

# Кератопротектор Систейн®

## В комплексной медикаментозной терапии эндокринной офтальмопатии

С.В. СААКЯН,  
О.Г. ПАНТЕЛЕЕВА

Московский НИИ глазных  
болезней им. Гельмгольца

*Поражение органа зрения при заболевании щитовидной железы у нас в стране принято называть эндокринной офтальмопатией (ЭО). Глаз и орбиту считают органом-мишенью при тиреопатиях. ЭО находится на стыке двух клинических разделов медицины: эндокринологии и офтальмологии, а лечение больных должно осуществляться врачами двух специальностей – эндокринологами и офтальмологами (2, 11, 13, 14, 16, 17). С точки зрения клинициста для решения вопроса о сроках, методе лечения важно определить не только форму и симптомы поражения орбиты, но степень активности патологического процесса.*

**В**месте с тем нужно четко понимать разницу между тяжестью и активностью ЭО. Активная ЭО соответствует стадии, в которую она манифестирует или утяжеляется, и у пациента происходит прогрессивное ухудшение имеющихся проявлений ЭО. В противоположность этому, при неактивной ЭО, процесс остается стабильным, несмотря на то, что пациент продолжает предъявлять серьезные жалобы. Следует помнить, что ЭО может сопровождать оптическая нейропатия, вторичная гипертензия и/или поражение роговицы (от симптомов синдрома «сухого глаза» до язвы роговицы).

В настоящее время медикаментозное лечение ЭО включает глюкокортикоидную терапию (ГКТ), лучевую терапию, эфферентные методы лечения, иммуносупрессивную терапию, аналоги соматостатина,

иммуноглобулины, хирургическое лечение (экстренная и реабилитационная хирургия), а также длительное назначение кератопротекторов. Применяют вышеперечисленные методы как самостоятельно, так и их комбинации.

**Материал и методы:** проанализированы отдаленные результаты медикаментозной терапии ЭО 254 больных (506 глаз, у двух больных – *monoculus*) с разными стадиями развития патологического процесса: стадия компенсации – 96 глаз (острота зрения – 1,0), субкомпенсации – 215 глаз (острота зрения – от 0,8 до 1,0) и декомпенсации – 195 глаз (острота зрения – 0-0,7). Стадию компенсации оценивали для каждого глаза и орбиты отдельно по предложенной у нас в стране балльной оценке тяжести процесса (А.Ф. Бровкина, 2004). Больные получали базисное лечение в отделе офтальмоонкологии и радиологии ФГУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» с 2002 по 2005 гг. Подавляющее количество составили женщины (Ж:М = 3,07:1) в возрасте от 13 до 75 лет (средний – 45,7 лет). Степень экзофтальма составил 14-37 мм. Наряду с общепринятыми офтальмологическими методами, всем пациентам проводили компьютерную периметрию (КП), компьютерную томографию (КТ) и другие методы обследования (по показаниям) в динамике.

Для оценки слезопродукции мы использовали пробы Ширмера (суммарная слезопродукция) и Джонса (основная слезопродукция), а эффективность местного лечения оценивали на основании динамики субъ-

ективных и объективных симптомов пациентов и результатов функциональных проб (пробы Ширмера и Джонса). Эти диагностические тесты достаточно чувствительны, просты в исполнении и могут быть выполнены любым офтальмологом.

В анамнезе 76 больным была рекомендована субтотальная резекция щитовидной железы (ЩЖ) и/или радиойодтерапия, из них – 32 больным гормонозаместительная терапия была назначена только через 2-12 мес. после операции, в девяти случаях – до обращения к офтальмологу гормонозаместительное лечение не проводили вообще. Наиболее тяжелые формы течения ЭО наблюдали на фоне первичного или послеоперационного гипотиреоза (42,3% больных). Чаще встречалось одновременное поражение обеих орбит (61,2%). При метакронном варианте интервал между поражением орбит составил 4-36 месяцев и напрямую связан с рецидивом заболевания ЩЖ.

Практически у всех пациентов основными жалобами были слезотечение, чувство инородного тела, засоренности, чувство дискомфорта и др., которые усиливались в течение суток. Характерны жжение и резь в глазу, особенно при воздействии ветра, дыма, кондиционированного воздуха и других подобных раздражителей, при использовании тепловентиляторов (симптомы синдрома «сухого глаза»). При этом в клинической картине обращало на себя внимание полное смыкание глазной щели в 453 глазах, вместе с тем, практически в половине наблюдений (204 глаза – 40,6%) мы

отметили наличие разной степени поверхностных дефектов в нижних отделах роговицы, которые окрашивались флюоресцеином. Наличие десквамации эпителия роговицы можно объяснить механической травмой роговицы при вытирании слезы или неполным смыканием глазной щели во время сна.

Отдаленные результаты комплексной медикаментозной терапии удалось проследить у 236 больных (срок наблюдения составил от 8 до 60 мес., в среднем – 27,5 мес.). Эффективность проведенного лечения оценивали по анализу данных, полученных при детальном офтальмологическом обследовании, включавшем визометрию, тонометрию, КП и КТ-исследование и результатам диагностических проб Ширмера и Джонса.

Больным наряду с ГКТ (пульс-терапия метипредом, интермиттирующая схема, локальная терапия), различными методами (внутривенное введение, пероральный прием дексаметазона или метипреда, ретробульбарное или парорбитальное введение препаратов) и режимами введения глюкокортикоидных препаратов проводили симптоматическое лечение, включающее метаболическую, сосудорасширяющую терапию, витаминотерапию, дегидратацию, физиотерапию и местную терапию кератопротекторами в зависимости от степени тяжести поражения роговицы.

**Результаты и их обсуждение.** Лечение ЭО следует начинать с терапевтических мероприятий, направленных на нормализацию функции ЩЖ. При определении плана лечения больного ЭО необходимо уточнить не только форму заболевания (липогенная, мышечная или смешанная), но степень активности заболевания. Wiersinga W.M. предлагает следующий алгоритм лечения ЭО в зависимости от стадии активности:

- при активной стадии – ГКТ (при наличии оптической нейропатии) – лучевая терапия, ургентная декомпрессия орбит (при прогрессирующем снижении зрения);
- при неактивной стадии – реабилитационная хирургия (декомпрессия орбит, реконструктивные операции на мышцах глаза);
- независимо от активности ЭО необходимо поддерживать эутиреоз и длительно использовать кератопротекторы.

ГКТ в лечении ЭО используют с середины прошлого века, назначая препараты как местно, так и системно (7). ГКТ при лечении ЭО эффективна в связи со своим мощным противовоспалительным, противоотечным и иммуносупрессивным действием, включая их действие на Т- и В-лимфоциты. ГКТ – терапевтический фундамент при лечении ЭО – наиболее эффективна в активной стадии заболевания, при оптической нейропатии или дисфункции экстраокулярных мышц (при отсутствии фибротических изменений) (9). Являясь препаратами выбора более чем у 50% больных с ЭО, глюкокортикоиды в комбинации с лучевой терапией или декомпрессионными операциями повышают эффективность лечения до 70% (3, 4, 9, 10, 15, 25).

Местное введение ГКТ можно рассматривать у больных с активной ЭО при противопоказаниях к системной КС-терапии и при неактивной стадии ЭО, осложненной наличием латентной стадии оптической нейропатии. Эффективность местного введения ГКТ менее удовлетворительна и составляет не более 25% (9). Другим признанным мето-

# СИСТЕЙН®



Подробности на сайте  
[www.systane.ru](http://www.systane.ru)

## КАПЛЯ КОМФОРТА ДЛЯ ВАШИХ ГЛАЗ

- снимает проявления синдрома «сухого глаза»
- обладает уникальной способностью превращаться из жидкости в гель после закапывания
- не вызывает затуманивания зрения
- обеспечивает длительный комфорт в течение дня

Перед использованием ознакомьтесь с инструкцией по применению офтальмологического средства СИСТЕЙН® Рег. уд-е ФС №2006/2778 от 28.12.2006

дом ГКТ является пероральный прием. По мнению некоторых авторов, этот метод лечения эффективен только при незначительных изменениях в тканях орбиты и при наличии оптической нейропатии. Однако такой вид ГКТ приводит к незначительному уменьшению экзофтальма, возможен рецидив заболевания не только когда окончен курс лечения, но и при снижении доз препарата (9, 25).

В литературе отмечено, что наилучшие результаты при лечении ЭО, особенно при наличии оптической нейропатии, показал метод внутривенного введения ГКТ – пульс-терапия (9, 25). Внутривенное введение больших доз глюкокортикоидов более предпочтительно, чем пероральное применение, результат лечения лучше, с минимальным количеством побочных эффектов (6, 10, 21, 25). Кроме того, системное введение глюкокортикоидов показало свою высокую результативность при оптической нейропатии (21).

Эффективность лучевой терапии обусловлена высокой радиочувствительностью лимфоцитов (9, 12, 23). Ранее применяли дистанционную рентгенотерапию, эффективность которой составляет 60% (21). В последние десятилетия у нас в стране применяют дистанционную гамма-терапию, а за рубежом – супервольтажный линейный ускоритель (5, 12). Суммарная очаговая доза составляет 20 Гр (7-9, 12, 18). Это безопасная и эффективная доза при лечении прогрессирующей ЭО (8, 13, 21).

Многие авторы указывают, что в активную стадию ЭО наиболее эффективно сочетание ГКТ и лучевой терапии (8, 12, 13, 19). Комбинация двух методов лечения позволяет достичь быстрой регрессии клинических симптомов и характеризуется стойкой ремиссией. Проведение лучевой терапии может способствовать улучшению подвижности глаз, но только если облучение проведено в течение активной стадии заболевания. При фиброзных изменениях глазодвигательных мышц лучевая терапия оказывается неэффективной. Величина экзофтальма на фоне лучевой терапии уменьшается, но не более чем на 1-2 мм (12, 13). Эффективность дистанционной гамма-терапии составляет 60%-96% (9, 22).

Наиболее эффективно сочетание ГКТ с лучевой терапией (7, 9, 12, 19, 21), что позволяет уменьшить суммарную дозу глюкокортикоидных препаратов и предотвратить проведение декомпрессионных операций на орбите (20), а также характеризуется быстрой регрессией клинических симптомов и стойкой ремиссией (19). Проведение лучевой терапии после окончания ГКТ не имеет значительного терапевтического эффекта (24).

Наиболее распространенной является местная терапия, направленная на преодоление гипоплакимии («искусственная слеза» и ее заменители), на предотвращение вторичной инфекции (капли и мази) и на улучшение регенерации эпителия конъюнктивы и роговицы.

Наиболее эффективно монокомпонентное местное лечение пациентов с легким роговично-конъюнктивальным ксерозом и ксерозом средней тяжести. Выбор препарата осуществляли, ориентируясь на показатели стабильности слезной пленки и субъективные ощущения больных на фоне пробных инстилляций препаратов «искусственной слезы». В основе назначения местной терапии – сохранение максимального количества естественной влаги глаза. При этом глазные капли выполняли функцию заменителей слез, поскольку препараты «искусственной слезы» – это целая группа, объединяющая растворы (с консервантом или без последнего), гели (с консервантом или без последнего) и смазки (известные глазные формы Солкосерила и Актовегина и др.). Главной составляющей этой группы препаратов являются гидрофильные полимеры, которые, благодаря своей структуре и молекулярному весу, удерживаются на поверхности глаза, смазывая последнюю, способствуя улучшению питания роговицы и конъюнктивы, что в конечном результате уменьшает или нивелирует дискомфорт в глазу. До появления на отечественном рынке лекарственных препаратов нового средства Систейн® (нами активно используется с 2008 года) в качестве кератопротекторов в основном назначали Солкосерил, Актовегин, Корнерегель. Существенным

недостатком вышеперечисленных средств являлись сухие корочки застывшего на ресницах препарата, которые появлялись при неумелом применении гелей пациентами, и невозможность ношения в период длительного лечения контактных линз. Кроме того, при выборе лекарственного препарата местного действия определенное внимание мы уделяли и консервантам, содержащимся в них. Клиническая практика свидетельствует, что ряду консервантов присуще токсичное действие. В этом отношении наиболее токсичными являются растворы бензалкония хлорида и хлорбутанола. Токсичный эффект последних связан с нарушением слезопродукции, изменениями структуры эпителия роговицы, а в случае его отсутствия – губительным действием на строму и эндотелий роговицы.

При определении объема местной терапии мы учитывали показатели проб Ширмера и Джонса, исходя из следующих нормальных показателей: проба Ширмера –  $\geq 15$  мм за 5 мин., проба Джонса –  $\geq 10$  мм за 5 мин. (1).

Так, при показаниях пробы Ширмера – 10-14 мм/5 мин., пробы Джонса – 6-9 мм/5 мин., назначали 3-4 закапывания препарата Систейн® в день. При снижении диагностических показателей до 6-9 мм/5 мин. (проба Ширмера) и 2-5 мм/5 мин. (проба Джонса) инстилляцией препарата Систейн® рекомендовали до 6-8 раз в сутки, а на ночь за веки закладывать смазку. При тяжелых случаях поражения роговицы (проба Ширмера –  $< 5$  мм/5 мин., проба Джонса – 0-1 мм/5 мин.) мы использовали глазные капли, улучшающие трофику, репаративные процессы и стимуляторы регенерации тканей и не менее 4 раз в день – мазевая смазка. Хорошо себя зарекомендовали инстилляцией в конъюнктивальную полость витаминных и аминокислотных препаратов (Тауфон, Витасик и др.), использование стимуляторов регенерации роговицы и конъюнктивы (Актовегин, Солкосерил, Корнерегель).


Анализируя литературные источники, мы обратили внимание на данные о безопасных с точки зрения воздействия на эпителиальную поверхность роговицы, свойствах

консерванта поликвад, входящего в состав препарата Систейн®. Поликвад представляет собой высокомолекулярный полимерный компонент с высокой антибактериальной активностью. По данным производителя, Поликвад очень хорошо переносится пациентами (толерантность – > 99%). При этом Поликвад совместим с любыми типами контактных линз (молекула поликвада имеет большой размер (225 А) и поэтому не абсорбируется на материале мягких контактных линз, размер пор которых составляет < 50 А. Кроме того, в препарате Систейн®, помимо безопасного консерванта и сбалансированного ионного состава, введена уникальная полимерная основа, полученная на основе гуарового растения. Благодаря этой составляющей первично жидкая форма препарата Систейн® после взаимодействия с естественной слезой человека и поверхностью глаза превращается в гель, что, с одной стороны, удлиняет время увлажнения поверхности глаза, а с другой, создает на ней структуру, приближающуюся по своим свойствам к нейтральному муцину. За период наблюдения (6-12 мес.) за больными, получавшими Систейн®, отмечено, что после одно-

кратного закапывания препарата Систейн® у всех больных произошло выраженное снижение субъективного дискомфорта. Следует также отметить, что показатель субъективного дискомфорта сохранялся на протяжении первых 2 часов после закапывания препарата Систейн®. Результаты проведенных исследований позволили установить, что, с учетом продолжительности эффекта, Систейн® следует инстиллировать с периодичностью не менее 3 раз.

У больных с легким роговично-конъюнктивальным ксерозом и ксерозом средней тяжести, начиная с 7 дня терапии препаратом Систейн® статистически достоверно снизился показатель субъективного дискомфорта ( $p < 0,001$ ). Показатели основной и суммарной слезопродукции оказались закономерно стабильными на протяжении всего срока наблюдения. По результатам наблюдения за пациентами с тяжелой клинической формой поражения роговицы установлено, что статистически достоверное уменьшение выраженности субъективных симптомов отмечено только через 6 недель лечения препаратом Систейн®. В целом препарат Систейн® оказался высокоэффективным в лечении

больных с ксерозом легким и средней тяжести клинического течения.

**Заключение.** При назначении лечения ЭО необходимо определить форму и симптомы поражения орбиты, степень активности патологического процесса, определить симптомы, свидетельствующие о поражении зрительного нерва и сетчатки и степень поражения переднего отрезка глаза. Для местного лечения легкой или средней тяжести проявлений симптомов синдрома «сухого глаза» следует рекомендовать капли Систейн®, т.к. результаты нашего наблюдения показали, что глазные капли Систейн® эффективны при лечении больных ЭО, с интервалом закапывания 3-4 раза в сутки в течение длительного периода (не менее 6-8 недель и до года). Препарат хорошо переносится больными, безопасен и удобен в применении. Аллергических проявлений в нашем наблюдении не отмечено. Неприятных ощущений инстилляции препарата не вызывали, на остроту зрения препарат не влиял. Большинство больных ЭО отмечали уменьшение мучительных субъективных симптомов: сухости, жжения и чувства инородного тела в глазу и др. 

## Литература

- Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение). // Изд. 2-е, част. перераб. и доп., СПб.: Изд-во «Левша». 2003. – 119 с.
- Бровкина А.Ф., Павлова Т.Л. Эндокринная офтальмопатия с позиции офтальмолога и эндокринолога РМЖ. Клиническая офтальмология, 2000, т. 1, № 1, с. 11-14.
- Лозанов Б.С. Свременни аспекти на етиологията, патогенезата и лечението на ендокринната офтальмопатия. Эндокринология. 1996, 2, 4-13.
- Abalkhail S., Doi S.A.R., Al-Shoumer K.A.S. The use of corticosteroids versus other treatments for Graves' ophthalmopathy: A quantitative evaluation. Med Sci Monit. 2003, v. 9, № 11, p. 477-483.
- Bartalena L. Graves' ophthalmopathy: search for shared autoantigen(s) continues. J Endocrinol Invest. 2005. V 28, № 5, p. 396-397.
- Bartalena L. Editorial: glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy: how and when. J Clin Endocrinol Metab. 2005, V 90, № 9, p. 5497-5499.
- Bartalena L., Marcocci C., Pinchera A. Graves' ophthalmopathy: a preventable disease? Eur J Endocrin. 2002. V 146, Is. 4, p.457-461.
- Bartalena L., Marcocci C., Tanda M.L., Pianthanida E., Lai A., Marino M., Pinchera A. An update on medical management of Graves' ophthalmopathy. J Endocrinol Invest. 2005. V 28, № 5, p. 469-478.
- Bartalena L., Pinchera A., Marcocci C. Management of Graves' Ophthalmopathy: Reality and Perspectives. Endocrine Reviews. 2000, V 21, № 2, p. 168-199.
- Ciric J., Zarkovic M., Stojanovic M., Pepenezic Z., Randjelovic G., Gligorovic M., Trbojevic B., Drezgic M., Nesovic M. Treatment of Grave's ophthalmopathy with high doses of corticosteroids. Srp Arh Celok Lek. 2000. V 128, № 5-6, p. 179-183.
- Clauser L., Galie M., Sarti E., Dallera V. Rationale of treatment in Graves ophthalmopathy. Plast Reconstr Surg. 2001. V 108, № 7, p. 1880-1894.
- Cockerham K.P., Kennerdell J.S. Does radiotherapy have a role in the management of thyroid orbitopathy? View, Br. J. Ophthalmol. 2002. V 86, p. 102-107.
- Cornblath W.T. Thyroid Eye Disease. Curr Treat Options Neurol. 2000. V 2, № 5, p. 401-406.
- Fung S., Malhotra R., Selva D. Thyroid orbitopathy. Aust Fam Physician. 2003, V 32, № 8, p. 615-620.
- Hart R.H., Kendall-Taylor P., Crombie A., Perros P. Early response to intravenous glucocorticoids for severe thyroid-associated ophthalmopathy predicts treatment outcome. J Ocul Pharmacol Ther. 2005. V 21, № 4, p. 328-336.
- Hejzmanova D., Jebava R., Sverak J., Langrova H. Kasuistika. Endokrini orbitopatie. Prispovek k nekterym diagnostickym problemum endokrinni orbitopatie. Lek. Zpr. LF UK Hradec Kralove. 1996. V 41, № 5-6, p. 187-194.
- Heufelder A.E., Schworm H. D., Hofbauer L.C. Die endokrine Orbitopathie. Dtsch. Arztebl. 1996, V 20, 1043-1049.
- Kahaly G., Rösler H.-P., Pitz S., Hommel G. Low-Versus High-Dose Radiotherapy for Graves' Ophthalmopathy: A Randomized, Single Blind Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2000. V 85, № 1, p. 102-108.
- Kulig G., Kazmierczyk-Puchalska A., Krzyzanowska-Swiniarska B., Pilarska K. Effectiveness of treatment for thyroid orbitopathy in patients hospitalized at the Endocrinology Department of Pomeranian Medical University. Przegł Lek. 2004. V 61, № 8, p. 852-854.
- MacAndie K., Harnett A.N., Kyle P. Restoration of vision by radiotherapy for severe, acute, steroid-refractory, congestive thyroid orbitopathy. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2000. V 12, № 3, p. 188-191.
- Marcocci C., Bartalena L., Tanda M.L., Manetti L., Dell'Unto E., Rocchi R., Barbesino G., Mazzi B., Bartolomei M.P., Lepri P., Cartei F., Nardi M., Pinchera A. Comparison of the Effectiveness and Tolerability of Intravenous or Oral Glucocorticoids Associated with Orbital Radiotherapy in the Management of Severe Graves' Ophthalmopathy: Results of a Prospective, Single-Blind, Randomized Study. J Clin Endocrinol Metab. 2001. Vol. 86, № 8, p. 3562-3567.
- Marquez S.D., Lum B.L., McDougall I.R., Katkuri S., Levin P.S., MacManus M., Donaldson S.S. Long-term results of irradiation for patients with progressive Graves' ophthalmopathy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001. V 51, № 3, p. 766-774.
- McNab A.A. Does radiotherapy have a role in the management of thyroid orbitopathy? Comment. Br J Ophthalmol. 2002. V. 86, №1, p. 106-107.
- Ohnishi T., Noguchi S., Murakami N., Tajiri J., Harao M., Kawamoto H., Hoshi H., Jinnouchi S., Futami S., Nagamachi S. Extraocular muscles in Graves ophthalmopathy: usefulness of T2 relaxation time measurements. Radiology. 1994. V 190, № 3, p. 857-862.
- Weissel M. Conservative therapy in endocrine orbitopathy: «State of the art». Acta Med Austriaca. 2001. V 28, № 4, p. 93-96.