Ситник Г.В.¹, Лебедева П.А.¹, Чекина А.Ю.², Дравица Л.В.³, Ильина С.Н.⁴, Королькова Н.К.⁵

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

⁴ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

⁵ Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

Sitnik H.¹, Lebedeva P.¹, Chekina A.², Dravitsa L.³, Ilyina S.⁴, Karalkova N.⁵

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

⁴ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

⁵ Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Эффективность 0,1% катионной эмульсии циклоспорина А (Икервис) в лечении хронического воспаления глазной поверхности при болезни сухого глаза (исследование SACURA)

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)

Резюме

Цель. Изучить эффективность использования 0,1% эмульсии циклоспорина (Икервис) в лечении болезни сухого глаза (БСГ).

Материалы и методы. В проспективное когортное исследование SACURA (Save the ocular surface) были включены 79 пациентов (149 глаз) с клиническими проявлениями БСГ, средний возраст участников составил $52 \pm 16,8$ года (от 18 до 84 лет). Мужчин было 30 (37,9%), женщин – 49 (62,1%). Пациенты были разделены на 4 группы: группу А составили пациенты с непереносимостью контактных линз после длительного их ношения на фоне БСГ, группу В – пациенты с БСГ и ассоциированным с ней кератитом на фоне системного заболевания (ревматологического, болезни Шегрена, синдрома Стивенса – Джонсона и т. п.), группу С – пациенты с БСГ после перенесенного инфекционного кератита, конъюнктивита, блефарита; группу D составили пациенты с БСГ после травм или хирургических операций на переднем отрезке глаза (пересадка роговицы, осложненная катаракта, птеригиум, антиглаукомные операции и прочее). Одним из критериев включения в исследование было согласие пациента на применение в комплексном местном лечении 0,1% катионной эмульсии

циклоспорина А (Икервис) не менее 3 месяцев. Контрольные осмотры пациентов производились ежемесячно в течение периода исследования (6 месяцев). 0,1% катионную эмульсию циклоспорина А (Икервис) назначали закапывать 1 раз в сутки в вечернее время.

Результаты. Местное использование ЦсА катионной эмульсии (Икервис) показало высокую эффективность в отношении субъективных и объективных симптомов БСГ и связанного с ней кератита, а именно улучшение индекса OSDI с 61,2 до 40,2, улучшение ВРСР с 4 (3–7) сек. в начале исследования до 9 (5–11) сек. через 6 месяцев наблюдения, уменьшение количества эпителиальных дефектов глазной поверхности по результатам окраски лиссаминовым зеленым и флюоресцеином.

Выводы. Лечение хронического воспаления глазной поверхности представляет собой длительный процесс, в котором важна непрерывность и влияние на ключевые патофизиологические механизмы. Результаты исследования показали, что применение 0,1% катионной эмульсии циклоспорина А (Икервис) в лечении БСГ средней и тяжелой степени является эффективным, оказывает благоприятное воздействие на течение патологического процесса и позволяет значимо снизить степень тяжести БСГ благодаря уменьшению воспаления и восстановлению структурной целостности эпителия роговицы и конъюнктивы.

Ключевые слова: болезнь сухого глаза, циклоспорин, икервис, кератит, пересадка роговицы.

Abstract

Purpose. To study the efficiency of using 0.1% cyclosporin (Ikervis) emulsion in the treatment of dry eye disease (DED).

Methods. A prospective cohort study SACURA (save the ocular surface) included 79 patients (149 eyes) with clinical manifestations of dry eye disease, the average age of participants was 52 ± 16.8 years (18 to 84 years). There were 30 men (37.9%), 49 women (62.1%). Patients were divided into 4 groups: group A included patients with contact lens intolerance after long-term wearing on the background of DED, group B were patients with DED and associated keratitis on the background of systemic disease (rheumatological, Sjögren's disease, Stevens-Johnson syndrome, etc.), group C – patients with DED after suffering infectious keratitis, conjunctivitis, blepharitis, group D were patients with DED after injuries or surgical operations in the anterior segment of the eye (corneal transplant, complicated cataract, pterygium, antiglaucoma surgery, etc.). One of the criteria for inclusion in the study was the patient's consent to use 0.1% of the cationic emulsion of Cyclosporin A (Ikervis) in complex topical treatment for at least 3 months. Control examinations of patients were performed monthly during the study period (6 months). 0.1% cationic emulsion of Cyclosporin A (Ikervis) was prescribed to receive 1 time per day, in the evening.

Results. Topical use of Cyclosporin A cationic emulsion (Ikervis) showed high efficacy in relation to subjective and objective symptoms of DED and associated keratitis, namely, improvement of OSDI index from 61.2 to 40.2, improvement of TBUT from 4 (3–7) sec at baseline to 9 (5–11) seconds after 6 months of observation, reduction of the number of epithelial defects of the eye surface based on the results of lissamine green and fluorescein coloration.

Conclusions. Treatment of chronic inflammation of ocular surface is a long-term process in which continuity and influence on key pathophysiological mechanisms are important. The study showed that the use of 0.1% cationic emulsion Cyclosporin A (Ikervis) in the treatment of moderate to severe DED is effective, has a benefit influence on the course of the pathological process and allows to reduce significantly the severity of DED due to impact on inflammation and restoration of the structural integrity of the corneal and conjunctival epithelium.

Keywords: dry eye disease, cyclosporine, Ikervis, keratitis, corneal transplantation.

■ ВВЕДЕНИЕ

Болезнь сухого глаза (БСГ) представляет собой многофакторное заболевание, сопровождающееся офтальмологическими симптомами (сухость, жжение, боль, гиперемия, колебания остроты зрения), появление которых связано с нестабильностью слезной пленки, хроническим воспалением и повреждением глазной поверхности, а также нейросенсорными нарушениями. Распространенность БСГ в мире достаточно высока и составляет, по данным различных авторов, от 5 до 50% [1–3, 6].

Основные механизмы развития данного патологического состояния связаны между собой: нарушение стабильности слезной пленки, гиперосмолярность слезы и развитие воспалительных процессов на глазной поверхности. Нарушение иннервации роговицы (после хирургических вмешательств или травмы) еще более усугубляет тяжесть течения болезни сухого глаза, так как уменьшается секреция слезы [2, 3, 5, 8].

Основным направлением в лечении пациентов с БСГ является назначение инстилляций слезозаменителей, однако это приносит лишь кратковременное облегчение симптомов [2, 4, 7]. Лечение пациентов со средней тяжестью БСГ требует добавления к лечению противовоспалительных препаратов. Для лечения болезни сухого глаза используют глюкокортикостероиды (ГКС) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС). Необходимо отметить, что ГКС не являются безопасными препаратами и их нежелательно применять в комплексном лечении более 8–10 недель. НПВС реже применяют для лечения пациентов с БСГ, так как, по мнению многих авторов, они могут патологически повлиять на состояние эпителия конъюнктивы и роговицы [2, 4, 7, 9].

В последнее время в комплексном лечении БСГ применяют иммуносупрессанты (0,1% катионная эмульсия циклоспорина А). Циклоспорин А хорошо переносится пациентами, оказывает выраженное противовоспалительное действие при длительном лечении [6, 10, 11].

В данной работе приведены клинические результаты применения 0,1% катионной эмульсии циклоспорина А (Икервис) в лечении хронического воспаления глазной поверхности при болезни сухого глаза, произведен анализ его потенциального влияния на эффективность лечения и качество жизни пациентов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность использования 0,1% эмульсии циклоспорина (Икервис) в лечении болезни сухого глаза.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное когортное исследование были включены 79 пациентов (149 глаз) с клиническими проявлениями болезни сухого глаза, средний возраст участников составил $52 \pm 16,8$ года (от 18 до 84 лет). Мужчин было 30 (37,9%), женщин – 49 (62,1%). Пациенты были разделены на 4 группы (табл. 1).

Группу А составили пациенты, ранее использовавшие для коррекции зрения контактные линзы, у которых развилась их непереносимость на фоне БСГ и хронического воспаления глазной поверхности

Таблица 1
Характеристики групп пациентов

Table 1
Characteristics of patients' groups

Группа	Особенности БСГ	Количество глаз / пациентов
A	БСГ у пациентов с непереносимостью контактных линз после длительного их ношения	8/4
B	БСГ и ассоциированный с ней кератит на фоне системного заболевания (ревматоидического, болезни Шегрена, синдроме Стивенса – Джонсона и т. п.)	30/15
C	БСГ после перенесенного инфекционного кератита, конъюнктивита, блефарита	62/31
D	БСГ после травм или хирургических операций на переднем отрезке глаза (пересадка роговицы, осложненная катаракта, птеригиум, антиглаукомные операции и проч.)	49/29
Всего		149/79

после многолетнего успешного ношения. Замена одних контактных линз на изделия других производителей, а также изменение режима ношения не дали результата.

В группу В вошли пациенты с БСГ и сопутствующей системной патологией: 8 с ревматоидным артритом, 4 с болезнью Шегрена, 3 с последствиями перенесенного синдрома Стивенса – Джонсона.

В группу С включали пациентов, прошедших лечение и находящихся в ремиссии не менее 6 месяцев после перенесенного вирусного или бактериального кератита, блефароконъюнктивита, блефарита. Для пациентов с ранее перенесенным герпетическим кератитом принципиально важным было выполнение ПЦР слезы и/или ИФА на Ig M и G к ВПГ 1 и 2, ЦМВ. Назначение препарата Икервис недопустимо при наличии признаков инфекционного воспаления любой этиологии.

Группу D составили пациенты с хроническим воспалением глазной поверхности и БСГ, которые ранее перенесли ожоги (5 пациентов (9 глаз)) или которым были выполнены следующие хирургические вмешательства: 5 пациентов (10 глаз) – удаление катаракты на одном из глаз при наличии тяжелого хронического блефароконъюнктивита, местной антиглаукомной терапии на обоих глазах; 5 пациентов (7 глаз) с рецидивирующими птеригиумами; 2 пациента (4 глаза) после имплантации дренажного устройства Ахмеда и с глаукомой на другом глазу; 12 пациентов (19 глаз), перенесших пересадку роговицы, в том числе повторную. Причинами для кератопластики были: кератоконус или пеллюцидная маргинальная дегенерация роговицы – 6 пациентов (10 глаз), васкуляризованное помутнение роговицы после кератита – 2 пациента (4 глаза), буллезная кератопатия – 2 пациента (2 глаза), язва роговицы – 2 пациента (3 глаза). Важно отметить, что Икервис у пациентов после пересадки роговицы использовался именно с целью лечения хронического воспаления глазной поверхности, а не для лечения эпизода отторжения роговичного трансплантата.

Дизайн исследования SACURA (save the ocular surface). Исследование проводилось в отделениях микрохирургии на клинических базах кафедр офтальмологии в 4 областных центрах Республики Беларусь:

УЗ «10-я городская клиническая больница» (Минск); УЗ «3-я городская клиническая больница имени Е.В. Клумова» (Минск); ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (Гомель); УЗ «Гродненская университетская клиника» (Гродно); УЗ «Витебская областная клиническая больница» (Витебск). Продолжительность наблюдения составила 6 месяцев: с ноября 2020 г. по май 2021 г.

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

0,1% катионную эмульсию циклоспорина А (Икервис) назначали закапывать 1 раз в сутки в вечернее время. Перед началом исследования пациента информировали о возможном присутствии кратковременного жжения при инстилляции препарата в конъюнктивальную полость, для облегчения которого рекомендовали за 15–20 минут закапать офтагель.

Схема местного лечения на протяжении исследования включала: слезозаместительные препараты без консервантов (кратность варьировала соответственно степени тяжести симптомов), 0,1% катионную эмульсию циклоспорина А (Икервис), репаранты, по показаниям симптоматическое лечение. В течение первых 3 недель терапии с противовоспалительной целью дополнительно назначали раствор дексаметазона 0,1% с постепенным снижением кратности инстилляций от 3 до 1 раза в сутки, раствор левомирина 4% 2 раза в сутки.

Пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, а также определяли степень гиперемии конъюнктивы (оценивали по квадрантам в баллах, максимальное количество баллов – 12, при этом 0 – нет гиперемии, 1 – легкая, 2 – умеренная, 3 – выраженная); выполняли тест Ширмера, определяли время разрыва слезной пленки (ВРСП), окрашивание витальными красителями для выявления эпителиальных дефектов глазной поверхности. Выраженность эпителиальных дефектов роговицы оценивали по шкале Oxford, выраженность окраски конъюнктивы – в баллах, максимально 12 баллов (0 – нет окрашивания, 1 – незначительное, 2 – умеренное, 3 – выраженное) [2, 6, 8].

В начале исследования, а также через 3 и 6 месяцев лечения 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. Он рекомендован 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). Валидность его использования подтверждена международными исследованиями [4, 5]. В данной работе была использована версия опросника на русском языке.

Статистическую обработку результатов исследования 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 (T), 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 И ОБСУЖДЕНИЕ

На старте исследования по результатам обследования и анкетирования было установлено, что в большинстве случаев пациенты имели выраженные субъективные проявления БСГ, индекс OSDI составил 62,5 (45,3–78,2). В течение периода наблюдения выявлено значительное улучшение данного показателя (рис. 1). В контрольных точках исследования различия в величине индекса OSDI были достоверными: OSDI через 3 месяца – 49,7 (34,4–64,3), $Z_{0-3}=5,1$, $p=0,000$, через 6 месяцев терапии OSDI стал 40,2 (27,1–48,6), $Z_{0-6}=5,2$, $p=0,000$.

Таким образом, итоговое значение индекса OSDI в когорте пациентов соответствовало умеренным проявлениям БСГ.

Поскольку изначально группы различались по причине БСГ и сопутствующей патологии, интерес представляла оценка динамики изменений показателей между группами. Внутри каждой из групп выявлены достоверные различия в величине исходного и итогового значения индекса OSDI (рис. 2).

В группе А наблюдалось самое быстрое улучшение субъективной симптоматики. Стартовый OSDI составил 62,2 (45,4–78,8), через 3 мес. – 39,3 (23,2–55,7), $T=0,001$, $p=0,002$, различия достоверны. Итоговое значение OSDI – 37,7 (22,7–52,1), различий по сравнению с OSDI в 3 месяца не выявлено ($T < 0,0001$, $p=0,179$).

Рис. 1. Динамика индекса OSDI у наблюдаемых пациентов

Fig. 1. Dynamics of OSDI index in cohort of patients

Рис. 2. Динамика индекса OSDI в группах пациентов

Fig. 2. Dynamics of OSDI index in groups

В группе В стартовое значение OSDI было самым высоким и составило 75 (43,6–95). Через 3 месяца лечения OSDI был равен 52,1 (22,9–77,8), что значимо лучше по сравнению с начальным. Однако далее достоверные изменения между индексом OSDI в сроке 3 мес. и 6 мес. терапии отсутствовали, OSDI через 6 мес. был равен 51,4.

В группе С стартовый OSDI был 58,3 (45,2–70,4) – наиболее низкий среди всех групп. Через 3 мес. он стал 47,2 (35,4–64,1), $T=152$, $p=0,002$, через 6 мес. достиг 30,5 (27,1–40,9), $T<0,0001$ $p<0,0001$, что также является лучшим значением среди всех групп.

В группе D начальное значение OSDI было 64,6 (47,5–81,8), через 3 мес. – 59,4 (33,3–64,3), через 6 мес. наблюдалось достоверное улучшение по сравнению со стартом и величиной в 3 мес. – 39,1 (29,2–47,2), $T=19,0$, $p<0,0001$.

Аллергических реакций на Икервис в течение периода наблюдения не выявлено. Однако в 17,7% (14 глаз) случаев пациенты отмечали чувство жжения и/или глазного дискомфорта при закапывании препарата. Было рекомендовано использовать инстилляцию гелей-лубрикантов за 20 минут до закапывания Икервиса. Ни один пациент не отказался от применения препарата по этой причине.

Гиперемия конъюнктивы представляет собой один из очевидных для пациента симптомов хронического воспаления глазной поверхности, обратное развитие которого зачастую происходит крайне медленно. Результаты эволюции симптома отражены в табл. 2.

Наиболее быстрое исчезновение гиперемии конъюнктивы было отмечено в группе А. У этих пациентов уже к 3-му месяцу лечения она полностью отсутствовала. В остальных группах симптом сохранялся длительно, что было одной из причин беспокойства пациентов. Однако к 6-му месяцу лечения достоверные улучшения были достигнуты во всех группах. Остаточная гиперемия на уровне открытой глазной щели оставалась в группе В и D.

Таблица 2
Результаты оценки выраженности гиперемии конъюнктивы, Ме (25%–75%), баллы
Table 2
Results of conjunctival hyperemia assessment, Me (25%–75%), scores

Период исследования	Группа			
	A	B	C	D
Исходное состояние	3 (0–5)	3,5 (2–10)	2,5 (1–6)	3,5 (0–10)
3 мес. лечения	1 (0–2)*	3 (2–6)	2,0 (1–4)	4 (3–8)
6 мес. лечения	0	2 (0–4)*	0,5 (0–1)*	1,5 (0–4)*

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

Время разрыва слезной пленки (ВРСП) является важнейшим диагностическим тестом, отражающим степень тяжести БСГ, а также эффективность проводимого лечения. В когорте пациентов ВРСП в начале исследования составило 4 (3–7) сек. На фоне проводимого лечения наблюдались значительные улучшения данного параметра уже через 1 месяц – 6 (4–8) сек. ($T=156$, $p<0,0001$). Через 3 мес. ВРСП стало 8 (6–10) сек. ($T=64$, $p<0,0001$), через 6 мес. – 9 (5–11) сек. ($T<0,0001$, $p=0,001$).

В группах пациентов наблюдались значительные исходные различия в величине ВРСП. Самое низкое ВРСП было диагностировано в группе В – 3 (2–4,5) сек., наилучшее – у пациентов группы С, оно составило 6,5 (4–9) сек. Динамика изменений ВРСП представлена на рис. 3.

Как следует из диаграммы, положительные изменения были значимыми во всех группах. В группе А и С ВРСП значительно улучшилось к 3-му месяцу лечения. При этом в группе А от 5 (3,5–7) сек. на старте до 9,5 (7–11,5) сек. через 3 месяца. В группе С от 6,5 (4–9) сек. до 10 (6–12) сек.

В группе D исходное ВРСП было 4 (3–6) сек., через 3 месяца оно достигло нормы и составило 10 (6–12) сек. ($T<0,0001$, $p=0,001$), через 6 мес. – оставалось без значимых изменений (9,5 (9–10) сек.).

Наименее оптимистичными были результаты ВРСП в группе В, пациенты которой страдали сопутствующей системной патологией. Тем не

Рис. 3. Динамика ВРСП в группах пациентов
Fig. 3. Dynamics of TBUT in groups

менее через 3 мес. лечения получено достоверное улучшение ВРСП по сравнению с исходным: 6 (4–8) сек. ($T=0,02$, $p=0,001$), через 6 мес. оно было 5,5 (4–9) сек.

Окрашивание глазной поверхности витальными красителями является высокоинформативным диагностическим тестом, позволяет выявить эпителиальные дефекты роговицы и конъюнктивы, которые затруднительно определить при обычном осмотре. Уменьшение степени выраженности прокрашивания и, соответственно, количества эрозий эпителия является одним из маркеров эффективности проводимого лечения.

В целом в когорте пациентов в начале исследования степень выраженности эпителиальных дефектов роговицы составила 4 (2–6) балла по шкале Oxford (рис. 4). Через 3 мес. лечения с применением препарата Икервис она достоверно снизилась – до 2 (0–4), $T=49$, $p\leq 0,0001$. Однако в последующем, через 6 месяцев, оставалась без значимых изменений: 2 (0–3), $T=0,00$, $p=0,179$.

В группах пациентов, в зависимости от основной причины БСГ и сопутствующей патологии, были выявлены значимые различия (табл. 3, рис. 4).

Заживление эрозий роговицы на фоне проводимого лечения наиболее быстро происходило в группах А и С, в которых уже к 3-му месяцу они практически отсутствовали. В группах В и D, несмотря на достоверные улучшения к 3-му месяцу исследования, количество эрозий оставалось значимым. У пациентов группы D после пересадки роговицы по поводу кератоконуса эпителизация персистирующих эрозий трансплантата проходила в наиболее острые сроки – через 2 месяца лечения, что позволило повысить остроту зрения на 3 строчки. К 6-му месяцу лечения во всех группах достигнут положительный результат.

Динамика эпителиальных дефектов конъюнктивы, выявляемых при окрашивании лиссаминовым зеленым, была более медленной по сравнению с заживлением роговицы, наиболее длительно сохранялись эрозии конъюнктивы на уровне открытой глазной щели (рис. 5). Исходная степень тяжести составила 3 (2–6), через 3 месяца лечения – 2 (0–3), через 6 месяцев – 0 (0–2), был достигнут положительный результат.

В табл. 4 представлены результаты изменений степени выраженности окрашивания эрозий конъюнктивы в группах пациентов.

Таблица 3
Результаты оценки эпителиальных дефектов роговицы (окраска флюоресцеином), Ме (25%–75%), баллы

Table 3
Results of assessment of corneal epithelial defects (fluorescein staining), Me (25%–75%), scores

Период исследования	Группа			
	A	B	C	D
Исходное состояние	4 (4–4)	5 (4–8)	5 (3–8)	4 (2,5–5)
3 мес. лечения	1 (1–3)*	2 (1–6)*	0 (0–2)*	2 (0–3)*
6 мес. лечения	0 (0–1)*	0 (0–3)*	0 (0–2)*	0 (0–1)*

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

Рис. 4. Окрашивание эпителиальных дефектов роговицы пациентов исследуемых групп витальным красителем флюоресцеином: А – роговица при хроническом воспалении глазной поверхности на фоне длительного ношения контактных линз; В – БСГ на фоне ревматоидного артрита, степень выраженности 8 баллов по шкале Oxford; С – эпителиальные дефекты роговицы на фоне хронического блефароконъюнктивита; D – персистирующие эпителиальные дефекты роговичного трансплантата после кератопластики у пациента с кератоконусом

Fig. 4. Staining of corneal epithelial defects with fluorescein in patients of study groups: А – cornea in chronic inflammation of ocular surface due to contact lenses wearing; В – epithelial defects in rheumatoid arthritis patient, 8 points severity, Oxford scale; С – corneal epithelial defects in chronic blepharoconjunctivitis; D – persistent epithelial defects of corneal transplant after keratoplasty in keratoconus

Таким образом, самая быстрая динамика заживления эрозий конъюнктивы наблюдалась в группах А и С. В группе D к 6-му месяцу также был получен желаемый результат. Однако в группе В, несмотря на существенные улучшения, выраженность окраски составила 2 (0–3) балла, на уровне открытой глазной щели оставались фокусы прокрашивания, что свидетельствует о необходимости продолжения терапии.

Исходные результаты теста Ширмера достоверно различались между группами пациентов, что, безусловно, было связано с особенностями

Таблица 4
Результаты оценки эпителиальных дефектов конъюнктивы (окраска лиссаминовым зеленым), Ме (25%–75%), баллы

Table 4
Results of assessment of conjunctiva epithelial defects (lissamine green staining), Ме (25%–75%), scores

Период исследования	Группа			
	А	В	С	Д
Исходное состояние	3 (2–3)	4 (3–6)	6 (3–6)	3 (2–4)
3 мес. лечения	1 (0–1)*	4 (2–4)*	0 (0–2)*	2 (0–3)*
6 мес. лечения	0 *	2 (0–3)*	0*	0 (0–1)*

Примечания: * различия достоверны по сравнению с исходными данными, $p \leq 0,5$.

Рис. 5. Окрашивание эпителиальных дефектов конъюнктивы лиссаминовым зеленым, 4 балла (фотореконструкция)

Fig. 5. Staining of conjunctival epithelial defects with lissamin green, 4 scores

БСГ на фоне различной местной и системной патологии (рис. 6). Наиболее близким к норме результат был лишь в группе С – 11,5 (8–20) мм. В группе А он составил 9,5 (6,5–16,5) мм, в группе D – 7 (6–11) мм. Самой низкой слезопродукция была в группе В – 1 (0,5–11,5) мм. Фактически у большей части пациентов этой группы исходно имела место БСГ с выраженным, почти критическим, вододефицитом.

Динамика изменений показателя общей слезопродукции в течение исследования представлена на рис. 7. В группе А и С не было выявлено достоверных изменений на протяжении периода наблюдения. В группе В

Рис. 6. Исходные результаты теста Ширмера у пациентов исследуемых групп

Fig. 6. Baseline results of the Schirmer test in patients of the study groups

значительное улучшение показателя наблюдалось к 3-му месяцу терапии: он достиг величины 3 (1–11) мм, но по-прежнему оставался крайне низким, что свидетельствует о выраженном дефиците водной составляющей слезы. На протяжении последующих месяцев были зарегистрированы колебания теста Ширмера, что во многом было связано, на наш взгляд, со степенью компенсации по сопутствующему системному заболеванию, так как часть пациентов были вынуждены корректировать базисную терапию ревматоидного артрита и болезни Шегрена с учетом заболевания инфекцией COVID-19. Тем не менее исходные данные и полученные результаты в течение наблюдения показали волнообразную динамику с тенденцией к улучшению, итоговый результат составил 6 (1–18).

В группе D изменения теста Ширмера были наиболее оптимистичными, достигшими нормы, к завершению исследования 15 (12–19), $Z=2,04$, $p=0,04$.

■ ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

БСГ представляет собой повсеместно распространенную и непростою для лечения проблему. Согласно международным рекомендациям противовоспалительные препараты должны быть включены в схему терапии пациентов уже на втором этапе, при недостаточной эффективности использования только увлажняющих препаратов и санации патологии век [5–7]. Основными клиническими симптомами хронического воспаления у пациентов с БСГ, участвовавших в исследовании, были выраженный дискомфорт, боль, чувство инородного тела в глазу; стойкая гиперемия конъюнктивы, наличие эпителиальных дефектов роговицы и конъюнктивы при окрашивании витальными красителями, сопутствующая патология век. При принятии решения о назначении курса 0,1% катионной эмульсии циклоsporина А дополнительно учитывали также быстрый ответ на местное применение глюкокортикостероидов (ГКС), наличие системной аутоиммунной патологии, а также недостаточный эффект от слезозаместительной терапии.

ГКС являются наиболее сильными противовоспалительными средствами для местного применения в офтальмологии, эффект от которых наблюдается в относительно короткие сроки, они являются

Рис. 7. Динамика теста Ширмера у пациентов исследуемых групп

Fig. 7. Schirmer test dynamics in patients of study groups

неотъемлемой частью практически всех лечебных схем при воспалительных заболеваниях органа зрения. Однако известны и их значимые побочные эффекты (повышение ВГД, влияние на катарактогенез, синдром отмены и зависимости от стероидов), которые ограничивают их применение короткими курсами.

Лечение хронического воспаления глазной поверхности представляет собой длительный процесс, в котором важна непрерывность и влияние на ключевые патофизиологические механизмы. Эффективность местного применения 0,1% катионной эмульсии циклоспорина А (Икервис) в лечении БСГ средней и тяжелой степени при болезни Шегрена была доказана в ранее проведенных, в том числе рандомизированных международных, исследованиях [6, 11].

Полученные в данном исследовании результаты показали высокую эффективность во всех группах пациентов в отношении субъективных и объективных симптомов БСГ и связанного с ней кератита, а именно улучшение индекса OSDI с 62,5 до 40,2, улучшение ВРСП с 4 (3–7) сек. в начале исследования до 9 (5–11) сек. через 6 месяцев наблюдения, уменьшение гиперемии конъюнктивы и количества эпителиальных дефектов глазной поверхности по результатам окраски лиссаминовым зеленым и флюоресцеином.

Были выявлены значительные различия в эффективности лечения между группами. Наиболее быстрый регресс симптоматики наблюдался в группах А и С, в которых можно в большинстве случаев рассматривать курс использования Икервиса в течение 3 месяцев как достаточный. Следует подчеркнуть, что у пациентов, перенесших микробное воспаление, принципиально важным является контроль его санации. Применение Икервиса при микробном воспалении недопустимо.

Восстановление глазной поверхности у пациентов после хирургических вмешательств в группе D происходило медленнее. При наличии симптомов БСГ и планировании хирургии катаракты, пересадки роговицы, антиглаукомных операций требуется проведение периоперационного медикаментозного курса лечения, включающего циклоспорин А. При этом отмена препарата на период выполнения операции не является обязательной, однако требуется строгий контроль состояния переднего отрезка глаза, рекомендованы частые осмотры офтальмолога (не реже чем через 7 дней) в течение месяца после операции, далее по состоянию пациента. Местное применение циклоспорина А при лечении персистирующих эпителиальных дефектов роговичного трансплантата позволяет снизить кратность и продолжительность курса инстилляций дексаметазона, что особенно важно для пациентов с офтальмогипертензией и глаукомой, а также улучшает итоговые функциональные результаты лечения.

Только у пациентов группы D мы наблюдали достоверное увеличение слезопродукции и улучшение теста Ширмера до нормы (15 (12–19), $Z=2,04$, $p=0,04$) к 6-му месяцу применения Икервиса. Полная эпителизация глазной поверхности и регресс гиперемии конъюнктивы были также достигнуты к этому сроку. Таким образом, при БСГ и хирургических вмешательствах на переднем отрезке глаза наиболее рациональным является использование Икервиса до операции, а также в течение не менее 6 месяцев после нее.

При наличии системной аутоиммунной патологии (группа В) клиника БСГ находится в тесной связи с общей симптоматикой, стажем заболевания, степенью компенсации и эффективностью системной терапии. В этой группе пациентов результаты местного применения 0,1% катионной эмульсии циклоспорина А были эффективными, однако итоговые показатели OSDI, ВРСР, эпителизации глазной поверхности значительно различались по сравнению с другими группами и не достигли нормы. Таким образом, у этой категории пациентов оптимальным будет планировать длительный курс местного использования препарата Икервис более 6 месяцев.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Ситник Г.В., сбор материала, обработка, написание текста – Ситник Г.В., Лебедева П.А., Чекина А.Ю., Дравица Л.В., Ильина С.Н., Королькова Н.К.; редактирование – Ситник Г.В.

Authors' contribution: research concept and design – Sitnik H.; material collection, processing, writing text – Sitnik H., Lebedeva P., Chekina A., Dravitsa L., Ilyina S., Karalkova N.; editing – Sitnik H.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stapleton F., Alves M., Bunya V.Y., Jalbert I., Lekhanont K., Malet F., Na K.S., Schaumberg D., Uchino M., Vehof J., Viso E., Vitale S., Jones L. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf.* 2017 Jul;15(3):334–365. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.003. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28736337.
2. Brzheskii V.V., Egorova G.B., Egorov E.A. (2016) *Dry eye syndrom and ocular surface diseases: clinic, diagnosis, treatment.* Moscow: GEOTAR-Media. (In Russian)
3. Benitez-del-Castillo J.M., Lemp M.A. (2013) Ocular surface disorders. JP medical publishers.
4. Schiffman R.M., Christianson M.D., Jacobsen G. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol.* 2000;118(5):615–621.
5. Wolffsohn J.S., Arita R., Chalmers 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.
6. Leonardi A., Messmer E.M., Labetoulle M., Amrane M., Garrigue J.S., Ismail D., Sainz-de-la-Maza M., Figueiredo F.C., Baudouin C. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporin 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 Jan;103(1):125–131. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311801. Epub 2018 Mar 15. PMID: 29545413; PMCID: PMC6317444.
7. Jones L., Downie L.E., Korb D. TFOS DEWS II Management and Therapy Report *The Ocular Surface.* 2017;15:575–628.
8. Willcox M.D.P., Argüeso P., Georgiev G.A. TFOS DEWS II Tear Film Report. *The Ocular Surface.* 2017;15(3):366–403 doi:10.1080/02713683.2016.1200098.
9. Wladis E.J., Bradley E.A., Bilyk J.R. Oral Antibiotics for Meibomian Gland-Related Ocular Surface Disease: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2016;123(3):492–496.
10. Baudouin C., Figueiredo F.C., Messmer E.M., Ismail D., Garrigue J.S., Bonini S., Leonardi A. 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 Aug 30;27(5):520–530. doi: 10.5301/EJO.5000952. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28362054; PMCID: PMC6380092.
11. Labetoulle M., Leonardi A., Amrane M., Ismail D., Garrigue J.S., Garhöfer G., de la Maza M.S., Baudouin C. 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 Nov;40(11):1894–1906. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.09.012. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30389343.

Подана/Submitted: 12.08.2021

Принята/Accepted: 17.09.2021

Контакты/Contacts: drhalinasitnik@gmail.com