchni oka:** skala Oksford (0-15), skala DEWS (0-33).

<b>Choroba „plus”</b>	<b>Dotyczy specyficznych stanów występujących w każdym stadium i wymagających leczenia. Mogą one być przyczyną lub wynikiem MGD albo pojawiać się sporadycznie.</b>	
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zaostrzenia zapalenia powierzchni oka</li> <li>2. Keratynizacja nabłonka spojówki</li> <li>3. Pryszczkowe zapalenie rogówki</li> <li>4. Nieprawidłowy wzrost rzęs; (np. w bliznowatym zapaleniu spojówek, bliznowacującym pemfigoidzie ocznym)</li> <li>5. Gradówka</li> <li>6. Przednie zapalenie powiek</li> <li>7. Przednie zapalenie powiek związane z nużeńcem</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pulsy łagodnych steroidów miejscowo wg wskazań</li> <li>2. Opatrunkowe soczewki kontaktowe/skleralne soczewki kontaktowe</li> <li>3. Steroidoterapia</li> <li>4. Epilacja, krioterapia</li> <li>5. Iniekcja steroidów do gradówki lub wycięcie gradówki</li> <li>6. Miejscowo antybiotyk lub antybiotyk/steroid</li> <li>7. Wcieranie oleju z drzewa herbacianego</li> </ol>

Jak zaznaczono w Tabeli 4:

**Jakość wydzieliny gruczołów Meiboma ocenia się w każdym z 8 gruczołów środkowej jednej trzeciej dolnej powieki, a ilość wyciskanej wydzieliny jest oceniana w 5 gruczołach dolnej lub górnej powieki.**

Liczbowe wyniki barwienia odpowiadają zsumowanym wynikom barwienia rogówki i spojówki. Należy odnotować, że zabarwienie rogówki miejscowo zakraplanej fluoresceiną może sporadycznie wystąpić u osób bez schorzenia, dlatego zabarwieniem patologicznym będzie powtarzające się zabarwienie w tej samej lub sąsiedniej części rogówki.

Przy każdym leczeniu ogólnoustrojowym należy uwzględnić działania niepożądane. Warto pamiętać o fototoksyczności związanej z ogólnym stosowaniem pochodnych tetracyklin oraz przeciwrzepliwym działaniu niezbędnych kwasów tłuszczowych (omega-3). Niezbędne kwasy tłuszczowe (omega-3) są suplementami diety, na które zwrócić

no baczna uwagę, ale do tej pory ich skuteczność w MGD potwierdziło tylko jedno opublikowane badanie kliniczne. Podobnie jest również ze stosowaniem terapii hormonalnej, odnośnie do której nie ma opublikowanych wyników badań klinicznych potwierdzających jej skuteczność i żaden z preparatów nie posiada rejestracji w tym wskazaniu. W związku z tym postanowiono nie przypisywać tych potencjalnych sposobów leczenia do jakiegokolwiek stopnia choroby. Ryzyko związane z przewlekłym, miejscowym stosowaniem kortykosteroidów (np. rozwój zaćmy i podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe) są dobrze znane. Dlatego stosowanie takich leków powinno być ograniczone do leczenia zaostrzeń MGD i nie są one zalecane jako leczenie przewlekłe. Regularne kontrolowanie ciśnienia wewnątrzgałkowego jest konieczne przy miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Postępowanie w „chorobie plus” powinno odpowiadać standardom leczenia i nie ograniczać się do metod wymienionych w Tabeli 4.

## Badania kliniczne

Istnieją znaczne ograniczenia w ocenie dostępnej literatury dotyczącej metodologii badań klinicznych w MGD. Brak jednorodności dotyczącej terminologii i szeroki zakres testów klinicznych stosowanych w ramach badań klinicznych dotyczących gruczołów Meiboma i powiek utrudniają dokładne porównanie wyników różnych badań.

W Tabeli 5 przedstawiono przegląd poszczególnych aspektów badań klinicznych (cele, schemat, próba, kryteria włączenia i wyłączenia, punkty końcowe, metody leczenia i metody statystyczne), które oceniono w 26 pracach zakwalifikowanych jako badania kliniczne dotyczące MGD.

**Tabela 5.** Przegląd kluczowych aspektów i wyników podkomitetu ds. badań klinicznych nad MGD.

KLUCZOWE ASPEKTY	WYNIKI
<b>Cel(-e) badania</b>	W większości oceniane badania były interwencyjnymi badaniami klinicznymi. W przybliżeniu 1/3 była porównawcza (np. gorący kompres lub sztuczne łzy).
<b>Schemat/metodyka badań</b>	Badania prowadzono głównie na małych próbach (<40 osób) i krótkoterminowo (<3 miesiące). Większość badań była prospektywna, trzy były randomizowane z grupą kontrolną, dwa podwójnie zaślepione.
<b>Badana próba</b>	Na ogół włączano pacjentów z chorobą przewlekłą, ale kryteria wyboru nie były jednolicie określone; zmiany powiekowe i objawy subiektywne były najczęściej stosowanymi kryteriami klinicznymi przy rekrutacji pacjentów.
<b>Kryteria włączenia</b>	Nie podano specyficznych i stałych kryteriów włączania; najczęściej stosowane obejmowały zmiany na brzegach powiek (80%), objawy suchego oka (50%), objawów dyskomfortu/uczucia ciała obcego (46%).
<b>Kryteria wyłączenia</b>	Kryteria wyłączenia podzielono na trzy kategorie: 1. Związane z chorobami oczu i noszeniem soczewek kontaktowych (najczęstsze) 2. Jatrogenne (np. zabiegi chirurgiczne, 1/3 badań); 3. Związane z chorobami ogólnymi / ciężką (15%).
<b>Punkty końcowe</b>	Nie podano specyficznych i stałych punktów końcowych; najczęściej oceniano objawy subiektywne (głównie dotyczące suchego oka), zmiany na brzegu powieki i wyniki testów klinicznych dotyczących suchego oka (Schirmer, TBUT): 1. Objawy subiektywne (dolegliwości) 2. TBUT 3. Drożność gruczołów Meiboma i jakość ich wydzieliny 4. Test Schirmera 5. Barwienie rogówki 6. Zamknięcie ujęść gruczołów Meiboma 7. Powieki 8. Ocena warstwy lipidowej (np. interferometria)
<b>Leczenie</b>	W większości badań nie stosowano wstępnego okresu bez leczenia (wash-out) ani kontroli nawrotów; prawie w 1/2 dopuszczano jednoczesne stosowanie innego leczenia, a w 1/3 badań w grupie kontrolnej stosowano leczenie. Odnotowano dużą różnorodność w długości leczenia, przy czym badania farmakologiczne zwykle trwały dłużej i miały dłuższy okres kontrolny.
<b>Statystyka</b>	Liczba randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną do porównań statystycznych jest ograniczona; niejednolite, oceniane półilościowo i niewielkie liczbowo grupy utrudniają wyliczenie wielkości efektu, mocy i niezbędnej liczebności próby. Ograniczone są też informacje dotyczące sposobu przetwarzania brakujących danych (np. utracony kontakt z pacjentem, wykluczenie z powodu niestosowania się do zaleceń).

Przy planowaniu badań klinicznych specyficznych dla MGD zaleca się ustalenie dobrze zdefiniowanych celów. Te cele powinny być jasno sformułowane i powinny pozwolić odpowiedzieć na krótkie oraz konkretne pytania. Ważnymi i podstawowymi pytaniami/aspektami do wzięcia pod uwagę w planowaniu badań klinicznych w MGD są:

- Projekt badań powinien różnicować MGD i zespół suchego oka. Przegląd wcześniejszych badań klinicznych dotyczących MGD wskazuje na brak wyraźnej jednorodności; niektóre badania włączają chorych na zespół suchego oka, podczas gdy inne ich wykluczają, natomiast niektóre w ogóle nie uwzględniają stanu suchego oka. Badania, które oceniałyby ewentualny wpływ MGD na niedobór fazy wodnej i nakładanie się obu jednostek, byłyby również mile widziane.
- Biorąc pod uwagę istnienie znacznych wątpliwości dotyczących MGD i zespołu suchego oka, korzystne byłyby badania oceniające związek pomiędzy tymi schorzeniami, podobnie jak badania obserwacyjne w celu ustalenia naturalnego przebiegu MGD. Szczególnie cenne byłoby opracowanie standardowego kwestionariusza dotyczącego objawów subiektywnych w celu różnicowania MGD i suchego oka.
- Pożądane byłoby również opracowanie alternatywnych/pośrednich sposobów oceny/badania MGD. Dokładna, powtarzalna metoda ilościowej oceny objawów subiektywnych miałaby oczywistą wartość dla oceny wyników leczenia i miałaby bezpośrednie odniesienie do stanu zdrowia chorego. Ilościowa ocena choroby również może być przydatna, zwłaszcza gdyby okazało się, że poprawa korzystnie wpływa na stan zdrowia w przyszłości. Przykłady obejmują przyrządy, którymi można bezpośrednio mierzyć warstwę lipidową filmu łzowego, interferometrię, OCT wysokiej rozdziel-

czości a także oceniać funkcje wzrokowe, spadek ostrości wroku między mrugnięciami i różnice w wydzielinie gruczołów Meiboma. Należy podkreślić, że istotne jest, aby badania kliniczne wykazujące związek między wynikami powyższych badań a obserwacjami klinicznymi, takimi jak objawy subiektywne i obiektywne, były wykonywane w pierwszej kolejności.

Sugerujemy następujące główne priorytety dla przyszłych badań klinicznych dotyczących MGD:

- Określenie naturalnego przebiegu MGD.
- Wyjaśnienie związku między MGD i zespołem suchego oka.
- Opracowanie specyficznego i zatwierdzonego kwestionariusza dotyczącego objawów subiektywnych MGD.
- Stworzenie standardowej oceny stopnia zaawansowania zmian w powiekach i innych objawów MGD.
- Ocenienie wykonalności i wartości klinicznej oznaczania biomarkerów lipidów i białek.
- Ustalenie wiarygodności surogatów jako punktów końcowych w MGD.

**Podsumowując, najbardziej pożądanymi badaniami klinicznymi do oceny leczenia MGD są badania prospektywne, randomizowane, z grupą kontrolną i podwójnie zaślepione. Do tej pory bardzo mało badań spełniło te kryteria i nie wiadomo kiedy, jeśli kiedykolwiek, wyniki tych trwających badań będą opublikowane.**







Thea Polska, ul. Słoneczna 38, 00-789 Warszawa, tel.: 22 848 29 17, 22 642 31 87