



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.2.022>



Ситник Г.В.¹ ✉, Ткачик А.В.²

¹ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

² 6-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Результаты местного применения 0,1% катионной эмульсии циклоспорина А у пациентов с хроническим воспалением глазной поверхности при ревматических заболеваниях

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Ситник Г.В.; сбор материала, обработка, написание текста – Ситник Г.В., Ткачик А.В.; редактирование – Ситник Г.В.

Подана: 03.05.2024

Принята: 15.05.2024

Контакты: sitnik_halina@mail.ru

Резюме

Цель. Проанализировать результаты лечения пациентов с хроническим воспалением глазной поверхности и болезнью сухого глаза (БСГ) при ревматических заболеваниях.

Материалы и методы. В исследование были включены 46 пациентов с выраженными проявлениями БСГ на фоне ревматических заболеваний. Средний возраст пациентов варьировал от 18 до 77 лет. Среди них было 33 женщины и 13 мужчин, стаж болезни варьировал от 2 до 22 лет. Ревматоидным артритом страдали 30 пациентов, ювенильным ревматоидным артритом – 6, болезнью Шегрена – 8, системной красной волчанкой – 2. 1-ю группу составили 22 пациента – 44 глаза (15 женщин, 7 мужчин), которые получали местную слезозаместительную терапию, репаранты, периодические короткие курсы глюкокортикостероидных препаратов (ГКС). Во 2-ю группу вошли 24 пациента – 48 глаз (18 женщин, 6 мужчин), в местном лечении которых дополнительно использовали катионную эмульсию циклоспорина А 0,1%. Минимальная продолжительность курса составила 3 месяца, максимальная – 1 год. Период наблюдения варьировал в группах от 8 месяцев до 5 лет.

Результаты. Индекс OSDI на старте исследования соответствовал тяжелым проявлениям БСГ: в 1-й группе – 75,5 (54–84), во 2-й – 73,2 (51–78,5). Результаты окрашивания роговицы и конъюнктивы витальными красителями выявили выраженные эпителиальные дефекты глазной поверхности: в 1-й группе в 77,3%, во 2-й группе – в 75% случаев. На фоне местного лечения с использованием 0,1% циклоспорина А через 3 месяца выраженность гиперемии конъюнктивы значительно уменьшилась во 2-й группе – легкая гиперемия выявлена в 54,2% случаев (26 глаз), тогда как в 1-й группе было только 34,1% (15 глаз) ($p < 0,05$). Наблюдалось значимое снижение выраженности окрашивания конъюнктивы в 68,8%, а также достоверное улучшение времени разрыва слезной пленки (ВРСП) во 2-й группе по сравнению с исходным в 58,3% случаев – 6 (4–8) сек., тогда как в 1-й группе улучшения ВРСП наблюдались лишь в 22% случаев.

Выводы. Минимальная продолжительность местного использования 0,1% циклоспорина А у пациентов с хроническим воспалением глазной поверхности на фоне ревматических заболеваний составляет 6 месяцев. Однако при выраженном улучшении состояния глаза и качества жизни целесообразно продолженное применение данного лекарственного средства.

Ключевые слова: болезнь сухого глаза, циклоспорин, кератит, ревматоидный артрит, ревматические заболевания

Sitnik H.¹ ✉, Tkachik A.²

¹ Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² 6th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Results of Topical Use of Cyclosporine A Cationic Emulsion 0.1% in Patients with Chronic Inflammation of the Ocular Surface and Rheumatic Diseases

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design – Sitnik H.; material collection, processing, writing text – Sitnik H., Tkachik A.; editing – Sitnik H.

Submitted: 03.05.2024

Accepted: 15.05.2024

Contacts: sitnik_halina@mail.ru

Abstract

Purpose. To analyze the results of treatment of ocular surface chronic inflammation in patients with dry eye disease (DED) and rheumatic diseases.

Materials and methods. The study included 46 patients with severe manifestations of DED associated with rheumatic diseases. The age of patients ranged from 18 to 77 y.o. There were 33 women and 13 men. 30 patients suffered from rheumatoid arthritis, 6 – juvenile rheumatoid arthritis, Sjögren's disease – 8, SLE – 2. Group 1 consisted of 22 patients – 44 eyes (15 women, 7 men), who received artificial tear, lubricants, short courses of glucocorticosteroids. Group 2 included 24 patients – 48 eyes (18 women, 6 men). 0.1% cationic emulsion of cyclosporine A was additionally used in 2nd group. The course length varied from 3 months to 1 year. The follow-up period was from 8 months to 5 years.

Results. The OSDI index at the start of the study corresponded to severe manifestations of DED: in group 1 – 75.5 (54–84), in group 2 – 73.2 (51–78.5). The results of staining the cornea and conjunctiva with vital dyes revealed pronounced epithelial defects of the ocular surface: in the 1st group in 77.3%, in the 2nd group – in 75% of cases. With local treatment using 0.1% cyclosporine after 3 months, the severity of conjunctival hyperemia decreased significantly in group 2 – mild hyperemia was detected in 54.2% of cases (26 eyes), while in group 1 there were only 34.1% (15 eyes) ($p < 0.05$). There was a significant decrease in the severity of staining of the conjunctiva in 68.8%, as well as a significant improvement in tear breakup time in the 2nd group compared to



the baseline in 58.3% – 6 (4–8) seconds, while in the 1st group improvements in tear breakup time were observed in only 22% of cases.

Conclusions. The results of our study showed that minimal period of topical use of 0.1% cyclosporine A in patients with chronic inflammation of ocular surface and rheumatic diseases is 6 months. However, when considerable improvement in symptoms and quality of life is achieved, the long-time use of cyclosporine A 0.1% is strongly recommended.

Keywords: dry eye disease, cyclosporine, keratitis, rheumatic diseases, rheumatoid arthritis

■ ВВЕДЕНИЕ

Существует более 200 различных ревматических заболеваний и заболеваний опорно-двигательного аппарата, которые влияют на здоровье, повседневную деятельность и качество жизни 20–30% взрослого населения Европы [1–3].

Ревматоидный артрит (РА) – одно из наиболее распространенных системных аутоиммунных заболеваний, которое характеризуется развитием полиартрита, имеет неуклонно прогрессирующий характер течения, а также отличается внесуставными проявлениями, в том числе поражениями внутренних органов и глаз [1–8].

В 80% случаев болезнь начинается в возрасте 35–50 лет. Пациенты с РА на 30% чаще нуждаются в посторонней помощи, а через 10 лет от начала заболевания инвалидность имеют около 40% заболевших. Смертность среди лиц с РА на 54% выше, чем в среднем в популяции [1–7].

В мире насчитывается 14 млн больных РА. Женщины составляют 70% пациентов. Частота встречаемости РА варьирует от 0,5 до 1,1%. Частота выявления этого заболевания составляет 20–50 случаев на 100 000 в год. Отмечается рост заболеваемости, которая в 2017 г. превысила на 8,2% данные 1990 г. [1–7].

В Республике Беларусь в структуре общей заболеваемости болезни суставов делят с сердечно-сосудистой патологией 2–3-е место по частоте выхода на инвалидность и по временной нетрудоспособности. У пациентов, страдающих РА, риск развития инфаркта миокарда выше популяционного на 60%, инфекционных осложнений – на 25% [1, 6, 7, 9].

Европейский альянс ассоциаций ревматологов (EULAR) выполняет объединяющую роль между национальными организациями или обществами ревматологов и публикует актуальные рекомендации по оптимизации диагностики, лечения и улучшению качества жизни пациентов с ревматологическими заболеваниями. Обновленная, пятая, версия рекомендаций EULAR 2022 г. по лечению РА отражает прогресс в области ревматологии за последние десятилетия. Несмотря на непрерывный мониторинг, не подлежит сомнению необходимость регулярного анализа данных о новых препаратах, которые были одобрены для лечения РА или прошли успешные испытания фазы III клинических исследований, а также о новых проблемах, касающихся безопасности применения уже существующих антиревматических препаратов. Кроме того, требуется поиск более эффективных терапевтических стратегий для лечения как суставных, так и внесуставных проявлений ревматических болезней [4, 5, 10, 11].

Офтальмологические поражения наблюдаются в 28–67% случаев при ревматических заболеваниях, и значительный рост их частоты и тяжести поражений отмечается

с увеличением стажа болезни, а также при недостаточном или неправильном лечении. Одним из ключевых звеньев тяжелых офтальмологических проявлений является иммуноопосредствованное хроническое воспаление глазной поверхности и слезных желез, обусловленное системной патологией [4, 8, 11–15].

Болезнь сухого глаза (БСГ) при ревматоидном артрите является наиболее частым вариантом и встречается в 28–50% случаев. Возникновение кератита при БСГ является маркером тяжести процесса и всегда свидетельствует о необходимости коррекции местного лечения, а у значимой части пациентов также требуется пересмотр схемы базисного лечения [4, 11, 12].

У таких пациентов наблюдается персистирующая инфильтрация тканей глазной поверхности Т-лимфоцитами и увеличение уровня провоспалительных цитокинов в слезе, что объясняет молниеносную трансформацию кератита в язву роговицы с перфорацией в течение считанных часов или нескольких суток при отсутствии признаков микробной инфекции [16–21].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать результаты лечения пациентов с хроническим воспалением глазной поверхности и БСГ при ревматических заболеваниях.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 46 пациентов с выраженными проявлениями БСГ на фоне ревматических заболеваний. Средний возраст пациентов варьировал от 18 до 77 лет. Среди них было 33 женщины и 13 мужчин, стаж болезни с момента установления диагноза варьировал от 2 до 22 лет. Ревматоидным артритом страдали 30 пациентов, ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) – 6, болезнью Шегрена – 8, системной красной волчанкой (СКВ) – 2.

1-ю группу составили 22 пациента – 44 глаза (15 женщин, 7 мужчин), которые получали местную слезозаместительную терапию, репаранты, периодические короткие курсы глюкокортикостероидных препаратов (ГКС).

Во 2-ю группу вошли 24 пациента – 48 глаз (18 женщин, 6 мужчин), в местном лечении которых дополнительно использовали катионную эмульсию циклоспорина А 0,1%. Минимальная продолжительность курса составила 3 месяца, максимальная – 1 год. Период наблюдения варьировал в группах от 8 месяцев до 5 лет.

Пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование. Для оценки степени выраженности БСГ и интенсивности синдрома хронического воспаления глазной поверхности устанавливали степень гиперемии конъюнктивы; выполняли тест Ширмера, определяли время разрыва слезной пленки (ВРСП), проводили окрашивание витальными красителями роговицы и конъюнктивы. Для выявления эпителиальных дефектов роговицы и оценки их протяженности и интенсивности площадь роговицы условно делили на 5 зон: центральную и 4 периферические. В каждой зоне оценивали степень выраженности окрашивания в баллах: 0 – нет окрашивания, 1 – незначительное, 2 – умеренное, 3 – выраженное (шкала Oxford) [8, 17, 18].

В начале исследования, а также через 3 и 6 месяцев и в финальной точке наблюдения проводили анкетирование с использованием опросника OSDI (Ocular surface disease index), состоящего из 12 вопросов. Данный опросник является инструментом



диагностики и оценки степени тяжести проявлений БСГ по субъективным жалобам пациента.

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием статистических пакетов Statistica 10 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel 2016 MSO для Windows 10. При отсутствии нормального распределения признаков для обработки данных использовали методы непараметрической статистики. При сравнении количественных признаков применяли критерий Вилкоксона (Т), Манна – Уитни (U). Достоверность различия данных, характеризующих качественные признаки, определяли на основании величины критерия соответствия (χ^2). Результаты исследования считали достоверными, различия между показателями – значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95% ($p < 0,05$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Анкетирование с использованием опросника OSDI в группах пациентов в начале исследования показало, что стартовое значение индекса соответствовало тяжелым проявлениям болезни сухого глаза: в 1-й группе оно составило 75,5 (54–84), во 2-й группе – 73,2 (51–78,5) ($p > 0,05$). Симптомы глазного дискомфорта были одинаково выраженными в обеих группах.

На фоне изменения лечебного режима слезозаместительной терапии в пользу увеличения кратности инстилляций и замены препаратов на комбинацию увлажняющего средства без консервантов и гелевого препарата, улучшающего регенерацию эпителия глазной поверхности, а также после проведения местного курса дексаметазона с постепенным снижением кратности закапывания, продолжительность которого варьировала в зависимости от клинической картины и ответа на лечение (3 раза в сутки – 5–10 дней, 2 раза – 5–10 дней, 1 раз в сутки – 7–14 дней), в обеих группах наблюдалась положительная динамика в состоянии глазной поверхности.

Через 1 месяц лечения величина индекса OSDI достоверно снизилась на 11 единиц в 1-й группе и 10,8 единицы во 2-й группе по сравнению с исходными значениями. Пациенты отмечали улучшение состояния и снижение глазного дискомфорта. Однако в дальнейшем были выявлены различия в динамике индекса OSDI. Через 3 месяца лечения он снизился до 52 ($p < 0,05$) во 2-й группе на фоне местного использования циклоспорина А 0,1% и остался без достоверных изменений по сравнению с величиной через 1 месяц лечения в 1-й группе – 62, что соответствует выраженным проявлениям болезни сухого глаза.

Результаты теста Ширмера оставались без выраженной положительной динамики на протяжении всего периода наблюдения. Исходная величина составила 4,8 (2,5–7,5) мм в 1-й группе и 4,2 (2,3–8) мм во второй группе. Колебания результатов теста Ширмера были в пределах 2,3 мм в 1-й группе и 2,4 во 2-й группе, однако эти изменения не вносили существенного вклада в клиническую картину, наблюдался выраженный дефицит водной составляющей слезы, во всех случаях требовались частые инстилляции увлажняющих препаратов.

Наиболее демонстративные изменения мы наблюдали в состоянии эпителиального покрова глазной поверхности на фоне местного использования циклоспорина А 0,1% у пациентов 2-й группы. Исходные паттерны при окрашивании флюоресцеином роговицы представлены на рис. 1. При этом легкая степень кератопатии, соответствующая изображению на рис. 1А, выявлена на 8 глазах (18,2%) в 1-й группе

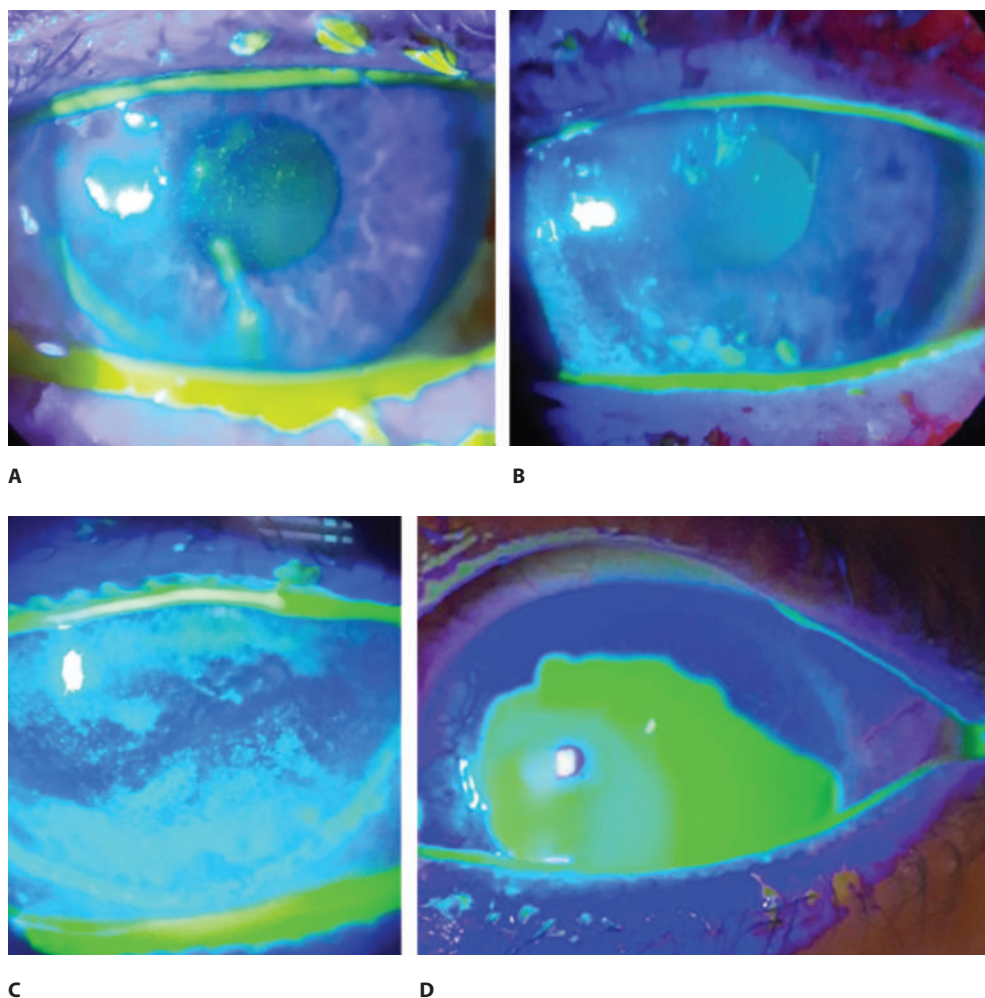


Рис. 1. Паттерны поражения роговицы при окрашивании витальным красителем флюоресцеином: А – небольшая по площади и интенсивности область окрашивания, показана стрелкой; В – умеренно выраженное окрашивание в оптической области и нижнем секторе роговицы; С – выраженное неоднородное окрашивание всей поверхности роговицы; D – 2/3 поверхности равномерно интенсивно окрашены – язва роговицы
Fig. 1. Patterns of corneal damage when stained with the vital dye fluorescein: A – small staining area in area and intensity, shown by an arrow; B – moderate staining in the optical area and lower sector of the cornea; C – pronounced heterogeneous staining of the entire surface of the cornea; D – 2/3 of the surface is uniformly intensely colored – corneal ulcer

и на 9 глазах (18,8%) во 2-й группе. Основная часть пациентов в обеих группах имели изменения роговицы, соответствующие представленным на рис. 1B и 1C: в 1-й группе таких глаз было 34 (77,3%), во 2-й группе – 36 (75%).

Изменения роговицы, аналогичные рис. 1D, представляли собой глубокий кератит / язву роговицы, для лечения которых потребовалось выполнение хирургического вмешательства: в 2 случаях (4,5%) в 1-й группе и в 3 случаях (6,25%) во 2-й группе.

Исходные результаты оценки выраженности гиперемии конъюнктивы
Initial results of assessing the severity of conjunctival hyperemia

Степень выраженности гиперемии конъюнктивы	1-я группа, n/%	2-я группа, n/%
Отсутствует	4/9,1%	4/8,3%
Легкая	8/18,2%	10/20,8%
Средняя	24/54,5%	25/52,1%
Выраженная	8/18,2%	9/18,8%

Были выполнены пластика аутоконъюнктивальным лоскутом и покрытие амниотической мембраной. После проведения операции пациенты получали соответствующее антибактериальное и противовоспалительное лечение.

Необходимо отметить, что местное применение циклоспорина А 0,1% у таких пациентов 2-й группы было начато только после излечения глубокого кератита / язвы роговицы и улучшения эпителизации роговицы, не ранее чем через 1 месяц после операции.

Гиперемия конъюнктивы и окрашивание лиссаминовым зеленым являются важными объективными критериями эффективности проводимого лечения. Кроме того, зачастую пациенты реагируют именно на улучшение эстетического вида глаз, субъективно оценивая положительно результаты терапии. В таблице представлены исходные результаты оценки выраженности гиперемии конъюнктивы в исследуемых группах. Средняя и выраженная степени гиперемии конъюнктивы выявлены: в 1-й группе – в 72,7% случаев, во 2-й группе – в 70,9%.

Безусловно, местное использование ГКС дает относительно быстрое снижение интенсивности гиперемии конъюнктивы за счет мощного противовоспалительного эффекта, что мы и наблюдали в группах через 2 недели после начала лечения. Однако в последующем у пациентов 1-й группы имело место постоянное рецидивирование этого симптома, из-за чего короткие курсы дексаметазона назначались от 3 раз в течение 6 месяцев до непрерывного длительного использования.

Через 3 месяца лечения выраженность гиперемии конъюнктивы значительно уменьшилась во 2-й группе – легкая гиперемия выявлена в 54,2% случаев (26 глаз), тогда как в 1-й группе таких пациентов было только 34,1% (15 глаз) ($p<0,05$).

Применение циклоспорина А 0,1% дало возможность избежать назначения дексаметазона в 83,3% случаев в течение 6 месяцев во 2-й группе пациентов. Тем не менее, в дальнейшем все же пришлось прибегать к коротким курсам местного дексаметазона 2–3 раза в год. На наш взгляд, такая волнообразная симптоматика у пациентов с ревматическими заболеваниями связана в первую очередь со степенью компенсации основной патологии, а также с изменением микроклимата в помещениях во время отопительного сезона. Однако в 1-й группе эти изменения были значительно более выраженными.

Исходная степень окрашивания конъюнктивы лиссаминовым зеленым (эпителиальные дефекты) соответствовала следующим значениям в баллах: в 1-й группе – 3,9 (2–6), во 2-й группе – 3,8 (2–6) (рис. 2А и 2В). Через 3 месяца наблюдалось значимое снижение выраженности окрашивания в 68,8% случаев во 2-й группе. Через 6 месяцев лечения показатели составили: в 1-й группе – 2,1 (0–5), во 2-й группе – 0,5 (0–4) (рис. 2С и 2D).

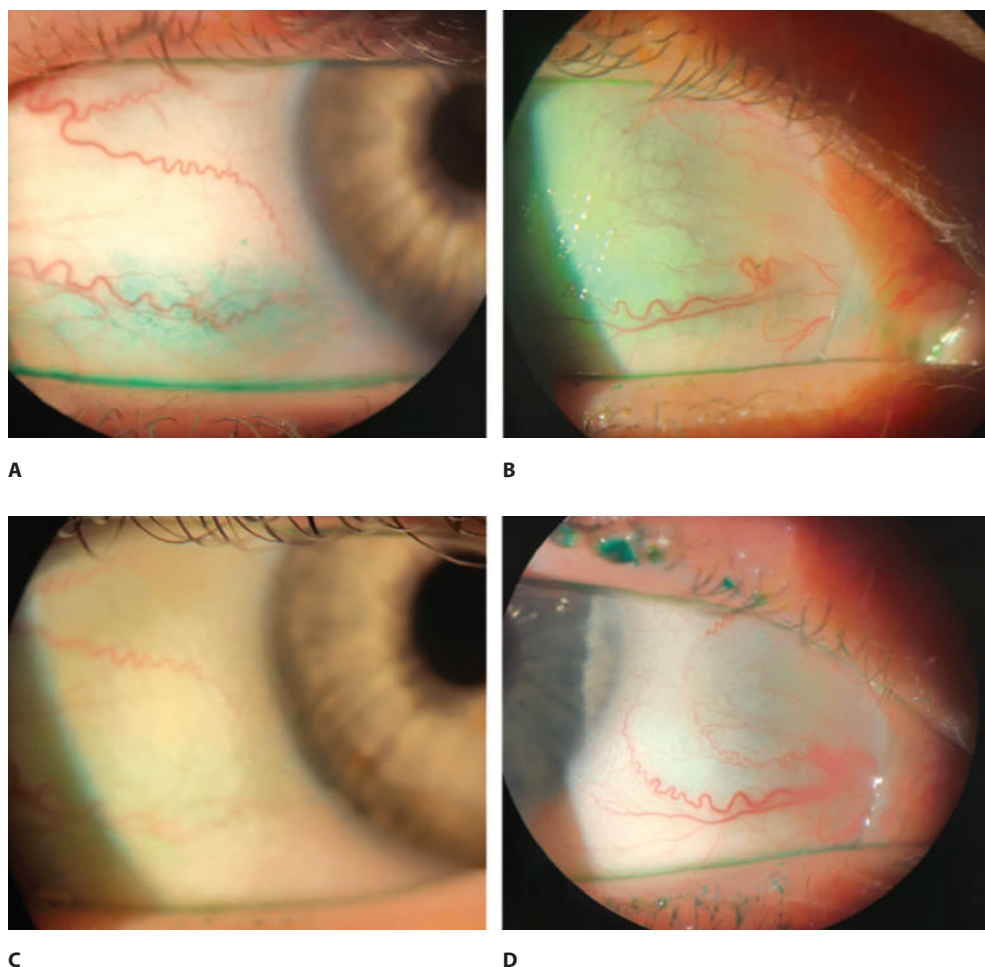


Рис. 2. Окрашивание конъюнктивы правого глаза у пациентки 2-й группы с болезнью Шегрена: А и В – состояние в начале исследования; С и D – состояние через 3 месяца местного применения циклоспорина А 0,1%

Fig. 2. Staining of the conjunctiva of the right eye in a patient of group 2 with Sjögren's disease: A and B – condition at the beginning of the study; C and D – condition after 3 months of topical use of cyclosporine A 0.1%

ВРСП – один из ключевых тестов, отражающих состояние слезной пленки, и для оценки динамики лечения он представляет наибольший интерес. Именно этот тест наряду с окрашиванием витальными красителями показал значимые изменения во 2-й группе пациентов. В начале исследования ВРСП в 1-й группе – 3,5 (1–7) сек., во 2-й группе – 3,2 (1–7).

Через 3 месяца у пациентов 2-й группы получено достоверное улучшение ВРСП по сравнению с исходным в 58,3% случаев – 6 (4–8) сек., тогда как в 1-й группе улучшения ВРСП наблюдались лишь в 22%. В дальнейшем значение ВРСП оставалось



стабильным во 2-й группе, что, безусловно, является положительным результатом, но и демонстрирует ограничения в восстановлении тканей глазной поверхности у таких пациентов: мы не наблюдали нормализации ВРСР у пациентов с исходно тяжелыми изменениями глаз на фоне ревматической патологии.

■ ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Развитие и прогрессирование любой из форм БСГ происходит под воздействием разнообразных внешних и внутренних факторов, которые отрицательно влияют на стабильность слезной пленки, вызывают гиперосмолярность слезы, а также приводят к активации осмотического или механического механизма стресса и апоптоза [17, 21, 22].

При наличии системной патологии, такой как ЮРА, РА, СКВ, болезнь Шегрена, в повреждении тканей глазной поверхности ведущую роль играет хроническое иммуноопосредованное воспаление, которое приводит к раннему необратимому повреждению бокаловидных клеток и рубцеванию конъюнктивы, развитию метаплазии эпителия, что сопровождается постоянными тяжелыми симптомами сухого глаза и снижением зрения за счет повреждения роговицы [8, 17, 21, 22].

На ранних стадиях, при легкой или умеренной БСГ, компенсаторные механизмы позволяют тканям глазной поверхности адаптироваться к хроническому воспалению, а на фоне адекватной слезозаместительной терапии пациенты чувствуют себя удовлетворительно. Однако с увеличением стажа заболевания и его активности, а также при недостаточном системном лечении переход в тяжелую форму БСГ и развитие кератита происходят быстро. Кроме того, по нашим наблюдениям, у пациентов отмечается значительное снижение местного противомикробного иммунитета, что сопровождается рецидивирующими конъюнктивитами и блефаритами, вызванными условно-патогенной микрофлорой.

Важно отметить, что возникновение кератита у пациента с БСГ на фоне системного ревматического заболевания отличается высоким риском молниеносного развития иммунной язвы и прогрессирования ее вплоть до перфорации роговицы в течение нескольких часов или суток. При этом пациенты зачастую не отмечают ухудшения общего самочувствия или усиления симптоматики по поводу основного заболевания, а основными жалобами могут быть резкое снижение зрения и «необычно обильное слезотечение».

Таким образом, при выборе местного лечения у пациентов с БСГ при ревматических заболеваниях необходимо держать в фокусе внимания все варианты воздействия на проявления хронического воспаления глазной поверхности. При появлении начальных симптомов вовлечения роговицы, возникновении кератита, ассоциированного с БСГ, показано проведение дифференциальной диагностики в сжатые сроки.

Мы придерживаемся следующего алгоритма в таких случаях. Прежде всего требуется исключить активность герпетической инфекции на основании оценки данных анамнеза, особенностей клинической картины и лабораторных методов исследования: выполнения ПЦР слезной жидкости и определения уровня антител класса М и G к ВПГ 1, ВПГ 2, ЦМВ. Показано провести также бактериологическое исследование отделяемого конъюнктивальной полости, убедиться в отсутствии носительства резистентных штаммов коагулазонегативных стафилококков и MRSA.

При получении отрицательных результатов обследований целесообразно максимально раннее включение в схему местного лечения катионной эмульсии циклоспорина А 0,1%. Оптимальным периодом для старта такого лечения является ситуация, когда пациента не удовлетворяют результаты слезозаместительной терапии, а назначение репарантов и короткого курса ГКС не дает стойкого результата и приводит к необходимости его повторения.

Циклоспорин А принадлежит к семейству ингибиторов кальциневрина. Его иммуносупрессивные свойства обуславливаются способностью на генетическом уровне ингибировать активацию Т-клеток, что непосредственно подавляет иммунновоспалительную реакцию в тканях глазной поверхности. Циклоспорин А применяется для лечения РА, тяжелых случаев псориаза, для предупреждения отторжения трансплантатов, а также при увеитах [20, 21, 24].

При использовании на глазной поверхности циклоспорин А приводит к снижению степени выраженности хронической воспалительной инфильтрации тканей, способствует снижению концентрации провоспалительных цитокинов, увеличению плотности бокаловидных клеток и снижению апоптоза эпителиальных клеток. Опосредованно циклоспорин способствует стимуляции чувствительных нервов в роговице и конъюнктиве, а также нормализации нервных сигналов, поступающих к слезным железам [20–24].

Результаты нашего исследования показали, что наиболее эффективными объективными тестами для оценки исходного состояния и последующего контроля за динамикой лечения являются ВРСП, окрашивание витальными красителями роговицы и конъюнктивы, а также анкетирование с использованием опросника OSDI, который представляет собой простой и удобный инструмент для оценки жалоб пациента. Именно эти исследования позволяют принять решение об оптимальной продолжительности курса местного использования циклоспорина А. Динамика изменений глазной поверхности при ревматических заболеваниях во многом зависит от общего состояния пациента и соблюдения им рекомендаций.

Минимальная продолжительность местного использования 0,1% катионной эмульсии циклоспорина А у пациентов с хроническим воспалением глазной поверхности на фоне ревматических заболеваний составляет 6 месяцев. Однако невозможно гарантировать последующий длительный клинический эффект в отношении глазных проявлений. Необходимо быть готовым (и врачу, и пациенту) к возможному волнообразному течению проявлений болезни, несмотря на адекватное лечение.

Оптимальным представляется раннее назначение местного слезозаместительного и противовоспалительного лечения, в том числе с применением циклоспорина А, до возникновения стойкого патологического круга и появления тяжелой симптоматики.

При выраженном улучшении состояния глазной поверхности и качества жизни при использовании циклоспорина А целесообразно продолженное, более 1 года, применение данного лекарственного средства. Безопасность такого лечения подтверждена исследованиями [21, 23, 24].

Ожидаемый результат такой тактики – улучшение качества жизни и сохранение качества зрения при условии потенциально пожизненного продолжения лечения, как местного, так и системного.



Ключевым моментом для достижения комплаентности и оптимального эффекта лечения является четкое понимание пациентом его целей – лечения ревматического заболевания и обусловленной им БСГ для снижения риска необратимых изменений и осложнений. Важным представляется также осознание пациентом того факта, что от слезозаместительных препаратов и репарантов не представляется возможным отказаться ни при каких условиях.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Alamanos Y., Drosos A.A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2005;4(3):130–6. doi: 10.1016/j.autrev.2004.09.002
2. Myasoedova E., Davis J.M. 3rd, Crowson C.S., Gabriel S.E. Epidemiology of rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis and mortality. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12(5):379–85. doi: 10.1007/s11926-010-0117-y
3. Otón T., Carmona L. The epidemiology of established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019;33(5):101477. doi: 10.1016/j.berh.2019.101477
4. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bergstra S.A. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):3–18. doi: 10.1136/ard-2022-223356
5. Aronova E.S., Belov B.S., Gridneva G.I. Modern approaches to the treatment of rheumatoid arthritis in the light of updated EULAR-2022 recommendations. *Effektivnaya farmakoterapiya. Revmatologiya, travmatologiya i ortopediya.* 2023;19(9). (in Russian)
6. Soroka N.F. Rheumatic diseases and chlamydial infection. *Medicinskie novosti.* 2023;6:3–10. (in Russian)
7. Martusevich N.A., Aksenova E.A., Gudkevich E.V. Early rheumatoid arthritis and methotrexate: is a personalized approach possible taking into account the factor of hepatotoxicity? *BGMU v avangarde medicinskoj nauki i praktiki: recenzir. sb. nauch. trudov. M-vo zdravooohraneniya Respubliki Belarus; Bel. gos. med. un-t. redkol.: S.P. Rubnikovich, V.Ya. Hryshchanovich.* Minsk: BGMU. 2020;10:215–221. (in Russian)
8. Tkachik A.V., Sitnik G.V. Features of lesions of the anterior segment in rheumatic diseases. *Medicinskij zhurnal.* 2019;6(46):183–188. (in Russian)
9. Martusevich N.A., Dmitrieva E.A., Mit'kovskaya N.P. Clinical and immunological characteristics and arthrological status of 1st and 2nd degree relatives of patients suffering from rheumatoid arthritis (results of a pilot study). *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski.* 2017;1(1):105–111. (in Russian)
10. Gwinnutt J.M., Wiecek M., Rodríguez-Carrio J. Effects of diet on the outcomes of rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic review and meta-analyses informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people with RMDs. *RMD Open.* 2022;8(2):e002167. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002167
11. Brito-Zerón P., Retamozo S., Kostov B., Baldini C., Bootsma H., De Vita S., Dörner T., Gottenberg J.E., Kruze A.A., Mandl T., Ng W.F., Seror R., Tzioufas A.G., Vitali C., Bowman S., Mariette X., Ramos-Casals M. Efficacy and safety of topical and systemic medications: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome. *RMD Open.* 2019;5(2):e001064. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001064
12. Nasonov E.L., Olyunin Yu.A., Lila A.M. Rheumatoid arthritis: problems of remission and resistance to therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2018;56(3):263–271.
13. Figus F.A., Piga M., Azzolin I., McConnell R., Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4):102776. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102776
14. Conforti A., Di Cola I., Pavlych V. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(2):102735. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102735
15. Turesson C., O'Fallon W.M., Crowson C.S., Gabriel S.E., Matteson E.L. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(8):722–727. doi: 10.1136/ard.62.8.722
16. Villani E., Galimberti D., Del Papa N., Nucci P., Ratiglia R. Inflammation in dry eye associated with rheumatoid arthritis: cytokine and in vivo confocal microscopy study. *Innate Immun.* 2013;19(4):420–427. doi: 10.1177/1753425912471692
17. Baudouin C., Aragona P., Van Setten G. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(9):1168–1176. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304619
18. Sitnik G.V., Lebedeva P.A., Chekina A.Yu., Dravica L.V., Il'ina S.N., Korol'kova N.K. Efficacy of 0.1% Cyclosporine A Cationic Emulsion (Ikervis) in the Treatment of Chronic Inflammation of the Ocular Surface in Dry Eye Disease (Project SACURA). *Oftalmologiya. Vostochnaya Evropa.* 2021;11(3):402–415. (in Russian)
19. Reddy A.K., Kolfenbach J.R., Palestin A.G. Ocular manifestations of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2022;33(6):551–556.
20. Akpek E.K., Wirta D.L., Downing J.E., Tauber J., Sheppard J.D., Ciolino J.B., Meide A.S., Krösser S. Efficacy and Safety of a Water-Free Topical Cyclosporine, 0.1%, Solution for the Treatment of Moderate to Severe Dry Eye Disease: The ESSENCE-2 Randomized Clinical Trial. *Jama ophthalmol.* 2023;141(5):459–466.
21. Baudouin C., Figueiredo F.C., Messmer E.M. A randomized study of the efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in treatment of moderate to severe dry eye. *Eur J Ophthalmol.* 2017;27(5):520–530. doi: 10.5301/EJO.5000952
22. Brzhetskij V.V. Modern possibilities of pathogenetically oriented therapy for dry eye syndrome. *Vestnik oftalmologii.* 2023;2:22–24. (in Russian)
23. Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., Bombardieri S. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):3–18. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216114
24. Baudouin C., de la Maza M.S., Amrane M. One-Year Efficacy and Safety of 0.1% Cyclosporine A Cationic Emulsion in the Treatment of Severe Dry Eye Disease. *Eur J Ophthalmol.* 2017;27(6):678–685. doi: 10.5301/ejo.5001002