



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.2.016>
УДК 617.764.1-008.811.4:617.71]:615.457



Чекина А.Ю.¹✉, Марченко Л.Н.¹, Джумова М.Ф.¹, Далидович А.А.¹,
Терешенко О.В.¹, Никитина Н.В.², Чекин С.В.³, Булчинская Е.С.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² 3-я городская клиническая больница имени Е.В. Клумова, Минск, Беларусь

³ Медицинский центр «ЛОДЭ», Минск, Беларусь

Опыт лечения хронического воспаления глазной поверхности циклоспорином А при болезни сухого глаза

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: написание статьи, редактирование – Чекина А.Ю.; редактирование – Марченко Л.Н.; сбор данных – Чекина А.Ю., Джумова М.Ф., Терешенко О.В., Далидович А.А., Никитина Н.В., Чекин С.В., Булчинская Е.С.

Подана: 02.05.2024

Принята: 15.05.2024

Контакты: anna.chekina19@gmail.com

Резюме

Цель. Изучить эффективность и переносимость глазных капель (0,1% катионная эмульсия циклоспорино А) при лечении пациентов с болезнью сухого глаза (БСГ) средней и тяжелой степеней тяжести.

Материалы и методы. В исследование были включены 44 пациента (88 глаз) с клиническими проявлениями БСГ 2–3-й степени тяжести. Средний возраст 59,0 [28,7; 68,0]. Мужчин 17 (38,6%), женщин 27 (61,4%). Пациенты были разделены на 3 группы: группу А составили 14 пациентов (28 глаз) с БСГ и ассоциированным с ней кератитом на фоне системного заболевания (ревматизм, васкулит, тиреоидит, болезнь Шегрена и т. п.); группа В – 20 пациентов (40 глаз) с БСГ после перенесенного инфекционного кератита, конъюнктивита, блефарита); группа С – 10 пациентов (20 глаз) с БСГ после травм и хирургических операций на переднем отрезке глаза (пересадка роговицы; хирургия катаракты, глаукомы; пластика птеригиума). Одним из критериев включения в исследование было согласие пациента на применение в комплексном местном лечении глазных капель 0,1% катионной эмульсии циклоспорино А не менее 3 месяцев. Офтальмологические обследования пациентов проводились ежемесячно в течение периода лечения (6 месяцев). Инстилляцию назначали 1 раз в сутки в вечернее время.

Результаты. Инстилляцией 0,1% катионной эмульсии циклоспорино А подтвердили высокую эффективность лечения хронического воспаления глазной поверхности глазными каплями 0,1% катионной эмульсией циклоспорино А при БСГ средней и тяжелой степени тяжести. Наблюдалось снижение индекса OSDI с 60,1 в острый период заболевания до 30,45 – через 6 месяцев лечения; улучшение ВРСР с 3 (2–4) сек. в начале исследования до 8 (6–10) сек. через 6 месяцев наблюдения; уменьшение гиперемии конъюнктивы и количества эпителиальных дефектов глазной поверхности по результатам окраски лиссаминовым зеленым и флюоресцеином.

Заключение. Применение глазных капель 0,1% катионной эмульсии циклоспорино А (CsA 0,1%) в течение 6 месяцев у 44 пациентов с болезнью сухого глаза 2–3-й

степени подтвердило их терапевтическую эффективность. Препарат безопасен при использовании. Глазные капли циклоспорино А рекомендуются пациентам с болезнью сухого глаза (БСГ) 2–3-й степени тяжести при отсутствии улучшения на фоне терапии препаратами искусственной слезы. Длительный непрерывный курс лечения 0,1% катионной эмульсией циклоспорино А от 6 до 9 месяцев показан пациентам с кератоконъюнктивитами, склеритами, ассоциированными с БСГ при системной аутоиммунной патологии. Инстилляцией ЦсА 0,1% и системная терапия сопутствующей аутоиммунной патологии ускоряют эпителизацию глубоких изъязвлений роговицы и выздоровление.

Ключевые слова: болезнь сухого глаза, лечение, глазные капли, циклоспорин А, кератит, склерит, аутоиммунные заболевания

Anna Yu. Chekina¹ ✉, Lyudmila N. Marchenko¹, Marina F. Dzhumova¹, Anastasiya A. Dalidovich¹, Olga V. Tereschenko¹, Natallia V. Nikitsina², Siarhei V. Chekin³, Yevgenia S. Bulchynskaya²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² E.V. Klumov 3rd City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

³ Medical center «LODE», Minsk, Belarus

Experience in the Treatment of Chronic Inflammation of the Ocular Surface with Cyclosporine A for Dry Eye Disease

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: article writing, editing – Anna Yu. Chekina; editing – Lyudmila N. Marchenko; data collection – Anna Yu. Chekina, Olga V. Tereschenko, Marina F. Dzhumova, Anastasiya A. Dalidovich, Natallia V. Nikitsina, Siarhei V. Chekin, Yevgenia S. Bulchynskaya.

Submitted: 02.05.2024

Accepted: 15.05.2024

Contacts: anna.chekina19@gmail.com

Abstract

Purpose. To study the efficacy and tolerability of cyclosporine A 0.1% eye drops (0.1% cationic emulsion of cyclosporin A) in the treatment of patients with dry eye disease (DED).

Materials and methods. Forty-four patients (88 eyes) with clinical manifestations of DED of 2–3 degree of severity were included in the study. The patients were divided into 3 groups. Group A consisted of 14 patients (28 eyes) with DED and associated keratitis on the background of systemic disease (rheumatism, Sjögren's disease, vasculitis, thyroiditis, etc.). Group B – 20 patients (40 eyes) with DED after infectious keratitis, conjunctivitis, blepharitis; group C – 10 patients (20 eyes) with DED after surgery of the anterior segment of the eye (corneal transplantation; cataract surgery, glaucoma; pterygium plasty). One of the inclusion criteria for the study was patient consent to use 0.1% cationic emulsion of cyclosporine A 0.1% in complex topical treatment for at least 3 months. Control examinations of patients were performed monthly during the study period (6 months). Cyclosporine A 0.1% instillations were administered once a day in the evening.



Results. The results of the study confirmed high efficacy of keratoconjunctivitis treatment with cyclosporine A 0.1% in 44 patients (88 eyes) with moderate and severe DED. There was a decrease in the index of the ocular surface disease questionnaire (OSDI, Ocular Surface Disease Index) from 60.1 in the acute period of the disease to 30.45 after 6 months of treatment; an increase in tear break-up time (TBUT) from 3 (2–4) seconds at the beginning of the study, to 8 (6–10) seconds after 6 months of observation; a decrease in conjunctival hyperemia and the number of epithelial defects of the ocular surface according to the results of lissamine green and fluorescein staining.

Conclusions. The use of CsA 0.1% eye drops for 6 months in 44 patients with dry eye disease of 2–3 degree confirmed their therapeutic efficacy. The drug is safe to use. Cyclosporine A 0.1% eye drops are recommended for patients with dry eye disease (DED) of 2–3 degree of severity in the absence of improvement against the background of therapy with artificial tear preparations. Long continuous course of treatment with cyclosporine A 0.1% from 6 to 9 months is indicated for patients with keratoconjunctivitis, scleritis associated with DED in systemic autoimmune pathology. CsA 0.1% instillations and systemic therapy of concomitant autoimmune pathology accelerate epithelialisation of deep corneal ulcers and recovery.

Keywords: dry eye disease, treatment, eye drops, cyclosporine, keratitis, scleritis, autoimmune diseases

■ ВВЕДЕНИЕ

Болезнь сухого глаза (БСГ) является наиболее распространенной патологией глазной поверхности у молодых и пожилых, увеличивается с возрастом, с преобладанием среди женщин. БСГ поражает до 50% населения, и, согласно всемирным опросам, пациенты, постоянно испытывая глазную боль и раздражающие симптомы, сталкиваются с трудностями при выполнении основных повседневных действий: чтение, использование компьютера, вождение автомобиля [1, 2].

Современные стратегии лечения БСГ в первую очередь основаны на использовании искусственных слез для увлажнения глазной поверхности, но этот подход обеспечивает лишь кратковременное облегчение симптомов, не устраняя воспаление глазной поверхности [2, 3]. Глюкокортикостероиды (ГКС) являются основой в лечении большинства воспалительных состояний глаз, включая БСГ, значительно уменьшают симптомы и клинические проявления БСГ, но небезопасны при использовании более 8–10 недель, т. к. могут привести к развитию катаракты, центральной серозной хориоретинопатии, повышению ВГД, образованию субретинальной жидкости в макулярной области [3–5].

За последние два десятилетия неглюкокортикоидный иммуномодулятор циклоsporин А (ЦсА) приобрел известность в качестве стероидозамещающей местной терапии БСГ [6–9].

История открытия циклоспорина. В конце 1960-х гг. в поисках новых антибиотиков ученые активно исследовали микроорганизмы в образцах почвы из разных регионов и стран. В 1969 г. в образцах почвы из северной области Норвегии и штата Висконсин (США) были выделены несовершенные грибы (дейтеромицеты), один из которых – *Tolipocladium inflatum* – продуцировал циклический полипептид,

состоящий из 11 аминокислот. Позже это вещество было названо циклоспорином. Однако циклоспорин не обладал антимикробной активностью, несмотря на то, что подавлял рост других грибов [10].

В 1972 г. в Швейцарии Жан Франсуа Борель исследовал воздействие «нового вещества» на иммунную систему. Борель обнаружил, что циклоспорин уменьшает агглютинацию в 1024 раза, однако лимфоциты при этом сохранялись. Было установлено, что циклоспорин является ингибитором кальциневрина – активатора Т-клеток, предотвращает выработку Т-клетками воспалительных цитокинов и нарушает иммуноопосредованный воспалительный ответ, при этом не оказывая общего цитостатического эффекта. Препарат не вызывал их гибели, а «обезоруживал», лишал возможности вырабатывать антитела. Следствием фармакологического эффекта циклоспорина являются снижение степени воспалительной инфильтрации эпителиального слоя, в т. ч. слезных желез, уменьшение апоптоза эпителиальных клеток конъюнктивы и повышение плотности бокаловидных клеток. В результате понижается выраженность плоскоклеточной метаплазии эпителия конъюнктивы, отмечается повышение слезопродукции [11]. В 1982 г. циклоспорин был введен в протокол иммуносупрессии при трансплантации органов у человека, обеспечив радикальное увеличение сроков выживаемости пациентов и упростив стандартизацию процедуры трансплантации [10].

Применение циклоспорина А в офтальмологии. ЦсА применяли для лечения: тяжелых воспалений заднего сегмента глаза (системное или пероральное введение); терапии периферического язвенного кератита; гранулематозно-некротического системного васкулита (гранулематоз Вегенера); тяжелой офтальмопатии Грейвса [10, 11]. Системное введение циклоспорина сопровождалось серьезными побочными эффектами, поэтому возникла необходимость создания раствора циклоспорина для местного применения.

Сложность заключалась в том, что ЦсА нельзя было получить на основе водных офтальмологических носителей из-за его гидрофобности и низкой растворимости в воде, поэтому ЦсА растворяли в растительных маслах. В 2002 г. был создан препарат – анионная эмульсия касторового масла в воде 0,05% циклоспорина А, применяемая 2 раза в день [13]. Эмульсия «масло в воде» уменьшила побочные эффекты; глазные капли ЦсА 0,05% были одобрены Управлением по продуктам и лекарствам (FDA – Food and Drug Administration, США) для лечения БСГ. Так как механизм действия ЦсА также заключается в подавлении воспаления, офтальмологи стали назначать ЦсА 0,05% off label при рецидивирующем переднем увеите [14].

Дальнейшие научные исследования были сосредоточены на разработке новых инновационных составов, которые были направлены на улучшение проникновения и эффективности глазных капель ЦсА, в то же время уменьшив его побочные эффекты. По сравнению с ранее доступными препаратами ЦсА 0,05%, ЦсА катионная эмульсия 0,1% обладает увеличенным временем пребывания в роговице и улучшенной биодоступностью, что позволяет проводить инстилляцию один раз в день [15].

В 2015 году глазные капли катионная эмульсия CsA 1 мг/мл одобрена European Medicines Agency (EMA – Европейское агентство по лекарственным средствам) для лечения тяжелой степени БСГ и кератита у взрослых при отрицательных результатах лечения заменителями слезы.



В 2015 г. в Европе был зарегистрирован препарат 0,1% CsA (Cyclosporine A 0.1%) в форме бесконсервантной катионной наноэмульсии. Cyclosporine A 0.1% продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в таких многоцентровых исследованиях, как SANSICA и SICCANOVE.

В 2019 г. Cyclosporine A 0.1% был зарегистрирован в Республике Беларусь.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность глазных капель циклоспорина А при амбулаторном лечении пациентов с болезнью сухого глаза (БСГ) средней и тяжелой степени тяжести.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 44 пациента в возрасте от 12 до 84 лет с клиническими проявлениями болезни сухого глаза (БСГ) средней (2-й ст.) и тяжелой (3-й ст.) степени тяжести. Средний возраст 59,0 [28,7; 68,0] года. Мужчин 17 (38,6%), женщин 27 (61,4%), которые были распределены на три группы (табл. 1).

В группу А вошли 14 пациентов (муж. – 2; жен. – 12) с БСГ 2-й, 3-й стадии и сопутствующей системной патологией: ревматоидный артрит (6), болезнь Шегрена (1), офтальмоплегическая миодистрофия Грефе (1), саркоидоз (1), сакроилеит (1), аутоиммунный тиреоидит (2), системная красная волчанка (1), миастения (1). Средний возраст – 62,2 [41,0; 77,0] года.

В группу В включены 20 пациентов (муж. – 9; жен. – 11) с БСГ 2-й, 3-й стадии, прошедших лечение по поводу вирусного, бактериального кератита, блефароконъюнктивита, блефарита и находящихся в ремиссии не менее 6 месяцев. Пациентам с рецидивирующим кератитом в период ремиссии проводились исследование слезы и/или ИФА на Ig М и G к ВПГ 1 и 2, ЦМВ, ВЭБ. Инстилляций циклоsporина А не назначались при наличии клинических признаков инфекционного кератоконъюнктивита любой этиологии. Средний возраст пациентов группы В – 51,8 [12,0; 73,0] года.

В группу С включены 10 пациентов (муж. – 6; жен. – 4) с БСГ 2–3-й ст., которым были проведены хирургические вмешательства: 1 пациент (2 глаза) – сквозная пересадка роговицы по поводу спонтанной перфорации роговицы с БСГ 3-й ст. тяжести на правом глазу и пластики птеригиума на левом глазу; 3 пациента (6 глаз) – удаление

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика пациентов, динамика индекса OSDI, время разрыва слезной пленки (ВРСП) в группах пациентов

Table 1
Clinical and demographic characteristics of the patients, dynamics of the OSDI index, dynamics of TBUT in the patient groups

Характеристика пациентов	Группа А, n=14	Группа В, n=20	Группа С, n=10
Возраст, лет	62,2 [41,0; 77,0]	51,8 [12,0; 73,0]	62,3 [33,0; 84,0]
Мужчины	2	9	6
Женщины	12	11	4
Индекс OSDI, балл	61,65 [57,5; 73,43]	60,1 [56,75; 65,35]	67,0 [62,5; 69,75]
ВРСП, сек.	5 [4; 6,5]	7 [6; 9]	2,5 [2; 3]

катаракты на фоне БСГ 3-й ст. тяжести и травмы глазной поверхности на 3 глазах; 3 пациента (6 глаз) – хирургическое лечение глаукомы на фоне БСГ 3-й ст. тяжести и медикаментозной инстилляционной антиглаукомной терапии; 2 пациента (2 глаза) – пластика рецидивирующего птеригиума; 1 пациент (2 глаза) – послойная кератопластика по поводу периферического язвенного кератита с угрозой перфорации. Средний возраст пациентов группы С – 62,3 [33,0; 84,0] года.

Исследования проводились в городском офтальмологическом консультативно-диагностическом центре на базе УЗ «3-я городская клиническая больница имени Е.В. Клумова», г. Минск. Пациенты также обследовались у врача ревматолога с целью выявления аутоиммунных заболеваний. В группе А аутоиммунная патология выявлена у 12 пациентов из 14 (86%); в группе В – у 6 пациентов из 20 (30%); в группе С – у 8 пациентов из 10 (80%).

Критериями включения в исследование являлись: наличие у пациента клинических проявлений болезни сухого глаза средней и тяжелой степени и отсутствие эффекта от проводимого лечения; возраст старше 18 лет; отсутствие симптомов инфекционного воспаления; обязательное применение увлажняющих средств; согласие на применение в комплексном лечении 0,1% катионной эмульсии циклоспорино А не менее 3 месяцев; контрольные осмотры проводились ежемесячно в течение периода исследования (6 месяцев).

Циклоспорин А 0,1% назначали в инстилляциях 1 раз в сутки в вечернее время. Пациента информировали о возможном кратковременном жжении в глазу после инстилляций. Для его предупреждения рекомендовали за 15 мин. до циклоспорино А 0,1% закапать закапывать в глаз слезозаменители.

Схема местного лечения на протяжении всего исследования включала: слезозаместительные препараты без консервантов (катионная эмульсия, гиалуроновая кислота 0,15%), кратность варьировала от 4 до 5 раз в день соответственно степени тяжести симптомов сухого глаза; 0,1% катионную эмульсию циклоспорино А, симптоматическое лечение по показаниям. В течение первых 2 недель терапии с противовоспалительной целью назначали раствор дексаметазона 0,1% с постепенным снижением кратности инстилляций от 2 до 1 раза в сутки или раствор кромоглициевой кислоты 4% 2 раза в сутки.

Диагноз БСГ устанавливался на основании: опросника OSDI (Ocular surface disease index), рекомендованного к использованию международным комитетом экспертов в области лечения патологии глазной поверхности и болезни сухого глаза (Tear Film and Ocular Surface Society, International Dry Eye Workshop 2017 г.) и состоящего из 12 вопросов, позитивный результат – ≥ 13 баллов [16]; биомикроскопического исследования глазной поверхности; пробы Норна для оценки стабильности слезной пленки; степени гиперемии конъюнктивы; окрашивания витальными красителями (флюоресцеин, лиссаминовый зеленый) с целью выявления эпителиальных дефектов глазной поверхности. Выраженность эпителиальных дефектов роговицы оценивали по шкале Oxford; выраженность окраски конъюнктивы – в баллах, максимально 12 баллов [3].

Статистическую обработку проводили пакетом прикладных программ версии Statistica 10.0. Для оценки полученных данных использовали непараметрические методы. В исследуемых группах определяли медиану и интерквартильный размах [25%; 75%] полученных показателей. Достоверность различий для внутригрупповых

показателей вычислялась с использованием рангового дисперсионного анализа для сравнения нескольких зависимых переменных: критерий Фишера (F) и критерий Стьюдента. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Если значение p было меньше 0,001, то p указывали в формате $p < 0,001$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным результатов обследования и анкетирования установлено, что во всех трех группах пациенты имели выраженные субъективные проявления БСГ: группа А (БСГ на фоне системного аутоиммунного заболевания: ревматизм, васкулит, болезнь Шегрена, тиреоидит, подагра и др.), группа В (БСГ после перенесенного кератита, конъюнктивита, блефарита), группа С (БСГ после травм и хирургических операций на переднем отрезке глаза). Индекс OSDI в начале лечения БСГ 2–3-й степени тяжести 0,1% катионной эмульсией циклоспорина А был высоким во всех группах пациентов (табл. 2). В процессе лечения жалобы пациентов на боль и покраснение глаз постепенно уменьшались.

В группе А стартовое значение OSDI было достаточно высоким и составило 61,65 [57,5; 73,43], через 3 мес. лечения уменьшилось незначительно и составило 57,25 [53,85; 68,73], различие статистически недостоверно; через 6 мес. индекс OSDI заметно уменьшился и составил 41,45 [39,28; 44,25], различие статистически достоверно по сравнению с величиной OSDI в 3 мес. Результаты дисперсионного анализа, критерий Фишера: $F=134,7$; критерий Стьюдента $p < 0,001$ (табл. 2).

В группе В (пациенты с БСГ 2–3-й ст. тяжести, после перенесенного кератита, блефароconjunctivита) наблюдалось самое быстрое улучшение субъективной симптоматики. Стартовый OSDI составил 60,1 [56,75; 65,35]; через 3 мес. индекс OSDI 48,95

Таблица 2
Изменения показателей индекса OSDI в группе А
Table 2
Changes in OSDI index in group A

Период наблюдения	Индекс OSDI, Ме [25%–75%]
До начала лечения	61,65 [57,5–73,43]
Через 3 месяца	57,25 [53,85–68,73]
Через 6 месяцев	41,45 [39,28–44,25]
Результаты дисперсионного анализа, критерий Фишера Критерий Стьюдента	$F=134,7$ $p < 0,001$

Таблица 3
Изменения показателей индекса OSDI в группе В
Table 3
Changes in OSDI index in group B

Период наблюдения	Индекс OSDI, Ме [25%–75%]
До начала лечения	60,1 [56,75–65,35]
Через 3 месяца	48,95 [45–52,6]
Через 6 месяцев	30,45 [28,35–34,25]
Результаты дисперсионного анализа, критерий Фишера Критерий Стьюдента	$F=114,9$ $p < 0,001$

Таблица 4
Изменения показателей индекса OSDI в группе С
Table 4
Changes in OSDI index in the course of therapy in group C

Период наблюдения	Индекс OSDI, Ме [25%; 75%]
До начала лечения	67 [62,5; 69,75]
Через 3 месяца	62,5 [59; 66,25]
Через 6 месяцев	44,5 [42,25; 48,25]
Результаты дисперсионного анализа, критерий Фишера Критерий Стьюдента	F=115,18 p<0,001

[45; 52,6]; через 6 мес. индекс OSDI составил 30,45 [28,35; 34,25], различия статистически достоверны по сравнению с величиной OSDI до начала лечения и через 3 месяца лечения. Результаты дисперсионного анализа, критерий Фишера: F=114,9; критерий Стьюдента p<0,001 (табл. 3).

В группе С стартовое значение OSDI было самым высоким – 67,0 [62,5; 69,75]; через 3 мес. индекс OSDI составил 62,5 [59; 66,25]; через 6 мес. наблюдалось достоверное снижение индекса OSDI до 44,5 [42,25; 48,25]*, различие статистически достоверно по сравнению со стартовым уровнем и величиной OSDI в 3 мес. Результаты дисперсионного анализа, критерий Фишера: F=115,18; критерий Стьюдента p<0,001 (табл. 4).

Пациенты хорошо переносили длительные инстилляции (до 6 месяцев) глазных капель 0,1% катионной эмульсии циклоспорино А.

В группе В (пациенты с БСГ 2–3-й ст. тяжести, после перенесенного кератита, блефароконъюнктивита) наблюдалось самое быстрое улучшение субъективной симптоматики. Итоговый индекс OSDI к шестому месяцу лечения уменьшился в 2 раза с 60,1 [56,75; 65,35] до 30,45 [28,35; 34,25] (рис. 1).

В начале лечения циклоспорином А 0,1% пациенты отмечали незначительное чувство жжения и покраснение глаз, которые постепенно прекращались в процессе

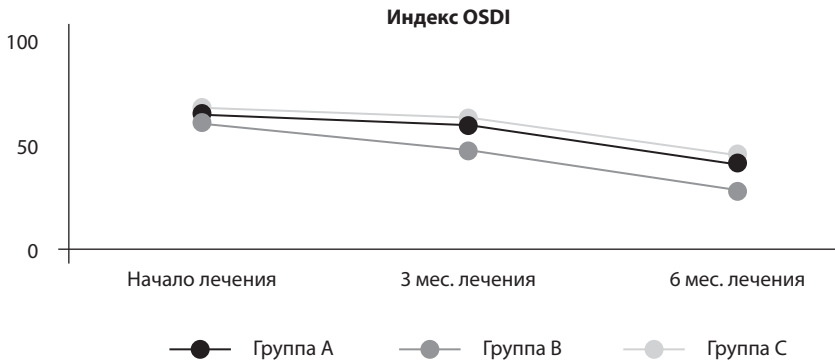


Рис. 1. Динамика индекса OSDI в группах пациентов при инстиляции циклоспорино А 0,1%
Fig. 1. Dynamics of OSDI index in groups of patients during instillation of Cyclosporine А 0.1%



лечения. Трое пациентов продолжили инстилляцию циклоsporина А 0,1% после завершения шестимесячного исследования эффективности препарата и применяют его больше года, т. к. опасаются рецидива кератоконъюнктивита, склерита. Один пациент продолжил инстилляцию циклоsporина А 0,1% в течение 2 лет (после третьей сквозной пересадки роговицы на глазу с аниридией, артифакцией, оперированной вторичной глаукомой). Инстилляцию циклоsporина А 0,1% назначались с противовоспалительной целью, выполнял назначения ежедневно, побочных явлений не наблюдалось.

Исключительно важным диагностическим признаком БСГ и контроля эффективности проводимого лечения является определение стабильности слезной пленки. С этой целью проводили пробу Норна с использованием флюоресцеина для установления времени разрыва. При анализе за показатель нормы принималась длительность ВРСП 10 с. Если продолжительность была меньше 10 секунд, слезная пленка считалась нестабильной; диагностическим критерием БСГ была ВРСП менее 5 секунд.

Разрыв прекорнеальной слезной пленки может располагаться в любой зоне поверхности роговицы, однако его наиболее частой локализацией является ниже-наружный квадрант роговицы. Это связано с наименьшей толщиной слезной пленки в данной области.

В процессе лечения положительная динамика пробы Норна наблюдалась во всех трех группах пациентов с БСГ 2–3-й степени тяжести, леченных глазными каплями циклоsporина А 0,1%.

В группе А динамика ВРСП была умеренно положительной: ВРСП до начала лечения (А) составило 5 [4; 6,5] сек.; после трех месяцев лечения (В) – 6,5 [4,5; 8] сек.; после шести месяцев лечения (С) – 7,5 [5,5; 9] сек. (рис. 2).

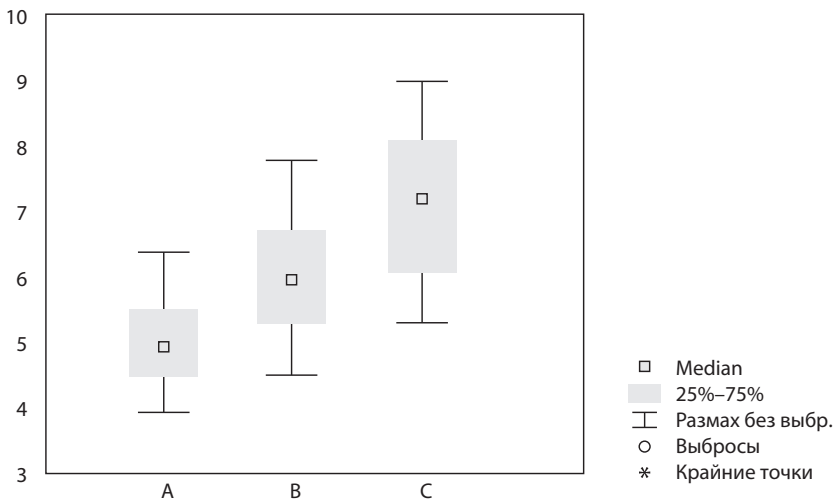


Рис. 2. Динамика пробы Норна у пациентов группы А: ВРСП до начала лечения (А); после трех месяцев лечения (В); после шести месяцев лечения (С)

Fig. 2. Dynamics of the Norn's test in group A patients: TBUT before treatment (A); after three months of treatment (B); after six months of treatment (C)

В начале лечения пациентов с БСГ 2–3-й степени тяжести глазными каплями циклоспорином А 0,1% самые высокие показатели ВРСП наблюдались в группе В (кератиты): до начала лечения 7 [6; 9] сек. (А); после трех месяцев лечения 8,5 [7; 9,5] сек. (В); после шести месяцев лечения 9,5 [8; 10,5] сек. (С). Время разрыва слезной пленки у пациентов группы В через 6 месяцев лечения нормализовалось (рис. 3).

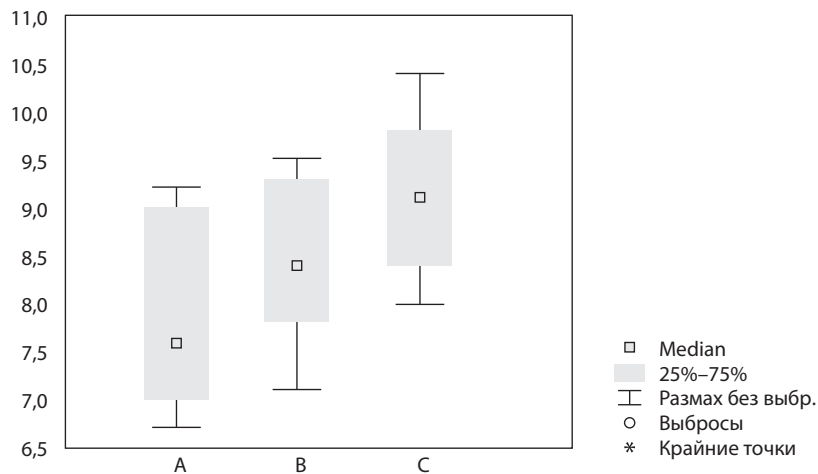


Рис. 3. Динамика пробы Норна у пациентов группы В. ВРСП: А – до начала лечения; В – после трех месяцев лечения; С – после шести месяцев лечения
Fig. 3. Dynamics of the Norn's test in group B patients. TBUT: А – before treatment; В – after three months of treatment; С – after six months of treatment

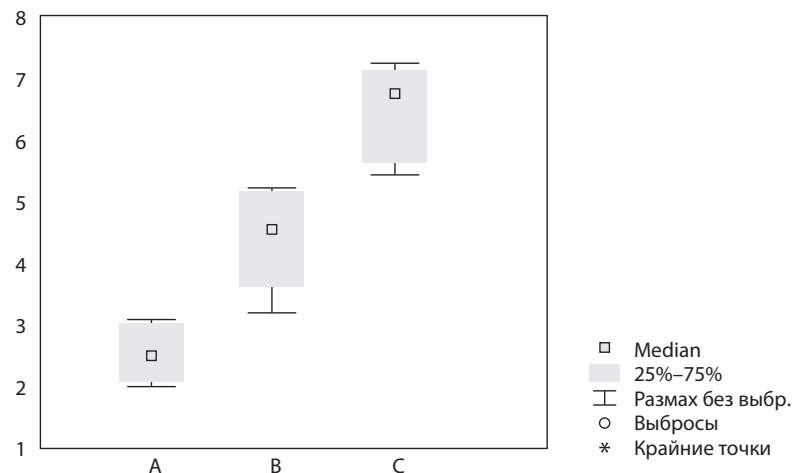


Рис. 4. Динамика пробы Норна у пациентов группы С. ВРСП: А – до начала лечения 2,5 [2; 3] сек.; В – после трех месяцев лечения 4,5 [3; 5] сек.; С – после шести месяцев лечения 6,5 [5,5; 7] сек.
Fig. 3. Dynamics of the Norn's test in group C patients. TBUT: А – before treatment; В – after three months of treatment; С – after six months of treatment

Самые низкие показатели пробы Норна до начала лечения циклоспорином А 0,1% наблюдались в группе С (БСГ 2–3-й степени тяжести после травм, операций на глазной поверхности). Тем не менее, отмечалась положительная динамика лечения болезни глазной поверхности CsA 0,1% у пациентов группы С; получено достоверное улучшение ВРСП (рис. 4).

С учетом динамики ВРСП, пациенты группы А, группы С и наличием в анамнезе системной аутоиммунной патологии, требуют длительного (не менее 6 месяцев) лечения глазными каплями 0,1% Циклоспорина.

С целью выявления эпителиальных дефектов глазной поверхности проводили окрашивание витальными красителями: флюоресцеином и лиссаминовым зеленым. Флюоресцеин проникает в поврежденные клетки, не обладает токсичностью, тем не менее необходимо помнить об аффинности красителя к таким патогенам, как Pseudomonas.

Наибольшее количество эрозий роговицы, окрашиваемых флюоресцеином, было в группах В и С (Табл. 5). Эпителизация эрозий роговицы на фоне проводимого лечения активно происходила во всех группах, но особенно заметно в группе В. К 6-му месяцу лечения во всех трех группах наблюдался положительный терапевтический результат.

Проявления синдрома «сухого глаза» на ранних стадиях развития часто обнаруживаются при использовании лиссаминового зеленого и не всегда при окрашивании флюоресцеином. Применение лиссаминового зеленого рекомендуется при динамическом наблюдении за пациентами с синдромом «сухого глаза». Значимым диагностическим признаком синдрома «сухого глаза» является симптом интерпальпебрального окрашивания бульбарной конъюнктивы лиссаминовым зеленым, особенно темпоральной области.

В табл. 6 представлена динамика степени выраженности эпителиальных дефектов конъюнктивы глазного яблока в трех группах пациентов в процессе лечения БСГ 2–3-й степени тяжести 0,1% катионной эмульсией циклоспорина А.

Самая быстрая эпителизация дефектов конъюнктивы наблюдалась в группе В и в группе А. Более медленное заживление дефектов конъюнктивы глазного яблока на уровне открытой глазной щели наблюдалась в группе С (БСГ после травм и хирургических операций на переднем отрезке глаза), что требовало продолжения лечения циклоспорином А. К 6-му месяцу лечения во всех группах наблюдалась полная эпителизация эрозий конъюнктивы глазного яблока (табл. 6).

Таблица 5
Степень выраженности эпителиальных дефектов роговицы (окрашивание флюоресцеином), Me [25%–75%], баллы
Table 5
Severity of epithelial defects of the cornea (fluorescein staining), Me [25%–75%], scores

Период наблюдения	Группа		
	А	В	С
Исходное состояние	4 [4; 7]	5 [3; 8]	5 [4; 8]
3 мес. лечения	2 [1; 5]*	1 [1; 3]*	3 [2; 5]*
6 мес. лечения	0 [0; 2]*	0 [0; 1]*	0 [0; 3]*

Примечание: * различия достоверны по сравнению с исходными данными, $p < 0,05$.

Таблица 6
Степень выраженности эпителиальных дефектов конъюнктивы (окрашивание лиссаминовым зеленым), Me [25%–75%], баллы
Table 6
Degree of severity of epithelial defects of conjunctiva (lissamine green staining), Me [25%–75%], scores

Период исследования	Группа		
	А	В	С
Исходное состояние	5 [3; 6]	4 [3; 5]	6 [4; 6]
3 мес. лечения	3 [2; 4]*	2 [1; 3]*	4 [2; 5]
6 мес. лечения	1 [0; 2]*	0 [0; 1]*	2 [0; 2]*

Примечание: * различия достоверны по сравнению с исходными данными, $p < 0,05$.

Наиболее частой жалобой пациентов, при отсутствии побочных эффектов, было чувство жжения после инстилляций CsA 0,1% , которое быстро купировалось в процессе лечения.

Клинический пример. Пациентка П. (74 года). Диагноз: БСГ 3 ст. OD, 2 ст. OS. Периферический язвенный кератит, незрелая катаракта ОД. Начальная катаракта, возрастная макулярная дистрофия OS. Сопутствующий д-з: системная красная волчанка.

Периферический язвенный кератит на единственно зрячем правом глазу лечили амбулаторно в течение 1-го месяца без положительной динамики; во втором глазу у пациентки было низкое центральное зрение из-за агрессивного течения возрастной макулярной дегенерации. Назначен CsA 0,1% 1 раз вечером, частые инстилляции слезозаменителей (гиалуроновая кислота 0,15%), внутрь доксициклин по 100 мг ежедневно. Предположили наличие аутоиммунного заболевания, рекомендовали обследоваться у врача-терапевта. При контрольном осмотре через 2 недели уменьшились боль, гиперемия, слезотечение на правом глазу. Пациентка сообщила, что болеет системной красной волчанкой, наблюдается у врача-терапевта по месту жительства, однако длительное время не проводила профилактическое лечение. Совместное лечение у врача-офтальмолога и врача-терапевта способствовало быстрому выздоровлению, через месяц изъязвление роговицы полностью заэпителизировалось, пациентка продолжила инстилляции циклоспорино А 0,1% в течение 6 месяцев.

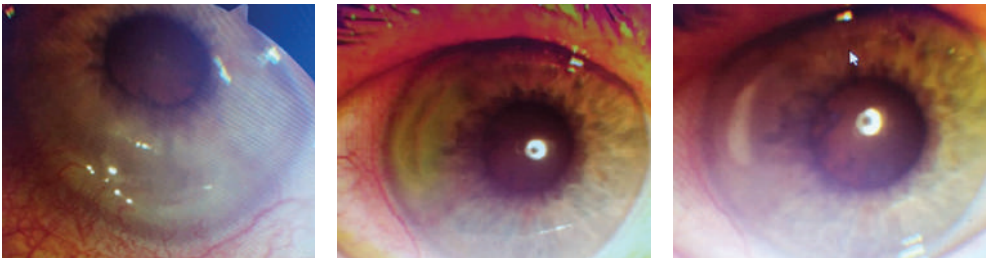


Рис. 5. Периферический язвенный кератит. Пациентка П. (74 года)
Fig. 5. Peripheral ulcerative keratitis. Patient P. (74 years old)



■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку заболеваемость и распространенность БСГ, поражающая пациентов молодого и старшего возраста, растет, поиск альтернативных методов лечения постоянно продолжается. Купирование воспалительного процесса в тканях глазной поверхности является важным звеном медикаментозной терапии синдрома сухого глаза.

Из-за возможности серьезных осложнений при длительной терапии инстилляциями глюкокортикостероидов все большее внимание уделяют циклоспорину. CsA 0,1% предотвращает выработку Т-клетками воспалительных цитокинов, оказывая выраженное противовоспалительное действие, при этом не вызывает общего цитотоксического эффекта. Циклоспорин А 0,1% стал единственным препаратом в форме глазных капель, одобренным ЕМА для лечения тяжелого кератита у взрослых пациентов с болезнью сухого глаза, состояние которых не улучшается, несмотря на лечение слезозаменителями.

Проведенные нами исследования при амбулаторном лечении 44 пациентов (88 глаз) с БСГ 2–3-й степени тяжести, получавших инстилляцию глазных капель CsA 0,1% 1 раз в день в течение 6 месяцев, подтвердили их положительный терапевтический эффект:

1. Наблюдалось достоверное снижение индекса OSDI с 67,0 в острый период заболевания до 30,5 через 6 месяцев лечения во всех группах пациентов.
2. Наиболее быстрый регресс симптоматики отмечался в группе В, т.к. с первых дней заболевания применялась целенаправленная противовоспалительная терапия; глазные лекарственные средства, способствующие регенерации глазной поверхности.
3. Восстановление глазной поверхности, увеличение времени разрыва слезной пленки особенно активно наблюдалось у пациентов группы С, несмотря на самые низкие показатели ВРСР на старте: с 2,5 [2–3] сек. в начале исследования до 6,5 [5,5–7] сек. через 6 месяцев лечения.
4. Пациенты с клиническими проявлениями БСГ 2–3 ст. тяжести, наличием периферического язвенного кератита, склерита требуют длительного (не менее 6 месяцев) лечения глазными каплями CsA 0,1%, назначения системной противовоспалительной терапии, наблюдения врача ревматолога.

Инстилляции (CsA 0,1%) противопоказаны пациентам с острыми гнойными инфекционными заболеваниями глазной поверхности.

Основываясь на результатах исследований офтальмологов, занимающихся вопросами диагностики и лечения БСГ, и собственном опыте, рекомендуем начинать лечение неинфекционных хронических воспалительных заболеваний глазной поверхности с короткого курса местных стероидных препаратов (дексаметазон 2 раза в день, 10–14 дней); затем переходить на глазные капли 0,1% катионная эмульсия циклоспорина А – 1 раз в день, вечером на протяжении от 3 до 6 месяцев при БСГ 2–3-й степени тяжести; постоянные инстилляции слезозаменителей, желательно без консервантов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chao W., Belmonte C., Benitez Del Castillo J.M., et al. Report of the Inaugural Meeting of the TFOS i(2) = initiating innovation Series: Targeting the Unmet Need for Dry Eye Treatment. *Ocul Surf.* 2016;14:264–316.
2. Stapleton F., Alves M., Bunya V.Y., et al. TFOS DEWS II epidemiology report. *Ocul Surf.* 2017;15:334–65.
3. Brzhetskii V., Egorova G., Egorov E. *Dry eye syndrome and ocular surface diseases: clinic, diagnosis, treatment.* Moscow: GEOTAR-Media. 2016. (in Russian)
4. Jones L., Downie L.E., Korb D., et al. TFOS DEWS II management and therapy report. *Ocul Surf.* 2017;15:575–628.
5. Baudouin C., Irkeç M., Messmer E.M., et al. ODISSEY European Consensus Group Members. Clinical impact of inflammation in dry eye disease: proceedings of the ODISSEY group meeting. *ODISSEY Acta Ophthalmol.* 2017;96:111–9.
6. Leonardi A., Messmer E.M., Labetoulle M., Amrane M., Garrique J.S., Ismail D., Sainz-de-la-Maza M., Figueiredo F.C., Baudouin C. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in dry eye disease: a pooled analysis of two double-masked, randomised, vehicle-controlled phase III clinical studies. *Br J Ophthalmol.* 2019;103:125–131. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311801. Epub 2018 Mar 15.
7. Prabhu S.S., Shtein R.M., Michelotti M.M., Cooney T.M. (2016) Cyclosporine A 0.05% in the treatment of recurrent anterior uveitis. *New in ophthalmology*, No. 3. p. 14–15. Abstract. OAI-PMH ID: oai:eyeexpress.ru:article21701.
8. de Oliveira R.C., Wilson S.E. Practical guidance for the use of cyclosporine ophthalmic solutions in the management of dry eye disease. *Clin. Ophthalmol.* 2019 Jul 1; 13:1115–1122. PMID: 31308620. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S184412>
9. Deshmukh R., Ting D.S.L., Elshah A., Mohammed I., Said D.G., Dua H.S. Real-world experience of using cyclosporin-A 0.1% (Ikervis) in the management of ocular surface inflammatory diseases. *Br J Ophthalmol*; 2021; 0: 1–6. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-317907.)
10. Bron A.J., de Paiva C.S., Chauhan S.K., et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf.* 2017;15:438–510.
11. Heusler K., Pletscher A. The controversial early history of cyclosporin. *Swiss Med Wkly.* July 2001. 131(21–22): 299–302. doi: 10.4414/smv.2001.09702
12. Baudouin C., Irkeç M., Messmer E.M., et al. ODISSEY European Consensus Group Members. Clinical impact of inflammation in dry eye disease: proceedings of the ODISSEY group meeting. *ODISSEY Acta Ophthalmol* 2017; 96:111–9.
13. de Oliveira RC, Wilson SE. Practical guidance for the use of cyclosporine ophthalmic solutions in the management of dry eye disease. *Clin Ophthalmol.* 2019; 13: 1115–1122. PMID: 31308620. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S184412>
14. Nice guidance. Cyclosporin for treating dry eye disease that has not improved despite treatment with artificial tears. *Technology appraisal guidance* [TA369], 2015. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta369/chapter/2-The-technology> [Accessed 16 Dec 2015].
15. Labetoulle M., Leonardi A., Amrane M., et al. Persistence of efficacy of 0.1% cyclosporin A cationic emulsion in subjects with severe keratitis due to dry eye disease: a nonrandomized, open-label extension of the SANSIKA study. *Clin Ther.* 2018;40 (11):1894–1906. doi:10.1016/j.clinthera.2018.09.012.
16. Wolffsohn J.S., Arita R., Djalilian A., Dogru M., Dumbleton K., Gupta P.K., Karpecki P., Lazreg S., Pult H., Sullivan B.D., Tomlinson A., Tong L., Villani E., Yoon K.C., Jones L., Craig J.P. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf.* 2017 Jul;15(3):539–574. Doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.001. Epub 2017 Jul 20. PMID:28736342]. Questionnaire OSDI.