

**Кривошеина Ольга Ивановна** – д.м.н., профессор кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.  
Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: oikr@yandex.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Каспарова, Е.А. К вопросу о теоретическом обосновании методики локальной экспресс-аутоцитокинотерапии // Вестник офтальмологии. – 2002. – № 3. – С. 25-27.
2. Каспаров, А.А. Персонализированная клеточная терапия ранней буллезной кератопатии (экспериментальное обоснование и клинические результаты) / А.А. Каспаров, Е.А. Каспарова, Л.Л. Фадеева // Вестник офтальмологии. – 2013. – № 5. – С. 53-61.
3. Скачков, Д.П. Хирургические методы лечения эпителиально-эндотелиальной дистрофии роговицы / Д.П. Скачков, А.Л. Штилерман // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 144-148.
4. Филиппова, Е.О. Локальное применение аутологичных мононуклеаров крови в лечении эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы / Е.О. Филиппова, О.И. Кривошеина И.В. Запускалов // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 70-75.
5. Запускалов, И.В. Биомеханика «периферического сердца» в тканях глаза / И.В. Запускалов, О.И. Кривошеина, Ю.И. Хороших. – Томск: Иван Федоров, 2013. – 140 с.

УДК 617,7-002

© Д.Р. Мирсаитова, Д.А. Борисов, З.А. Даутова, 2017

### Д.Р. Мирсаитова, Д.А. Борисов, З.А. Даутова **СИНДРОМ «СУХОГО ГЛАЗА» ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ** *ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург*

Цель исследования – оптимизация алгоритма лечения синдрома «сухого глаза» у пациентов с ревматоидным артритом.

В исследовании принимали участие 75 пациентов (150 глаз) с синдромом «сухого глаза» (ССГ) при ревматоидном артрите (РА) в возрасте от 40 до 75 лет со сроком заболевания от 0 месяцев до 20 лет. Выборка носила случайный характер. Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от терапии основного заболевания. Группа I включала 40 больных (80 глаз), которым применяли базисные противовоспалительные препараты (БПВП). Эта группа подразделялась на 2 подгруппы: 22 пациента (44 глаза) 1-А подгруппы получали инстилляцию Оксиала, а в подгруппе 1-Б 18 пациентов (36 глаз) – Оксиал в комбинации с циклоспорином А. В группу II вошли 35 пациентов (70 глаз), получавших генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Эта группа также была разделена на подгруппы: 2-А (17 пациентов, 34 глаза) и 2-Б (18 пациентов, 36 глаз), подгруппы были сформированы по тому же принципу, что и подгруппы группы I. Офтальмологическое обследование выполнялось на 1- и 180-й дни наблюдения.

При лечении ревматоидного артрита с использованием БПВП у 45% пациентов ССГ проявляется в средней степени тяжести, а при применении ГИБП у 57,2% пациентов – в легкой степени тяжести. Оценка индекса OSDI выявила более значительную эффективность (на 7%) применения комбинации препаратов, чем монотерапии. При ССГ легкой степени базальная секреция слезы увеличивалась в обеих группах при использовании слезозаместительной терапии. При ССГ средней и тяжелой степени Оксиал в комбинации с циклоспорином А повышал слезопродукцию более выражено. Показатели осмолярности слезы в ходе лечения ССГ снижались в обеих группах. При применении циклоспорина А было достигнуто минимальное значение осмолярности слезной пленки – 302 мОсм/л.

Изменения осмолярности слезы, данные опроса пациентов и результаты пробы Норна в процессе лечения ССГ доказали, что при средней и тяжелой степени ССГ дополнительное применение циклоспорина А показано независимо от схем лечения РА.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, синдром «сухого глаза», ксероз роговицы, циклоспорин А, осмолярность слезной пленки, Оксиал.

### D.R. Mirsaitova, D.A. Borisov, Z.A. Dautova **DRY EYE SYNDROME IN RHEUMATOID ARTHRITIS**

The aim of the study is optimization of algorithm of “dry eye” syndrome treatment in patients with rheumatoid arthritis.

The study involved 75 patients (150 eyes) with “dry eye” syndrome (DES) in rheumatoid arthritis (RA) aged 40 to 75 years old with disease duration from 0 months to 20 years. The selection was random. All patients were divided into 2 groups depending on primary disease therapy: group I - 40 patients (80 eyes) used basic anti-inflammatory drugs (BAIDs) and were divided into 2 subgroups: subgroup 1-A (22 patients, 44 eyes) received instillations of Oxyal, and subgroup 1-B (18 patients, 36 eyes) received instillations of Oxyal in combination with cyclosporine. Group II included 35 patients (70 eyes), receiving genetically engineered biological drugs (GEBDs). This group was also divided into subgroups: 2-A (17 patients, 34 eyes) and 2-B (18 patients, 36 eyes) divided according to the same principle as group I. Ophthalmologic examination was performed on day 1 and day 180 of observation.

When treating rheumatoid arthritis using BAIDs 45% of patients had medium degree of DES, and when using GEBDs 57.2% patients had mild DES. Evaluation of OSDI index revealed more significant effectiveness of drugs combination being approximately 7% more than in monotherapy. In mild DES tears secretion increased in both groups when using tear replacement therapy. In medium and severe DES Oxyal in combination with cyclosporine increased tears production more pronouncedly. The parameters of tear osmolality during DES treatment in both groups. When using cyclosporine A minimal value of tear film osmolality 302 mOsm/l was reached.

Based on the data of tear osmolality changes, data of patients' questionnaire and Norn test, in process of DES treatment, additional use of cyclosporine A is indicated in medium and severe DES regardless of RA treatment scheme.

**Key words:** rheumatoid arthritis, dry eye syndrome, corneal xerosis, cyclosporine A, osmolality of tear film, Oxyal.

С каждым годом растет число пациентов, обратившихся к офтальмологу с жалобами на сухость глаз. По данным литературы в

среднем у 15-17% взрослого населения диагностируется синдром «сухого глаза» (ССГ) [1]. При присоединении сопутствующей патологии

проявления ксероза роговицы наблюдаются гораздо чаще. В возрастной группе старше 50 лет число обратившихся по поводу данной патологии достигает 67%. При перенесенных вирусных инфекциях до 80% пациентов страдают ССГ [1,3,6,8]. Системные заболевания также являются одним из факторов развития ССГ. В 1943 году Генрих Шегрен доказал связь между ревматоидным артритом (РА) и ССГ. По данным ряда исследователей у 30% пациентов с РА уже в дебюте заболевания происходит развитие офтальмопатии переднего отрезка глазного яблока. ССГ без должного лечения приводит к развитию различных осложнений и существенно ухудшает и без того плохое качество жизни больных [5,7].

Назначение слезозаместителей оправдано уже в ранних стадиях проявлений ССГ. В настоящее время препараты на основе гиалуроната натрия лидируют в линейке увлажняющих средств. До 140 наименований глазных капель разных фирм на основе гиалуроновой кислоты зарегистрированы для лечения ССГ по всему миру [1,2,10]. Данный гликозаминогликан является одним из основных компонентов внеклеточного матрикса, он играет важную роль в гидродинамике тканей. На поверхности роговицы водный раствор гиалуроновой кислоты за счет своей вязкости и адгезивных свойств в течение длительного времени создает прероговичную слезную пленку.

В связи с углубленным изучением воспалительной теории патогенеза ССГ возник интерес к применению средств, воздействующих на воспаление. В арсенале офтальмологов для местного применения имеется препарат циклоспорина А (Рестасис®). Механизм его действия основан на снижении активации Т-лимфоцитов и выброса цитокинов, что приводит к уменьшению воспалительной реакции тканей роговицы и конъюнктивы. Эффективность препарата доказана многими авторами, с каждым годом расширяются показания для его применения [2,4,9-12].

Цель исследования – оптимизация алгоритма лечения синдрома «сухого глаза» у пациентов с ревматоидным артритом.

#### **Материал и методы**

В исследовании принимали участие 75 пациентов (150 глаз) с синдромом «сухого глаза» (ССГ) при ревматоидном артрите (РА) в возрасте от 40 до 75 лет со стажем заболевания от нескольких дней до 20 лет. Выборка носила случайный характер. Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от терапии основного заболевания. Группа I включала 40 больных (80 глаз), которым применяли базис-

ные противовоспалительные препараты (БПВП). Эта группа подразделялась на 2 подгруппы: 22 пациента (44 глаза) 1-А подгруппы получали инстилляции Оксиала, а в подгруппе 1-Б 18 пациентам (36 глаз) назначали Оксиал в комбинации с циклоспорином А. В группу II вошли 35 пациентов (70 глаз), получавших генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Эта группа также была разделена на 2 подгруппы: 2-А (17 пациентов, 34 глаза) и 2-Б (18 пациентов, 36 глаз), сформированные по тому же принципу, что и группа I.

Сравнение групп проводили в зависимости от степени тяжести проявления ССГ согласно классификации DEWS 2007 г. Активность РА у всех пациентов по DASS28 не превышала 3,5 балла ( $2,8 \pm 0,33$ ), что соответствует легкой и средней степеней активности болезни.

Всем пациентам проводился весь комплекс офтальмологического обследования в день обращения и через 6 месяцев после лечения ССГ.

Контроль эффективности лечения проводили по опроснику «Индекс заболевания глазной поверхности» (OSDI), который используется в качестве международной системы оценки состояния поверхности глаза по жалобам пациента. Для оценки базальной слезопродукции проводили пробу Ширмера 2 после инстилляции Инокаина 0,04% с помощью офтальмологических диагностических полосок – Офтолик-тест (Индия). Состояние конъюнктивы оценивали по шкале Эфрона при окраске лиссаминовым зеленым. Пробу Норна для контроля стабильности слезной пленки проводили после инстилляции флюоресцеина. Выполняли биомикроскопическое исследование с визуальной оценкой переднего отрезка глазного яблока по следующим параметрам: гиперемия и складки конъюнктивы (по шкале Эфрона). Для определения осмолярности слезы использовали осмометр Tearlab Osmolarity System (Tearlab Corp., Сан-Диего, США). Полученные данные оценивали по классификации DEWS 2007 г. (норма – менее 305 мОсм/л). Параметр, превышающий этот порог, служил объективным признаком развития ССГ.

Статистическая обработка проводилась с помощью программ Excel 10 и STATISTIKA. Использовались коэффициенты Стьюдента и критерий Манна-Уитни, уровень значимости  $p < 0,05$ . Данные описательной статистики представлены в виде  $M \pm \sigma$  ( $M$  – среднее значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение).

#### **Результаты и обсуждение**

В результате проведенных исследований выявили корреляцию степени выражен-

ности ССГ и проводимой терапии РА. Из табл. 1 видно, что при использовании БПВП превалирует средняя степень тяжести ССГ, а при применении ГИБП у более половины пациентов наблюдается легкая степень тяжести ССГ. Такая разница, вероятно, связана с комплексным воздействием ГИБП на аутоиммунное воспаление.

Таблица 1  
Распределение пациентов по степени тяжести ССГ в зависимости от схемы терапии РА, %

Степень ССГ	БПВП (n=80)	ГИБП (n=70)
Легкая	34,8	57,2
Средняя	45,0	31,4
Тяжелая	20,2	11,4

Анализируя представленные в табл. 2 данные, можно предположить, что обе схемы лечения ССГ способствуют уменьшению субъективных жалоб пациентов, которое про-

является в снижении индекса OSDI. Однако наибольший эффект от проведенного лечения отмечается при использовании комбинации Оксисала и циклоспорина А, особенно в группе с тяжелой степенью ССГ. При легкой и средней степени ССГ результаты ответов по опроснику были сопоставимы между группами и статистически достоверных различий получено не было. Примечательно, что при переходе на генно-инженерные препараты все пациенты отметили субъективное снижение симптомов «сухости» глаза. Этот эффект связан с улучшением базальной секреции и противовоспалительным действием на ткани глазного яблока патогенетически направленной терапии ГИБП [4,5].

Нами отмечено, что при включении в терапию ССГ циклоспорина А больший комфорт достигался на 7% чаще (табл. 3).

Таблица 2

Динамика изменений индекса OSDI у пациентов с ССГ

Степень	Сроки	БПВП		ГИБП	
		Подгруппа 1А	Подгруппа 1Б	Подгруппа 2А	Подгруппа 2Б
Легкая	До лечения	35,7±3,5	37,5±4,2	35,7±2,4	35,7±3,6
	После лечения	22,7±2,8*	20,8±3,2*	25,0±2,2*	17,9±2,4*
Средняя	До лечения	53,6±4,4	50,0±4,5	55,6±3,5	53,6±4,0
	После лечения	25,0±4,6*	25,0±4,4*	27,8±3,2*	25,0±3,4*
Тяжелая	До лечения	78,1±7,2	75,0±7,4	71,4±5,1	69,4±6,2
	После лечения	53,6±8,2*	41,7±7,6*	41,7±5,3*	37,5±5,4**

\* $p < 0,05$  относительно подгрупп до лечения.

Таблица 3

Анализ динамики жалоб пациентов в зависимости от схем лечения РА

Жалобы	Сроки	БПВП		ГИБП	
		Группа 1а	Группа 1б	Группа 2а	Группа 2б
Затуманивание зрения, %	До лечения	16	16	13,3	14,6
	После лечения	0	0	0	0
Ощущение сухости, %	До лечения	24	18,6	13,3	10,6
	После лечения	5,3	2,6	2,6	0
Ощущение инородного тела, %	До лечения	10,6	13,3	9,3	5,3
	После лечения	1,3	0	1,3	1,3

По анализу базальной слезопродукции (тест Ширмера 2) в ходе лечения (рис. 1, 2) выявлено, что при легкой степени ССГ применение монотерапии Оксисала и его комбинации с циклоспорином А одинаково эффективно независимо от вида терапии РА. В то же время при средней и тяжелой степенях ССГ комбинация препаратов более предпочтительна ( $p > 0,5$ ).

При анализе результатов пробы Норна выявлена более высокая эффективность (на 9%) сочетания Оксисала с циклоспорином А при легкой и средней степенях тяжести ССГ по сравнению с монотерапией Оксисалом. При приеме БПВП стабилизация слезы была заметно меньше, чем у аналогичных групп по степени тяжести ССГ, в которых пациенты применяли ГИБП. Вероятно, это связано с побочными проявлениями общей терапии.

Однако в периодической литературе нет описаний подобных изменений слезной пленки при ССГ в корреляции с общим лечением РА.

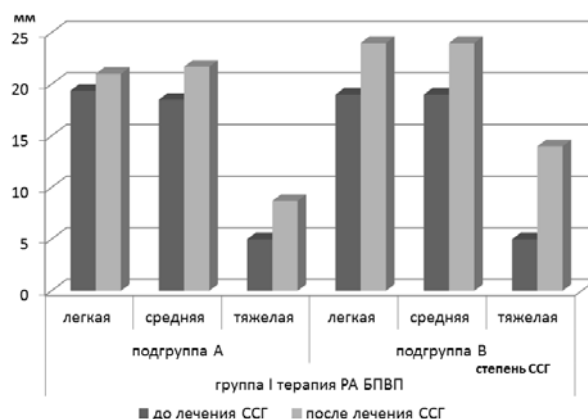


Рис. 1. Динамика изменения слезопродукции по тесту Ширмера 2 у пациентов с РА группы I

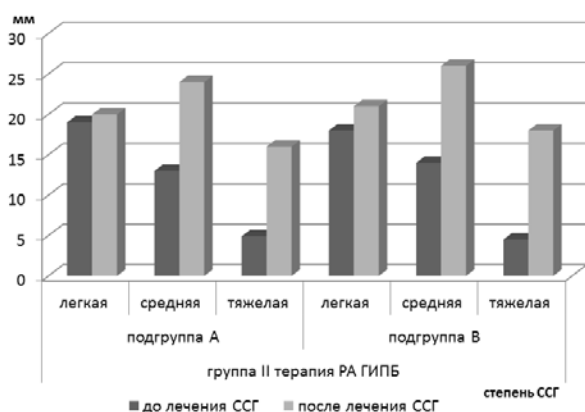


Рис. 2. Динамика изменения слезопроизводства по тесту Ширмера 2 у пациентов с РА группы II

При биомикроскопическом исследовании переднего отрезка глаза было отмечено уменьшение гиперемии конъюнктивы и отека переходной складки в подгруппах 1Б и 2Б в

70%, а в подгруппах 1А и 2А – всего в 57% случаев. Это свидетельствует о преимуществе комбинированной терапии даже при начальных проявлениях ССГ при РА.

Через 6 месяцев после начала лечения ССГ нами были изучены показатели осмолярности слезы. Данный критерий является наиболее объективным (количественным) показателем, который позволяет оценить эффективность воздействия препаратов при лечении ксероза роговицы. Как видно из данных, представленных в табл. 4, при легкой и средней степенях ССГ достоверное снижение осмолярности слезы достигнуто в обеих группах. Однако в подгруппах 1Б и 2Б наблюдалась тенденция к более низким значениям данного показателя, а при применении ГИПБ достигались минимальные значения.

Таблица 4

Динамика изменения осмолярности слезы у пациентов с РА в зависимости от степени тяжести ССГ

Степень	Сроки	БПВП		ГИПБ	
		группа 1а	группа 1б	группа 2а	группа 2б
Легкая	До лечения	312,0±1,8	314,0±1,2	310,0±1,4	309,0±0,9
	После лечения	306,0±1,6*	305,0±1,4*	305,0±1,1*	302,0±1,2**
Средняя	До лечения	324,0±2,2	326,0±2,3	325,0±1,5	322,0±1,8
	После лечения	309,0±2,1*	309,0±2,2*	309,0±2,0*	307,0±1,8*
Тяжелая	До лечения	341,0±4,6	345,0±4,4	335,0±5,2	338,0±4,6
	После лечения	334,0±5,8	315,0±4,6*	328,0±5,4	312,0±4,9*

\*p<0,05 относительно подгрупп до лечения. \*\*p<0,05 относительно всех подгрупп.

По данным изменения осмолярности слезы при лечении пациентов с тяжелым проявлением ССГ эффективность монотерапии слезозаместителем была низкой. При применении комбинации Оксиала с циклоспорином А в обеих подгруппах 1Б и 2Б отмечалось статистически значимое снижение данного показателя на 8,7% и на 7,7% соответственно.

### Выводы

1. У пациентов, принимающих в качестве лечения РА ГИПБ, ССГ протекает в более легких формах по сравнению с базовой терапией.

2. Количество субъективных жалоб у пациентов с РА при применении в схеме

терапии БПВП значительно больше, чем при использовании ГИПБ. Эффект комбинации Оксиала с циклоспорином А более выражен в группах с наиболее тяжелыми ксерозами.

3. Использование Оксиала в комбинации с циклоспорином А как патогенетической терапии целесообразно при средних и тяжелых стадиях ксероза роговицы у пациентов с ревматоидным артритом при любой схеме лечения РА.

4. При лечении пациентов с легкими проявлениями ССГ целесообразно назначение препарата Оксиал, но для достижения неэффективности лечения продолжать данную терапию в комбинации с циклоспорином А.

### Сведения об авторах статьи:

**Мирсанова Дилара Равиловна** – клинический ординатор кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. Адрес: 195196, г. Санкт-Петербург, Заневский проспект, 1/82. E-mail: dilara\_mirsaitova@rambler.ru.

**Борисов Дмитрий Александрович** – врач-офтальмолог офтальмологической клиники ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. Адрес: 195196, г. Санкт-Петербург, Заневский проспект, 1/82. E-mail: borisov.spb1978@yandex.ru.

**Даутова Земфира Ахияровна** – д.м.н., зав. офтальмологической клиникой ФГБОУ ВО СЗГМУ Минздрава России. Адрес: 195196, г. Санкт-Петербург, Заневский проспект, 1/82. E-mail: dautovazemfira@mail.ru.

### ЛИТЕРАТУРА

- Бржеский, В.В. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение) / В.В. Бржеский, Е.Е. Сомов. – 2-е, изд. перераб. и доп. – СПб.: Левша, 2003. – 119 с.
- Бржеский, В.В. Новые возможности медикаментозной терапии больных с роговично-конъюнктивальным ксерозом / В.В. Бржеский, И.В. Калинина, В.Ю. Попов // Русский медицинский журнал. Клиническая офтальмология. – 2016. – № 1. – С. 46.
- Егоров, Е.А. Применение раствора Хилопарин-Комод® в офтальмологической практике / Е.А. Егоров, Т.Б. Романова, Д.В. Кац // Клиническая офтальмология. – 2014. – Т. 14, № 4. – С. 1-6.
- Применение эмульсии циклоспоринола для коррекции изменений глазной поверхности при ношении контактных линз / Г.Б. Егорова [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2015. – № 1. – С. 36-42.

5. Мазуров, В.И. Инновационные методы лечения системных аутоиммунных заболеваний / В.И. Мазуров, Е. А. Трофимов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – № 2. – С. 165-168.
6. Садовникова, Н.Н. Особенности клиники, диагностики и лечения синдрома «сухого глаза» у женщин в постменопаузе/ Н.Н. Садовникова, Г.Ф. Кутушева // Офтальмологические ведомости. – 2011. – Т. 4, № 2. – С. 99-107.
7. Синяченко, О.В. Ревматоидный артрит и офтальмопатия /О.В. Синяченко, А.К. Павлюченко, Л.В. Лукашенко, Г.А. Гончар // Украинский ревматологический журнал. – 2012. – № 11. – С. 1-5.
8. Яни, Е.В. Персонализация слезозаместительной терапии в лечении синдрома «сухого глаза» различной этиологии / Е.В. Яни, Д.И. Ибрагимова // Эффективная Фармакология. Офтальмология. – 2013. – № 1(23). – С. 18-20.
9. Luo, L. Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface/ L. Luo // Eye Contact Lens. – 2005. – Vol. 31. – P.186-193.
10. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye Work Shop // The Ocular Surface. – 2007. – Vol. 5, № 2. – P. 108-152.
11. Perry, H.D. Efficacy of commercially available topical cyclosporine a 0,05% in the treatment of meibomian gland dysfunction/ H.D. Perry, S. Doshi-Carnevale, E.D. Donnenfeld, R. Solomon, S.A. Biser, A.H. Bloom //Cornea. – 2006. – Vol. 25. – P. 171-175.
12. Tomlinson, A. Tear film osmolarity: determination of a referent value for dry eye diagnosis / A. Tomlinson // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2006. – Vol. 47, № 10. – P. 4309-4315.