

23. Roson B, Carratala J, Fernandez-Sabe N. et al. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Arch. Intern. Med. 2004; 164: 502–08.

24. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. Thorax. 2012. Vol. 67. P. 71–79.

УДК 6
ГРНТИ 76

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТОПИЧЕСКОГО ЦИКЛОСПОРИНА А В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КЕРАТИТА.

1 Полтанова Татьяна Ивановна

2 Белоусова Наталья Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» министерства здравоохранения российской федерации, кафедра глазных болезней, нижний новгород, Российская Федерация.

Ответственный автор: Белоусова Наталья Юрьевна (моб. тел. 89601913718).

USAGE OF TOPICAL CYCLOSPORIN A IN PERIPHERAL ULCERATIVE KERATITIS COMPLEX THERAPY: OUR EXPERIENCE.

¹Poltanova Tatjana Ivanovna

²Belousova Natalya Urjevna

FEDERAL STATE BUDGETARY EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER EDUCATION 'PRIVOLZHSKY RESEARCH MEDICAL UNIVERSITY' OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION, DEPARTMENT OF EYE DISEASES, NIZHNY NOVGOROD, RUSSIAN FEDERATION.

РЕЗЮМЕ

Представлен опыт лечения периферической язвы роговицы на фоне ревматоидного артрита. Диагноз был установлен на основании данных анамнеза (периферическое изъязвление роговицы более 3 месяцев без признаков клинического улучшения на фоне проводимой антимикробной и противовирусной терапии), клинических проявлений (наличие глубокой периферической серповидной язвы роговицы в нижневисочном секторе на фоне ревматоидного артрита). После проведения курса стационарного лечения, включающего местное применение антибиотиков, противовирусных препаратов, пульс-терапию глюкокортикостероидами, десенсибилизацию и витаминотерапию, была достигнута слабая эпителизация язвенного дефекта и васкуляризация роговицы. Амбулаторно пациенту был назначен циклоспорин А 0,05% (Рестасис) 2 раза в сутки в виде инстилляций в комбинации с антисептиками, слезозаменителями и кератопротекторами в течение 3-х месяцев, что позволило добиться полной эпителизации язвенного дефекта роговой оболочки.

ABSTRACT

We showed our experience in peripheral corneal ulcer treatment associated with rheumatic arthritis. The diagnosis was made on the basis of anamnesis (peripheral corneal ulceration has been resistant to antimicrobial and antiviral treatment for 3 months), clinical manifestation (the presence of deep crescent peripheral corneal ulcer in the inferior temporal segment caused by rheumatic arthritis). The hospital disease management included topical antibiotics, antiviral drugs, pulse-therapy of steroids, antihistamines, vitamins and allowed to get slight corneal reepithelialization and vascularization. Topical cyclosporine A 0.05% 2 times per day with antiseptics, artificial tears and keratoprotectors were used as an outpatient treatment for 3 months and produced complete corneal defect healing.

Ключевые слова: периферический язвенный кератит, офтальмопатия при ревматоидной артрите, циклоспорин А.

Key words: peripheral ulcerative keratitis, ophthalmopathy in rheumatic arthritis, cyclosporine A.

Актуальность.

Ревматоидный артрит (РА) относят к системным аутоиммунным заболеваниям соединительной ткани, характеризующимся эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов [1].

Ревматоидный артрит с внесуставными проявлениями является высокоактивной, генерализованной формой болезни, встречающейся главным образом у серопозитивных больных и поражающей орган зрения [2]. Офтальмологические проявления ревматоидного артрита разнообразны, наблюдаются примерно в

20-27% случаев и включают увеит, склерит, эписклерит, сухой кератоконъюнктивит, кератит [3,4].

Офтальмопатия при РА является актуальной медико-социальной проблемой, требующей согласованной работы нескольких специалистов, при этом поражение глаз может приводить к тяжелым осложнениям, дополнительно усугубляя качество жизни пациентов [5].

Классическим проявлением кератита, ассоциированного с ревматоидным артритом, является периферический язвенный кератит (ПЯК) (*amir monsenin*), часто протекающий билатерально, относящийся к тяжелым деструктивным поражениям, приводящим к быстрому прободению роговицы и утрате зрительных функций в отличие от периферических поражений роговой оболочки другой этиологии [6,7]. Характерная локализация патологического процесса вдоль лимба объясняется особенностями строения и питания, а также иммунологическими особенностями перилимбальной зоны роговицы [8].

При ревматоидном артрите в крови циркулирует аномальное количество провоспалительных цитокинов, иммуноглобулинов, хемокинов, иммунных комплексов, нейтрофилов, макрофагов, которые аккумулируются в периферической части роговицы, поступая из лимбальных сосудов, и стимулируют выработку кератоцитами коллагеназы и матричных металлопротеиназ. Данные ферменты разрушают внеклеточный матрикс, способствуя развитию и прогрессированию язвенного процесса [9,10].

Единого мнения о лечении ПЯК на сегодняшний день нет, и терапия подобных заболеваний остается сложной задачей. Медикаментозные терапевтические подходы включают системное применение нестероидных противовоспалительных средств, кортикостероидов, иммуносупрессоров, а также слезозаменителей и кератопротекторов [11,12].

В лечении далекозашедшей стадии данного заболевания, сопровождающейся кератомалиацией, десцеметоцеле и угрозой перфорации роговицы, применяется сквозная кератопластика в сочетании с УФ-кросслинкингом [13].

Использование в комплексной терапии топических кортикостероидов исключает риск развития системных побочных эффектов, но задерживает эпителизацию роговицы и повышает риск перфорации [14,15].

С целью купирования аутоиммунного воспаления терапевтические схемы включают применение топических иммуносупрессоров. Циклоспорин А является представителем иммунодепрессантов, выделенный из грибов *Tolypodcladium inflatum* и обладающий мощным

иммуносупрессорным действием за счет блокады кальциневрина в Т-лимфоцитах, снижения выброса провоспалительных цитокинов и ингибирования апоптоза клеток конъюнктивы [16]. Местное применение в офтальмологии циклоспорина А нашло широкое распространение в лечении синдрома сухого глаза и у реципиентов трансплантата роговицы [17].

Цель настоящего исследования.

Представить опыт применения топического циклоспорина А в терапии периферической язвы роговицы.

Материал и методы.

Мы наблюдали пациента Ш., 68 лет, который обратился с жалобами на снижение зрения, чувство инородного тела в левом глазу, снижение зрительных функций. Со слов пациента, чувство инородного тела за веками беспокоило с декабря 2017 г, к окулисту по месту жительства обратился 14.02.2017г., где больному был установлен диагноз «Язва роговицы левого глаза» и рекомендовано применение ацикловира 3%, ципрофлоксацина 0.3%, диклофенака натрия 0.1% местно. На фоне проводимой терапии отмечалась отрицательная динамика. Правый глаз не видит около 5 лет. В анамнезе – сквозная послойная кератопластика правого глаза по поводу прободной язвы роговицы (документальных данных не предоставлено). При первичном осмотре: VIS OD = proectio lucus certa, VIS OS = 0,5 н/к, внутриглазное давление в пределах нормы. При биомикроскопии правого глаза тотальное помутнение роговицы с новообразованными сосудами, подлежащие среды не просматриваются, глазное дно не просматривается.

При биомикроскопии левого глаза выявлена выраженная смешанная инъекция глазного яблока, в нижне-темпоральном секторе роговица инфильтрирована, с 2 до 6 час в 2 мм от лимба серповидная язва с чистым дном в глубоких слоях, без признаков эпителизации. Центральный край язвенного дефекта подрыт (Фото 1), начальное помутнение хрусталика.

Данные лабораторных исследований:

Культуральные исследования отрицательные.

ОАК: Er $3,71 \cdot 10^{12}/л$, Hb 109г/л, Le $15.16 \cdot 10^9/л$, Neu 78.8%, Mon 4.2%, Lym 14%, Bas 0 %, Eos 0.98%, Tr $186 \cdot 10^9/л$; Глюкоза крови: 4,8 ммоль/л

Антитела к ВИЧ, Кардиолипидовая проба, Антитела к HCV, HBsAg отриц.,

С-реакт белок 43.70 мг/л, ревматоидный фактор 78.1 Ме/мл.

Заключение ревматолога: Ревматоидный артрит серопозитивный, развернутая стадия, активность II, РС II, ФК 2.

На момент обращения пациента базисная терапия РА не проводилась.

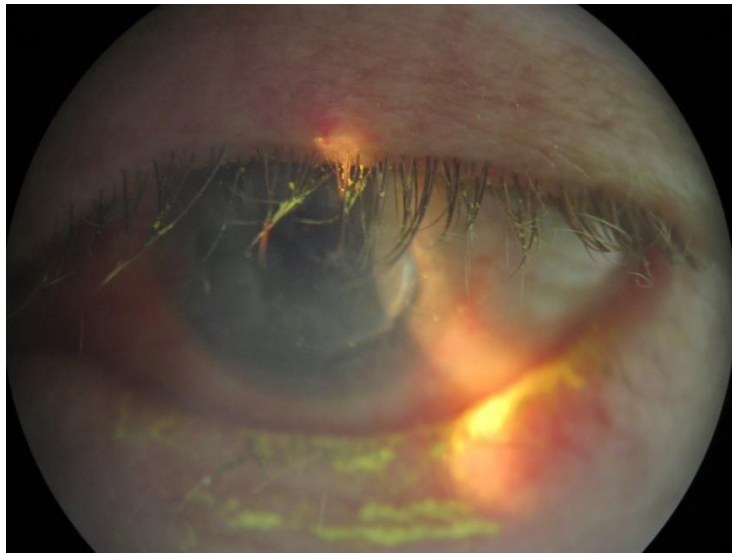


Фото 1. Биомикроскопия левого глаза пациента до проведения иммуносупрессивной терапии.

Больному было назначено лечение: инстилляцией: офлоксацин 0,5% 4 раза в сутки, офтальмоферон 4 раза в сутки, мидриацил 1% 2 раза в сутки; инъекции: глюкокортикостероидная терапия - дексаметазон 0,4% внутривенно капельно по схеме с 64 мг, десенсибилизирующая терапия - супрастин 1 мл внутримышечно, витаминотканевая терапия.

Выписан с улучшением. При выписке VIS OS = 0.5 н/к. Инфильтрация роговицы уменьшилась. В ниже-наружных отделах роговицы с 3 до 6 час в 2 мм от лимба серповидная язва с чистым дном в средних слоях, с сохранением подрывтого края, по периферии слабая эпителизация и васкуляризация, передняя камера средней глубины, камерная влага прозрачная, начальное помутнение хрусталика.

При выписке больному было рекомендованы инстилляцией в левый глаз: Циклоспорин А 0,05% (Рестасис) 2 раза в сутки, Пиклоксидин 0.05% (Витабакт), слезозаместительная терапия (Стиллавит) 4 раза в сутки чередовать с Декспатенолом 5% (Корнерегель) 4 раза в сутки.

Результаты и обсуждение.

При осмотре через 1 месяц на фоне назначенной терапии зрительные функции оставались на прежнем уровне (VIS OS = 0.5 н/к), сохранялась незначительная инъекция глазного

яблока. В ниже-наружных отделах роговицы протяженность и глубина серповидного язвенного дефекта уменьшились, отмечался подрывтый край с 3 до 4 часов, по периферии активная эпителизация и васкуляризация. Признаки воспалительной реакции в передней камере не выявлены. Внутриглазное давление в пределах нормы. Терапию в прежнем объеме рекомендовано продолжить.

При осмотре в динамике через 2 месяца обнаружено отсутствие признаков воспаления, эпителизация язвенного дефекта роговой оболочки, периферическое помутнение роговицы с 2 до 6 часов с большим количеством новообразованных сосудов. Больному было рекомендовано продолжить применение препарата Рестасис 0.05% 2 раза в сутки.

При обследовании через 3 месяца на фоне проводимой терапии зрительные функции оставались на прежнем уровне, отек роговицы купирован, поверхность роговицы эпителизована, внутриглазное давление в пределах нормы. В зоне поражения отмечалась активная васкуляризация. Признаки воспалительной реакции в передней камере не выявлены (Фото 2).

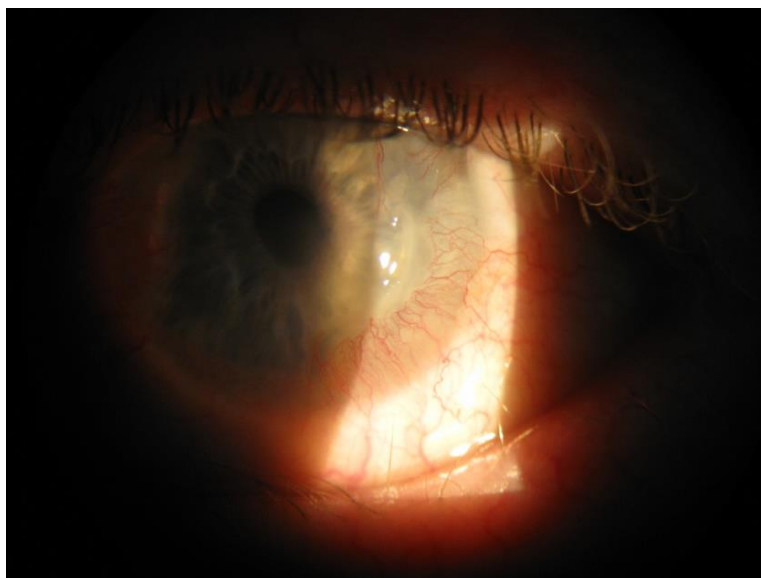


Фото 2. Биомикроскопия левого глаза пациента через 3 месяца иммуносупрессивной терапии.

Выводы.

Стандартная терапия периферического язвенного кератита, ассоциированного с ревматоидным артритом, обычно малоэффективна, так как применение топических кортикостероидов повышает риск развития перфорации роговицы. Нестероидные противовоспалительные средства также могут способствовать дальнейшему расплавлению роговой оболочки. В данном случае, с целью купирования аутоиммунного воспаления, патогенетически обоснованным является применение топического иммуномодулятора Циклоспорина А 0,05% (Рестасис).

Список литературы.

1. Nasonov E.L., Popkova T.V., Novikova D.S. Cardiovascular disease in rheumatic diseases. *Ter Arkh.* 2018; 90(5): 4-12. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890514-12>.
2. Назаров Б.Д., Саидов Е.У., Халилова Д.А., Р.Н. Зубайдов Р.Н., Шодиев Б.Р. Ревматоидный артрит с системными проявлениями: диагностика, индикаторы неблагоприятного течения// *Науч-практич ревматол.* 2012; 50(6): 45-49. [Nazarov B.D., Saidov E.U., Khalilova D.A., R.N. Zubaidov R.N., Shodiev B.R. Revmatoidnyi artrit s sistemnymi proyavleniyami: diagnostika, indikatory neblagopriyatnogo techeniya. *Nauch-praktich revmatol.* 2012; 50(6): 45-49. (In Russ).]
3. Murray P.I., Rauz S. The eye and inflammatory rheumatic diseases: The eye and rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis. *Best pract Res Clin Rheumatol.* 2016; 30(5): 802-825. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2016.10.007>.
4. Artifoni M., Rothschild P.R., Brezin A., Guillevin L., Puechal X. Ocular inflammatory diseases associated with rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014; 10(2): 108-116. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.185>.
5. Kotter I., Stubiger N., Deuter C. Ocular involvement in rheumatoid arthritis, connective tissue

diseases and vasculitis. *Z Rheumatol.* 2017; 76(8): 673-681. <https://doi.org/10.1007/s00393-017-0372-7>.

6. Дроздова Е.А., Тимошевская Е.И. Дифференциальная диагностика и тактика лечения периферических поражений роговицы// *Точка зрения. Восток-запад.* 2017; 1: 57-60. [Drozdova E.A., Timoshevskaya E.I. *Differentsial'naya diagnostika i taktika lecheniya perifericheskikh porazhenii rogovitsy. Tochka zreniya. Vostok-zapad.* 2017; 1: 57-60. (In Russ).]

7. Timlin H.M., Hall H.N., Foot B., Koay P. Corneal perforation from peripheral ulcerative keratopathy in patients with rheumatic arthritis: epidemiological findings of the British Ophthalmological Surveillance Unit. *Br J Ophthalmol.* 2018; 102(9): 1298-1302. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-310671>.

8. Yagci A. Update on peripheral ulcerative keratitis. *Clin Ophthalmol.* 2012; 6: 747-754. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S24947>.

9. Markovitz E., Perry Z.H., Tsumi E., Abu-Shakra M. Ocular involvement and its manifestations in rheumatoid arthritis patients. *Harefuah.* 2011; 150(9): 713-751.

10. Cao Y., Zhang W., Wu J., Zhang H., Zhou H. Peripheral Ulcerative Keratitis Associated with Autoimmune Disease: Pathogenesis and Treatment. *J Ophthalmol.* 2017; 2017: 7298026. <https://doi.org/10.1155/2017/7298026>.

11. Watanabe R., Ishii T., Yoshida M., Takada N., Yokokura S., Shirota Y., Fujii H., Harigae H. Ulcerative keratitis in patients with rheumatoid arthritis in the modern biologic era: a series of eight cases and literature review. *Int J Rheum Dis.* 2017; 20(2): 225-230. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12688>.

12. Stamate A., Avram C.I., Malciolu R., Oprea S., Zemba M. [Peripheral ulcerative keratitis]. *Oftalmologia.* 2014; 58(4): 10-15.

13. Русакова Ю.А., Рахимова Э.М., Усубов Э.Л. Клинический случай двусторонней кератомалиции при системном ревматоидном артрите// *Современные технологии в*

офтальмологии. 2019; 5: 299-303. [Rusakova Yu.A., Rakhimova E.M., Usubov E.L. Klinicheski sluchai dvustoronnei keratomalyatsii pri sistemnom revmatoidnom artrite. Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii. 2019; 5: 299-303. (In Russ).]

14. Степанов В.К., Муриева И.В., Исаева О.В. Лечебная пересадка роговицы при деструктивной кератопатологии у больных ревматоидным полиартритом// Вестник Оренбургского государственного университета. 2015; 12(187): 231-233. [Stepanov V.K., Murieva I.V., Isaeva O.V. Lechebnaya peresadka rogovitsy pri destruktivnoi keratopatologii u bol'nykh revmatoidnym poliartritom. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta. 2015; 12(187): 231-233. (In Russ).]

15. Araki-Sasaki K., Katsuta O., Mano H., Nagano T., Nakamura M. The effects of oral and topical corticosteroid in rabbit corneas. BMC

Ophthalmol. 2016; 16(1): 160. <https://doi.org/10.1186/s12886-016-0339-5>.

16. Белоусова Н.Ю., Полтанова Т.И. Возможности применения цитостатиков в офтальмологии// Казанский медицинский журнал. 2019; 100(4): 673-679. [Belousova N.Yu., Poltanova T.I. Vozmozhnosti primeneniya tsitostatikov v oftal'mologii. Kazanski meditsinskii zhurnal. 2019; 100(4): 673-679. (In Russ).]

17. Газизова И.Р., Батыршин Р.А., Примов Р.Э., Мадьярова Л.Р. Опыт применения местной лекарственной формы циклоsporина А при кератопластике высокого риска// Медицинский вестник Башкортостана. 2014; 9(2): 178-181. [Gazizova I.R., Batyrshin R.A., Primov R.E., Mad'yarova L.R. Opyt primeneniya mestnoi lekarstvennoi formy tsiklosporina A pri keratoplastike vysokogo riska. Meditsinskii vestnik Bashkortostana. 2014; 9(2): 178-181. (In Russ).]

УДК 548:612.313; 614.2

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОКРИСТАЛЛОВ ДЕГИДРАТИРОВАННОЙ СЛЮНЫ КАК ИНДИКАТОР ДОНОЗОЛОГИЧЕСКОГО УРОВНЯ ЗДОРОВЬЯ

DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2020.1.77.963

Карабаев М., Ботиров М.Т., Гасанова Н.М.

Ферганский филиал ТМА

АННОТАЦИЯ

На основе морфофункциональных показателей организма 43 практически здоровых студентов медицинского вуза оценен донозологический уровень их здоровья. Изучены также, морфологические показатели микрокристаллов твердой фазы их ротовой жидкости, полученные методом дегидратации микрокапли. При этом обнаружено, наличие статистически достоверной зависимости величины этого показателя от уровней здоровья обследованных.

Установлены величины показателей морфологические структуры микрокристаллов дегидратированного образца ротовой жидкости, рекомендуемые как диагностические критерии донозологического уровня здоровья здорового человека.

Ключевые слова Донозологические состояния и уровни здоровья. Ротовая жидкость. Морфологические показатели фации дегидратированной ротовой жидкости. Донозологическая диагностика. Диагностические критерии.

Актуализация концепции системы охраны здоровья, направленной на сохранение здоровья здорового человека, придает особое значение проблеме оценки уровня индивидуального здоровья. Таким образом, на современном этапе развития общества особо остро стоит проблема диагностики уровня здоровья здорового человека. Однако, современная медицина в большинстве случаев выявляет наличие того или иного заболевания, а не диагностирует уровень здоровья. Врачи не получают информацию о снижении уровня здоровья здорового человека, что приводит к запозданию профилактических мероприятий. Если в отношении заболеваний существует хорошо разработанная и общепринятая номенклатура (классификация) болезней, то здоровье до последнего времени не имело соответствующих классификаций. В настоящее время термин "здоровье" зачастую трактуется, как отсутствие болезни. Концепция здоровья, разработанная в космической и профилактической медицине [1-3], рассматривает переход от здоровья к болезни как

процесс постепенного снижения адаптационных возможностей организма и развития донозологических состояний, который происходит в результате снижения функционального резерва его регуляторных систем. Таким образом, проявлению болезни, как результата срыва адаптации предшествуют донозологические и преморбидные состояния. Именно эти состояния у практически здоровых людей и являются объектом донозологического контроля.

Отметим, что понятие о донозологическом состоянии в оценке здоровья человека фактически опирается на законы древней медицины, изложенные более тысячи лет назад известным врачом и философом Абу Али Ибн Синоу - Авиценной, который выделял шесть состояний здоровья человека [3]:

1. Тело здоровое до предела.
2. Тело здоровое, но не до предела.
3. Тело не здоровое, но и не больное.
4. Тело, легко воспринимающее здоровье.
5. Тело больное, но не до предела.