

СИНДРОМ «СУХОГО ГЛАЗА» У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ПО ПОВОДУ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И МЕТОДЫ ЕГО КОРРЕКЦИИ

© М. А. Ковалевская, Е. К. Туровец

ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия имени Н. Н. Бурденко» Минздрава РФ, г. Воронеж

✦ Проведение лечения по поводу рака молочной железы (РМЖ) у женщин способствует развитию синдрома «сухого глаза» (ССГ) и усугублению его течения во время проведения курсов химио- и гормонотерапии, что подтверждается диагностическими тестами ССГ. По мнению авторов статьи, терапия ССГ с применением препарата на основе циклоспорина А в сочетании со слёзозаместительными средствами имеет заметный положительный результат. В случае присоединения воспалительного компонента (покраснение глаз, боль в глазном яблоке при движении) данная терапия наиболее эффективна. Все пациенты переносили лечение хорошо, отмечая положительную динамику. После курса местной терапии значения тестов ССГ достигли нормальных показателей.

✦ **Ключевые слова:** синдром «сухого глаза»; циклоспорин А; реластасис; качество жизни; осложнения лучевой терапии.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В современном мире отмечается неуклонный рост частоты онкологических заболеваний. По данным Ассоциации онкологов России, в нашей стране только в 2011 году было зарегистрировано более 500 тысяч новых случаев злокачественных новообразований, среди которых женщины составили 54,0 %, мужчины — 46,0 %. При этом рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующую позицию (20,4 %) среди злокачественных опухолей у женского населения. Подобная динамика отмечается в большинстве стран мира [2]. В 2000 году в России у 60,3 % пациенток был морфологически верифицирован рак молочной железы I–II стадии, у 26,3 % — III стадии и у 12,4 % — IV стадии [4].

В настоящее время все лечебные мероприятия, используемые при РМЖ, включают местные (операция и лучевая терапия) и системные воздействия (химиотерапия, гормонотерапия, иммунотерапия), а также хирургическое лечение. У 3/4 больных применяются комбинированный и комплексный методы [4]. Первый способ включает локальное использование лучевой терапии в сочетании с хирургической операцией. Комплексный метод включает наряду с местно-регионарным (оперативное и лучевое) и общее воздействие, такое как химиотерапия и гормонотерапия. По статистическим данным РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН хирургическое лечение

проведено 17,9 % пациенток с РМЖ, комбинированное — 47,8 %, комплексное — 26,7 %, консервативное — 7,6 % [4].

Эффективность данных методов, к сожалению, часто нивелируется осложнениями, которые обуславливают резкое снижение качества жизни больных. Однако, несмотря на данное обстоятельство, отказаться от их применения пока невозможно, поэтому число пациентов, нуждающихся в реабилитации, неуклонно растёт [5, 12, 13].

Известно, что лучевая терапия (ЛТ) в определённых случаях показана пациентам уже с I стадии заболевания, пациентам со II стадией назначаются курсы химиотерапии [4], что оказывает множество побочных эффектов со стороны различных органов и систем. Системные осложнения при местной лучевой терапии редки и возникают, как правило, при сочетанном применении облучения и химиотерапии (ХТ).

Наиболее чувствительны к губительному воздействию лучевой терапии и цитостатиков быстро пролиферирующие ткани вследствие наличия в них значительного количества клеток в фазе митотического деления. К таким структурам относится эпителий [3], в том числе и эпителий конъюнктивы и роговицы, повреждение которого сопровождается развитием синдрома «сухого глаза» (ССГ).

ЦЕЛЬ

Целью настоящей работы является улучшение качества жизни пациенток с синдромом «сухого глаза», получавших лечение по поводу рака молочной железы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 114 больных с морфологически верифицированным диагнозом рака молочной железы, имеющих клинические проявления синдрома «сухого глаза». В зависимости от вида получаемой терапии выделено 4 клинические группы: **1-я группа** состояла из 23 (20 %) прооперированных больных, которым не проводилось лучевой терапии, химиотерапии или гормонотерапии; **2-я группа** (45 %) — 52 пациентки, прошедшие курсы комбинированного лечения (хирургическое лечение в сочетании с локальной ЛТ); в **3-ю группу** включены 27 (24 %) больных, получающих комплексное лечение (операция и ЛТ, гормонотерапия либо химиотерапия); **4-я группа** включала 12 (11 %) женщин с РМЖ, получавших консервативное лечение (ЛТ без хирургического лечения).

Обследование включало консультации онколога, терапевта, отоларинголога, иммунолога. При проведении специализированного офтальмологического обследования особое внимание уделялось исследованию переднего отрезка глаза: биомикроскопия (щелевые лампы «Opton», «CarlZeissJena») с использованием витальных красителей для окраски дефектов конъюнктивы и роговицы. Для диагностики синдрома «сухого глаза» проводились проба Норна, проба Липкоф, проба Ширмера, окрашивание глазной поверхности витальными красителями [1, 6, 7, 8, 9, 10, 11].

В терапии синдрома «сухого глаза» использовался иммуномодулирующий препарат на основе циклоспорина А 0,05 %* в сочетании со слёзозаместительными средствами.

* Рестасис («Аллерган») — препарат циклоспорина А 0,05 % для местного применения в форме глазной эмульсии. Рекомендуемый режим применения препарата — два раза в день в течение 6 месяцев. Сроки нашего наблюдения за пациентами, использующими Рестасис — 1,5 года. Предполагается, что циклоспорин обладает иммуномодулирующей активностью. Являясь ингибитором фермента цитоплазмы клетки кальциневрина, циклоспорин приводит к снижению пролиферации Т-клеток и высвобождения провоспалительных цитокинов. Таким образом, циклоспорин является первым лекарственным препаратом, разработанным для подавления лежащего в основе синдрома «сухого глаза» воспаления [14].

Дополнительно использовались слёзозаместительные средства на основе НР-гуара, кармеллозы натрия и глицерола, карбомеров, гиалуроновой кислоты, повидона.

При наличии воспалительных изменений проводилась соответствующая симптоматическая терапия местными нестероидными противовоспалительными средствами. Немаловажно, что появление конъюнктивальной гиперемии у таких больных при наличии у них глаукомы являлось ограничивающим фактором к использованию простагландинов. Последние вызывают гиперемиию, по данным многоцентровых международных исследований, в 15–45 % случаев, что усугубляет течение ССГ.

После проведённой терапии производилась повторная оценка состояния глазной поверхности на предмет «сухости» глаз.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами детально проанализированы клинические и офтальмологические данные 114 пациенток, получавших лечение по поводу рака молочной железы, с клиническими проявлениями ССГ. В зависимости от вида терапии по поводу РМЖ было выделено 4 клинические группы: **1-я группа** — 23 (20 %) прооперированных больных, которым не проводилось ЛТ, ХТ или гормонотерапии; **2-я группа** (45 %) — 52 пациентки, прошедшие курсы комбинированного лечения; в **3-ю группу** включены 27 (24 %) больных после проведённого комплексного лечения; **4-я группа** включала 12 (11 %) женщин с РМЖ, получавших консервативное лечение.

Пациентки **1-й группы** перенесли мастэктомию с лимфодиссекцией без последующей ЛТ. После проведённого лечения больные обращались к офтальмологу с жалобами на периодически возникающее чувство «сухости» и «песка» в глазах, слёзотечение на свежем воздухе, особенно в зимний период. При проведении обследования на предмет ССГ получены следующие результаты: умеренное сокращение времени разрыва слёзной плёнки при проведении пробы Норна ($8,4 \pm 0,5$ с); единичные и мелкие складки конъюнктивы толщиной $1,0 \pm 0,2$ мм (проба Липкоф 1-й стадии); проба Ширмера: 5–10 мм (лёгкая степень недостаточности слёзопродукции); окрашивание роговицы слабой интенсивности.

Терапия, направленная на купирование ССГ, включала местное использование циклоспорина А 0,05 % на протяжении 6 месяцев в сочетании со слёзозаместительными средствами.

По истечении курса терапии произведён повторный осмотр пациентов: отмечено заметное

улучшение состояния глазной поверхности по всем показателям. Так, время появления первых разрывов слёзной плёнки составило 10 и более секунд, исчезли устойчивые складки конъюнктивы, проба Ширмера — более 10 мм, конъюнктура не окрашивалась красителем.

В анамнезе пациентов **2-й группы** комбинированное лечение РМЖ: резекция молочной железы с лимфаденэктомией I–II уровней, а также локальная ЛТ. К офтальмологу больные обращались с жалобами на чувство жжения или инородного тела в глазах, плохую переносимость ветра, дыма и кондиционированного воздуха, слёзотечение при выходе на улицу.

При проведении тестов ССГ получены следующие результаты: умеренное сокращение времени разрыва слёзной плёнки при проведении пробы Норна ($8,4 \pm 0,5$ с); единичные и мелкие складки конъюнктивы толщиной $1,0 \pm 0,2$ мм (проба Липкоф 1-й стадии); проба Ширмера: 5–10 мм (лёгкая степень недостаточности слёзопродукции); окрашивание роговицы слабой интенсивности.

Лечение включало использование циклоспорина А 0,05 % на протяжении 6 месяцев в сочетании со слёзозаместительными средствами.

При повторном осмотре пациентов после лечения отмечено улучшение состояния глазной поверхности по всем показателям. Так, время появления первых разрывов слёзной плёнки составило 10 и более секунд, исчезли устойчивые складки конъюнктивы, проба Ширмера — более 10 мм, конъюнктура не окрашивалась красителем.

Пациенты **3-й группы** получали комплексное лечение по поводу РМЖ: органосохраняющая операция с лимфаденэктомией I–II уровней, либо мастэктомия с лимфаденэктомией I–II уровней. Хирургическое лечение сопровождалось курсами ЛТ, полихимиотерапии, гормонотерапии по различным схемам.

К офтальмологу пациенты обращались зачастую еще до начала системной терапии, так как уже имели проявления ССГ. На фоне лечения по поводу РМЖ происходило усугубление ССГ. К имеющимся жалобам (чувство жжения или инородного тела, плохая переносимость ветра и кондиционированного воздуха, слёзотечение) присоединялись покраснение глаз, фотофобия, иногда боль в глазном яблоке при движении.

При обследовании на предмет «сухости» глаз получены следующие результаты: резкое снижение значений пробы Норна (менее 5 секунд); более 2 складок конъюнктивы, не превышающих толщины слёзного мениска ($1,4 \pm 0,2$ мм); тест Ширмера: 3–5 мм (средняя степень недостаточности слё-

зопродукции), окраска конъюнктивы и роговицы средней интенсивности.

Терапия ССГ с использованием циклоспорина А 0,05 % рекомендовалась больным с начала курса химиотерапии и продолжалась в течение 6 месяцев. Применение циклоспорина А обладало заметным эффектом, особенно при наличии воспалительного компонента. Совместно применялись средства слёзозаместительного блока. В случае присоединения гиперемии конъюнктивы, боли в глазном яблоке при движении использовались противовоспалительные средства.

После проведённого лечения пациенты отмечали заметное улучшение состояния глаз. При повторном обследовании на предмет ССГ определена положительная динамика: время разрыва слёзной плёнки составило 10 секунд и более, устойчивые складки конъюнктивы исчезли, проба Ширмера — более 10 мм, конъюнктура не воспринимала краситель.

В **4-ю группу** включены больные, которым хирургическое лечение не проводилось ввиду определённых обстоятельств: противопоказания по общему состоянию, неоперабельная форма РМЖ и др. Такие пациенты получали системную терапию. ЛТ в подобной ситуации использовалась с симптоматической целью.

С началом курсов системной терапии у больных происходило ухудшение состояния глаз. К периодически возникающим ранее явлениям ССГ (слёзотечению и ощущению инородного тела в глазах) присоединялись жжение, покраснение глаз, светобоязнь, а в некоторых случаях болезненность при движении глаз. Подобные изменения сохранялись и по окончании курса химиотерапии, что заставляло пациентов обратиться к офтальмологу.

При проведении диагностических тестов ССГ получены следующие результаты: резкое сокращение времени разрыва слёзной плёнки (менее 5 секунд); множественные складки конъюнктивы, превышающие толщину слёзного мениска ($1,8 \pm 0,2$ мм); тест Ширмера: 3–5 мм (средняя степень недостаточности слёзопродукции), интенсивная окраска конъюнктивы и роговицы.

Рекомендованная терапия ССГ (циклоспорин А 0,05 % в сочетании с препаратами слёзозаместительного блока) начиналась одновременно с курсом химиотерапии и продолжалась в течение 6 месяцев. В случае возникновения боли в глазном яблоке при движении, гиперемии применялись препараты противовоспалительного блока.

После проведённого лечения пациенты отмечали существенное улучшение состояния глаз. При повторном обследовании определялась положи-

тельная динамика: время разрыва слёзной плёнки составило 10 секунд и более, устойчивые складки конъюнктивы исчезли, проба Ширмера — более 10 мм, конъюнктив не воспринимала краситель.

Приводим клинический пример из нашего исследования.

Больная Ш. (49 лет) с диагнозом рака левой молочной железы стадии I (pT1N0M0) после проведённой радикальной резекции железы получила 6 курсов полихимиотерапии по схеме CMF (Cyclophosphamide, Methotrexate, Ftoruracil) и лучевое лечение на всю молочную железу. Затем больной был рекомендован курс гормонотерапии тамоксифеном в суточной дозе 20,0 мг в течение 5 лет.

Ранее пациентка периодически отмечала ощущение «сухости» глаз и слёзотечение на ветру. Однако с началом курсов полихимиотерапии вышеперечисленные симптомы стали появляться чаще, присоединилось чувство жжения и инородного тела в глазах.

При проведении тестов ССГ были получены следующие результаты: резкое снижение значений пробы Норна обоих глаз (менее 5 секунд), 3–4 складки конъюнктивы, не превышающие толщины слёзного мениска ($1,4 \pm 0,2$ мм), тест Ширмера OD/OS = 3,5/4,5 мм (средняя степень недостаточности слёзопродукции), окраска конъюнктивы и роговицы средней интенсивности.

В течение 6 месяцев больная использовала препарат на основе циклоспорина А 0,05 % для местного применения совместно со слёзозаместительным средством на основе гиалуроната натрия 0,18 %.

Лечение больная переносила хорошо, отмечая улучшение состояния глаз. При обследовании после проведённого курса терапии определена положительная динамика: время разрыва слёзной плёнки составило 10 секунд и более, устойчивые складки конъюнктивы исчезли, проба Ширмера — более 10 мм, конъюнктив не воспринимала краситель.

ВЫВОДЫ

Проведение лечения по поводу РМЖ у женщин способствовало развитию синдрома «сухого глаза» и усугублению его течения в ходе проведения курсов химио- и гормонотерапии, что подтверждалось диагностическими тестами ССГ. Терапия ССГ с применением препарата на основе циклоспорина А в сочетании со слёзозаместительными средствами имела заметный положительный результат. В случае присоединения воспалительного компонента (покраснение глаз, боль в глазном яблоке при движении) данная терапия была наиболее

эффективна. Все пациенты переносили лечение хорошо, отмечая положительную динамику. После курса местной терапии значения тестов ССГ достигли нормальных показателей.

Так, у больных, перенёсших операцию без ЛТ, ССГ проявлялся в периодически возникающем чувстве «сухости» и «песка» в глазах, слёзотечении в зимний период. При проведении тестов ССГ определялось умеренное сокращение времени разрыва слёзной плёнки, единичные и мелкие складки конъюнктивы, легкая степень недостаточности слёзообразования, слабое окрашивание роговицы и конъюнктивы. Лечение включало местное использование циклоспорина А 0,05 % в сочетании со слёзозаместительными средствами на протяжении 6 месяцев. По истечении курса терапии отмечено заметное улучшение состояния глазной поверхности по всем показателям: время разрыва слёзной плёнки увеличено до 10 и более секунд, исчезли устойчивые складки конъюнктивы, проба Ширмера — более 10 мм, конъюнктив не окрашивалась красителем.

Пациенты, получавшие комбинированное лечение РМЖ обращались к офтальмологу с жалобами на чувство жжения или инородного тела в глазах, плохую переносимость ветра, дыма и кондиционированного воздуха, слёзотечение при выходе на улицу. При обследовании на предмет ССГ выявлено умеренное сокращение времени разрыва слёзной плёнки, единичные и мелкие складки конъюнктивы, легкая степень недостаточности слёзопродукции, окрашивание роговицы и конъюнктивы слабой интенсивности. По прошествии курса применения циклоспорина А 0,05 % на протяжении 6 месяцев в сочетании со слёзозаместительными средствами отмечено улучшение состояния глазной поверхности по всем показателям. Так, время появления первых разрывов слёзной плёнки 10 и более секунд, отсутствие устойчивых складок конъюнктивы, проба Ширмера — более 10 мм, конъюнктив и роговица не окрашивались красителем.

Пациенты, получавшие комплексное лечение РМЖ имели проявления ССГ ещё до начала системной терапии. Причиной обращения к офтальмологу являлось ухудшение состояния глаз с началом курсов химио- либо гормонотерапии. К имеющимся жалобам (чувство жжения или инородного тела, плохую переносимость ветра и кондиционированного воздуха, слёзотечение) присоединялись покраснение глаз, фотофобия, иногда боль в глазном яблоке при движении. При офтальмологическом обследовании выявлено резкое снижение значений пробы, более 2 скла-

док конъюнктивы, не превышающих толщины слёзного мениска, средняя степень недостаточности слёзопродукции, окраска конъюнктивы и роговицы средней интенсивности. Терапия с использованием циклоспорина А 0,05 % рекомендовалась больным с начала курса химиотерапии и продолжалась в течение 6 месяцев. В случае присоединения воспалительного компонента применялись препараты противовоспалительного блока. После проведённого лечения пациенты отмечали заметное улучшение по всем показателям: время разрыва слёзной плёнки 10 секунд и более, устойчивые складки конъюнктивы исчезли, проба Ширмера — более 10 мм, конъюнктура не воспринимала краситель.

В группе пациентов с консервативным лечением РМЖ при системной химио- или гормонотерапии происходило усугубление течения ССГ. К периодически возникающим ранее явлениям: слёзотечению и ощущению инородного тела в глазах, присоединялись жжение, покраснение глаз, светобоязнь, а в некоторых случаях болезненность при движении глаз. Подобные изменения сохранялись и по окончании курса химиотерапии, что заставляло пациентов обратиться к офтальмологу. При проведении диагностических тестов ССГ отмечено резкое сокращение времени разрыва слёзной плёнки, множественные складки конъюнктивы, превышающие толщину слёзного мениска, средняя степень недостаточности слёзопродукции, интенсивная окраска конъюнктивы и роговицы. Рекомендованная терапия ССГ (циклоспорин А 0,05 % в сочетании с препаратами слёзозаместительного блока) начиналась одновременно с курсом химиотерапии и продолжалась в течение 6 месяцев. В случае возникновения болезненности при движении глазами, покраснения применялись препараты противовоспалительного блока. После проведённого лечения определялась положительная динамика: время разрыва слёзной плёнки 10 секунд и более, устойчивые складки конъюнктивы исчезали, проба Ширмера — более 10 мм, конъюнктура и роговица не воспринимала краситель.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бржевский В. В., Сомов Е. Е. Синдром «сухого глаза». — СПб., 1998. — С. 54–59.
2. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2007. — № 2 (прил.). — С. 136–139.
3. Гайдамака Е. В. Профилактика и лечение интерстициальных поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта

у больных раком молочной железы, получающих химиотерапию: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2009. — 20 с.

4. Летагин В. П. Опухоли молочных желез. Клиника, диагностика, лечение, прогноз // Маммология. — 2005. — № 1. — С. 14–22.
5. Семглазов, В. В., Топузов Э. Э. Гормонотерапия рака молочной железы // Рак молочной железы. — М.: 2009. — 172 с.
6. Abelson M., Ousler G., Nally L. Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations. // Adv Exp Med Biol. — 2002. — Vol. 506 (Part B). — P. 1121–1125.
7. Höh H., Schirra F., Kienecker C., Rupprecht K. W. Lid-parallel conjunctival folds (LIPCOF): a definite diagnostic sign of dry eye // Ophthalmologie. — 1995. — Vol. 92. — P. 802–808.
8. Lemp M. A., Dohlman C. H., Holly F. J. Corneal desiccation despite normal tear volume // Ann Ophthalmol. — 1970. — Vol. 284. — P. 258–261.
9. Marquardt R., Stodtmeiser R., Christ T. Modification of tear film break-up time test for increased reliability // The Preocular Tear Film in Health, Disease and Contact Lens Wear / Holly F. J., ed. — Lubbock, Texas: Dry Eye Institute, 1986. — P. 57–63.
10. Meller D., Tseng S. C. G. Conjunctivochalasis: Literature review and possible pathophysiology // Surv Ophthalmol. — 1998. — Vol. 43. — P. 225–232.
11. Mullins C. D., Ogilvie S. Emerging standardization in pharmacoeconomics (comment) // Clin. Therap. — 1998. — P. 194–202.
12. Pritchard, K. I. Adjuvant endocrine therapy of the future: potential and possibilities. ASCO educational book — Chicago, 2008. — 1823 p.
13. Van de Steen J., Soete G., Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancers significantly improves overall survival: the missing link // Radiother Oncol. — 2000. — Vol. 55. — P. 263–272.
14. William H Rider III et al. Ciclosporin use in dry eye disease patients // Expert Opinion Pharmacother. — 2008. — Vol. 9 (17). — P. 3–12.

THE DRY EYE SYNDROME IN PATIENTS TREATED FOR BREAST CANCER AND METHODS TO CORRECT IT

Kovalevskaya M. A., Turovets E. K.

✧ **Summary.** Treatment for breast cancer in women promotes the dry eye syndrome and its worsening during chemo- and hormone therapy courses, this fact being warranted by dry eye syndrome diagnostic tests. It is the authors' opinion, that the dry eye syndrome treatment using a Cyclosporine A based medication in combination with artificial tears leads to considerable improvement. I case of inflammatory component overlay (redness, eye pain at ocular movements), such therapy is most effective. In all patients, the treatment was well tolerated, with positive dynamics noted. After a local treatment course,

dry eye syndrome diagnostic tests' results reached normal values.

✧ **Key words:** dry eye syndrome; Cyclosporine A; Restasis; quality of life; radiation therapy complications.

Сведения об авторах:

Ковалевская Мария Александровна — д. м. н., профессор, кафедра офтальмологии. ГБОУ ВПО ВГМА им. Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения и социального развития РФ. 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10.
E-mail: turowez89@mail.

Туровец Екатерина Константиновна — аспирант, кафедра офтальмологии. ГБОУ ВПО ВГМА им. Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения и социального развития РФ. 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10.
E-mail: turowez89@mail.

Kovalevskaya Mariya Aleksandrovna — MD, doctor of medical science, professor. Department of ophthalmology. N. N. Burdenko Voronezh State Medical Academy. Russia. 394000, Voronezh, Studencheskaya st., 10. .
E-mail: turowez89@mail.

Turovets Yekaterina Konstantinovna — aspirant. Department of ophthalmology. N. N. Burdenko Voronezh State Medical Academy. Russia. 394000, Voronezh, Studencheskaya st., 10. .
E-mail: turowez89@mail.