



## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ «СУХОГО ГЛАЗА»

© В. В. Бржеский<sup>1</sup>, Д. Ю. Майчук<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Санкт-Петербург.

<sup>2</sup> ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздравсоцразвития России, г. Москва

✧ Воспалительный процесс, происходящий в тканях глазной поверхности у больных с синдромом «сухого глаза», независимо от того, является он причиной или следствием её ксеротических изменений, закономерно требует медикаментозной коррекции. В последние годы эта проблема во многом решается назначением таким больным иммуносупрессивной терапии.

В статье приведены сведения о современных возможностях иммуносупрессивной терапии, в том числе показаниях и клинических результатах применения препарата циклоспорина А (Restasis, Allergan, США) в лечении больных с различными формами синдрома «сухого глаза».

✧ **Ключевые слова:** синдром «сухого глаза»; «Циклоспорин-А»; «Рестасис».

Проблема диагностики и лечения больных с синдромом «сухого глаза» не теряет актуальности в нашей стране на протяжении уже многих лет.

В последние годы в широкую клиническую практику успешно внедрены достаточно простые и доступные для каждого практикующего врача методы определения стабильности прероговичной слёзной плёнки (проба по M. S. Norn, 1969, приборная тиа-скопия и др.) [1, 2, 6, 13, 32].

Каждый практикующий врач достаточно хорошо осведомлен о современных методах оценки слезопродукции (тесты по O. Schirmer-I и II, 1903 (по L. Jones, 1961) [20, 40]), а также способах оценки количества влаги, содержащейся в конъюнктивальной полости (тест LIPCOF, индекс слёзного мениска [1, 2, 5, 6, 13, 18]).

Достаточно успешно в нашей стране также совершенствуются и лечебные мероприятия, осуществляемые больным с синдромом «сухого глаза». Зарегистрированы в России и широко используются в клинической практике более 20 составов «искусственной слезы», позволяющих «протезировать» водно-муциновый слой слёзной плёнки и во многих случаях купировать клинические проявления роговично-конъюнктивального ксероза [1, 2, 6, 13].

В комплексном лечении больных, требующих чрезмерно частых инстилляций препаратов «искусственной слезы», или при их неэффективности, достаточно успешное применение нашли обтураторы слёзных точек (или каналцев) [1, 6, 13, 17].

Вместе с тем, пациентам с тяжёлым и особо тяжёлым синдромом «сухого глаза» перечисленных выше терапевтических мероприятий часто бывает недостаточно. Несмотря на активное применение препаратов «искусственной слезы» (низкой вязкости и гелей), обтурации слезоотводящих путей и прочих терапевтических мероприятий симптоматической направленности, у ряда пациентов ксеротический процесс продолжает прогрессировать, угрожая потерей не только зрительных функций, но, зачастую, и глазного яблока. Это обстоятельство постоянно стимулирует проведение исследований по совершенствованию методов лечения больных с тяжёлыми клиническими формами синдрома «сухого глаза».

Уже более двух десятилетий известно, что в патофизиологических механизмах развития синдрома «сухого глаза» существенную роль играют воспалительные, в т.ч. аутоиммунные процессы [4, 31, 34, 37, 38]. В частности, гиперосмолярность слёзной жидкости, развивающаяся вследствие снижения слезопродукции или повышения испаряемости слёзной плёнки, вызывает воспалительный процесс в тканях глазной поверхности. Он сопровождается высвобождением медиаторов воспаления в слёзную плёнку, которые, в свою очередь, вызывают повреждение эпителия глазной поверхности и апоптоз бокаловидных клеток, тем самым снижая содержание муцина в слёзной жидкости. Возникающий в силу изложенных обстоятельств дефицит муцина еще больше снижает стабильность слёзной плёнки, что поддерживает порочный круг [31, 37].

В связи с этим, своевременное купирование воспалительного процесса имеет закономерный позитивный эффект в отношении ксероза эпителия глазной поверхности, а также функционирования желез, секретирующих компоненты слёзной плёнки.

В частности, убедительно доказана высокая клиническая эффективность системного введения глюкокортикостероидов и иммунодепрессантов в отношении клинических проявлений синдрома «сухого глаза», сопутствующего как первичному синдрому Сьегрена, так и вторичному, сочетанному с системной красной волчанкой, ревматоидным и псориатическим артритом [14, 19, 31].

Учитывая эти факты, а также наличие признаков воспаления глазной поверхности, сопутствующих (а иногда и предшествующих) её ксеротическим изменениям [4, 31, 34, 37, 38], достаточно широкое распространение в последние годы получило также и местное введение глюкокортикостероидных препаратов. В частности, отмечен достаточно позитивный эффект инстилляций в конъюнктивальную полость 0,1%-го или 0,01%-го дексаметазона (в последнем случае, — разведённого в гемодезе или полиглюкине) [1, 5].

Однако, несмотря на безусловную клиническую эффективность, в ряде случаев комплексная терапия, дополненная инстилляциями в конъюнктивальную полость глюкокортикостероидных препаратов, остается недостаточной. При этом признаки роговично-конъюнктивального ксероза, первоначально уменьшившиеся по количеству и выраженности, продолжают оставаться на «неприемлемом» для больного уровне, а зачастую — даже прогрессируют. К тому же инстилляции глюкокортикостероидных препаратов небезопасны при деэпителизации роговицы и вовсе неприемлемы — при её изъязвлении, наблюдающихся в ряде случаев тяжёлого и особо тяжёлого ксероза глазной поверхности.

Учитывая изложенные выше сведения, в лечении больных, рассматриваемой категории, все более широкое применение получает иммуносупрессивная терапия, базирующаяся на системном и местном применении растворов циклоспорина А.

Как известно, циклоспорин (Cyclosporin A, CsA), выделенный из гриба *Tolypocladium inflatum*, является мощным селективным иммуносупрессором, хорошо изученным при системном применении. Хотя точный механизм действия циклоспорина до конца пока не определён, однако предполагается, что он обладает иммуномодулирующей активностью. Циклоспорин является ингибитором кальциневрина — фермента, определяемого в цитоплазме клетки. Его ингибирование приводит к снижению

пролиферации Т-клеток и высвобождению провоспалительных цитокинов [8, 26]. Циклоспорин А успешно применяется в общей трансплантологии для профилактики реакции отторжения и в лечении аутоиммунных воспалительных заболеваний [3, 25 и др.]. В указанных целях наиболее широкое использование получили капсулы и раствор для перорального применения «Сандиммун» (Sandoz, Швейцария).

Этот препарат нашёл достаточно успешное применение и в офтальмологии в лечении пациентов, перенёвших кератопластику в условиях риска отторжения трансплантата [3, 11, 46], в терапии ряда воспалительных и аллергических заболеваний глаз с нарушениями иммунной системы: увеитов [24, 33], кератитов и язв роговицы аутоиммунной этиологии [45], склеритов [15], весеннего [9, 41] и других аллергических конъюнктивитов [29].

Вместе с тем, существенными ограничениями к активному применению сандиммуна в офтальмологии явились высокая частота побочных эффектов препарата (нефро- и гепатотоксическое действие, артериальная гипертензия, тремор, судороги, рвота, отёки, гингивит, боли в животе и др.), его дороговизна и, наконец, недостаточная абсорбция тканями глаза [3]. Эти факты послужили стимулом к разработке местных глазных лекарственных форм циклоспорина для лечения заболеваний переднего отдела глаза, не обладающих сколь — либо значимым системным эффектом.

В разные годы была изучена возможность применения в указанных целях 2%-го масляного раствора циклоспорина А [9, 16], глазных капель циклоспорина с использованием в качестве лекарственной основы альфа-циклодекстрина [21], мазевой основы [28], озона [30], коллагеновых линз [23]. Однако в силу разных обстоятельств, они так и не получили клинического распространения, в большинстве своем так и не выйдя за рамки экспериментальных исследований [3].

Заметно более широкие перспективы были связаны с разработкой отечественных липосомальных глазных капель 0,2%-го циклоспорина «Циклолип» (Государственный научный центр по антибиотикам, Москва). Липосомы защищали инкапсулированный в них циклоспорин от протеолитических ферментов слезы и эпителия глазной поверхности, повышая его транспорт в ткани глаза [3].

Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями Д. Ю. Майчука и соавт. (1992—1997) доказана эффективность циклолипа в комплексном лечении больных с кератитами и кератоувеитами, язвой Мурена, болезнью трансплантата роговицы, эписклеритами, увеитами и, нако-

нец, с синдромом «сухого глаза» [3]. Вместе с тем, в силу различных обстоятельств (главным образом, «перестройки» отечественной фармацевтической промышленности), препарат циклолип так и не получил дальнейшего клинического применения.

Вместе с тем, проблема разработки препарата циклоспорина для местного применения в офтальмологии была успешно решена, благодаря созданию фирмой Allergan (США) в 2002 г. препарата Рестасис (Restasis), представляющего собой 0,05%-ю глазную эмульсию «Циклоспорин А» [37].

Неактивные ингредиенты препарата Рестасис включают глицерин, касторовое масло, полисорбат 80, карбомер 1342, очищенную воду и натрия гидроксид. Он имеет осмолярность 230–320 мОсмоль/кг и рН в диапазоне 6,5–8,0. Время удержания препарата Рестасис в тканях глазного яблока составляет около 2 ч [7].

Рекомендуемый режим инстилляций в конъюнктивальную полость препарата — два раза в день. Он соответствует суточной дозе циклоспорина 0,057 мг [39].

В основе местного действия рестасиса лежит его иммунорегулирующий эффект в отношении воспалительных процессов в конъюнктиве у пациентов с синдромом «сухого глаза». Местное применение рестасиса способствует остановке текущей иммунной реакции, за счет препятствия активации Т-лимфоцитов в конъюнктиве. При этом «Циклоспорин А», препятствуя миграции новых лимфоцитов в конъюнктиву, способствует затуханию воспалительного процесса [26, 39]. Этот эффект наглядно подтверждается в исследованиях К. S. Kupert et al. (2000), доказавших уменьшение количества клеток с положительной реакцией на маркеры активации лимфоцитов. При этом более выраженным эффект рестасиса (по иммуногистохимическим и клиническим критериям) оказался у больных с синдромом «сухого глаза» на почве синдрома Сьегрена, то есть в тех случаях, когда лимфоцитарная инфильтрация конъюнктивы и слёзных желез максимальна [26].

Наряду со снижением уровня активированных Т-лимфоцитов в эпителии глазной поверхности, на фоне инстилляций рестасиса отмечено также снижение концентрации продуцируемых ими провоспалительных цитокинов, повреждающих эпителий глазной поверхности и слёзные железы [35, 43]. Результатом систематических инстилляций рестасиса служит также уменьшение интенсивности апоптоза эпителиальных клеток [10] и повышение плотности бокаловидных клеток в бульбарной конъюнктиве [27, 36, 39]. В частности, по данным К. Sall et al. (2000); К. S. Kupert et al. (2002), плотность бокаловидных клеток конъюнктивы повы-

шалась на 191 % при лечении пациентов с синдромом «сухого глаза» циклоспорином в концентрации 0,05 % на протяжении 12 недель [27, 39]. Она была значимо выше, по сравнению с таковой до лечения, а также по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [27, 39]. О повышении плотности бокаловидных клеток конъюнктивы в 3 раза на фоне систематических инстилляций рестасиса в течение 6 недель сообщают также S. C. Pflugfelder et al. (2008). Авторы одновременно наблюдали также увеличение числа бокаловидных клеток, вырабатывающих трансформирующий фактор роста  $\beta 2$  — ключевой иммунорегуляторный фактор [36].

Таким образом, у больных с синдромом «сухого глаза» рестасис оказывает иммуномодулирующее действие, в основе которого лежит снижение активированных Т-лимфоцитов, а результатом является уменьшение апоптоза клеток эпителия глазной поверхности, увеличение плотности бокаловидных клеток конъюнктивы. При этом закономерно возрастает секреция муцинов и нормализуется функция слёзных желез.

Безусловно, позитивный морфологический эффект рестасиса закономерно сопровождается его соответствующим высоким клиническим эффектом. Причём результативность инстилляций препарата в разных исследованиях была оценена по субъективным, объективным, а также функциональным критериям, в комплексе характеризующим тяжесть роговично-конъюнктивального ксероза.

Так, Н. D. Perry et al. (2008), по результатам трёхмесячного курса инстилляций рестасиса 158 пациентам с синдромом «сухого глаза», безрезультатно лечившихся препаратами «искусственной слезы», выполнил комплексную клинико-функциональную оценку синдрома «сухого глаза» в динамике проводимых им терапевтических мероприятий [34].

Авторы установили, что на фоне лечения существенно уменьшились частота и выраженность субъективных симптомов роговично-конъюнктивального ксероза, оценённые по индексу поражения глазной поверхности (OSDI). Так, у 80 % пациентов с легким и у 70,3 % — с умеренно выраженным ксерозом глазной поверхности отмечено улучшение (достоверное уменьшение) индексов OSDI. У больных с синдромом «сухого глаза» тяжёлой степени улучшение наблюдалось в 62,5 % случаев. Всего уменьшение индекса OSDI зарегистрировано у 72,7 % пациентов. При этом средние значения индексов OSDI на фоне лечения уменьшились на 40,1 %. Вместе с тем, у 6,67 % пациентов произошло увеличение индекса OSDI, а у 22 % пациентов он не изменился [34].

Положительная динамика на фоне систематических инстилляций рестасиса (в течение 3 мес.) отмечена теми же авторами и со стороны объективных клинических признаков ксероза. Так, средние показатели интенсивности окрашивания флюоресцеином (в баллах) достоверно уменьшились у больных с синдромом «сухого глаза» всех степеней тяжести ( $P < 0,001$ ). Аналогичная динамика отмечена Н. D. Perry et al. (2008) и в отношении интенсивности окрашивания конъюнктивы лиссаминовым зеленым ( $P < 0,001-0,0078$ ) [34].

Примечательно, что аналогичные результаты применения рестасиса (2 раза в день в течение 12 недель) отметили D. Stevenson et al. (2000). Так, авторами показали достоверное снижение прокрашивания конъюнктивы бенгальским-розовым, а также поверхностной дезэпителизации роговицы. Динамика объективных симптомов коррелировала с уменьшением выраженности субъективных признаков ксероза, в том числе со стабилизацией остроты зрения [44].

Безусловно, на фоне инстилляций рестасиса положительная динамика отмечена также и в отношении стабильности прероговичной слёзной плёнки (у больных со всеми клиническими формами роговично-конъюнктивального ксероза:  $p < 0,015-0,001$ ). Вместе с тем, количество общей слезопродукции достоверно возросло лишь у пациентов со средней и тяжёлой формами ксероза ( $p < 0,047-0,012$ ). Увеличение показателей теста Ширмера при синдроме «сухого глаза» легкой степени оказалось статистически недостоверным ( $p = 0,109$ ) [34].

Таким образом, данные литературы убедительно свидетельствуют, что длительные (в течение 3 мес.) систематические инстилляции в конъюнктивальную полость препарата «Рестасис» с частотой 2 раза в сутки приводят к достоверному уменьшению выраженности клинических симптомов «сухого глаза» (субъективных и объективных), на фоне повышения стабильности прероговичной слёзной плёнки и слезопродукции. При этом наиболее выраженный эффект препарата в отношении субъективных признаков ксероза отмечен у больных с легкой формой синдрома «сухого глаза», а повышения слезопродукции — с ксерозом средней и тяжёлой степени.

Анализируя эффективность препарата рестасис по комплексу оценочных критериев, включающих, наряду с клиническими, характеристики качества жизни больных, М. М. Brown et al. (2009) отметили, что у 6 % пациентов с ксерозом умеренной или тяжёлой степени, устойчивых к стандартной терапии, происходит клиническое выздоровление, а у 9,9 % — отмечается достаточно выраженный

эффект. По данным упомянутых авторов, коэффициент «затраты-полезность» при лечении рестасисом сравним с таковым при лечении артериальной гипертензии пероральными препаратами системного действия [12]. В целом, лечение синдрома сухого глаза умеренной или тяжёлой степени препаратом рестасис сопровождается улучшением качества жизни на 4,3 %, по сравнению с традиционно используемыми препаратами «искусственной слезы». При этом использование рестасиса экономически эффективно в случаях, когда лечение препаратами «искусственной слезы» оказалось безрезультатным [12].

Вместе с тем, инстилляции в конъюнктивальную полость рестасиса не лишены и побочных эффектов, заключающихся, главным образом, в его раздражающем действии. Оно проявляется жжением в глазу (у 14,7 % пациентов [12, 39]), покалыванием (у 6,5 % [37]), нечеткостью зрения (1,7 % [12, 39]).

При этом в исследованиях Н. D. Perry et al. (2008), 15 пациентов (9,4 %) из числа 158 больных с синдромом «сухого глаза» самостоятельно прекратили лечение рестасисом. Наиболее частой причиной отказа от инстилляций препарата, по данным этих авторов, явилось жжение в глазу при закапывании, далее — нечеткость зрения, зуд, боль, отсутствие явного и быстрого эффекта и, наконец, расходы на лечение [34].

Однако побочное действие рестасиса относительно преодолимо. Так, для уменьшения длительности инстилляций рестасиса и, соответственно, частоты и выраженности его побочных эффектов, W. H. Ridder et al. (2008) рекомендуют иммуносупрессивную терапию начинать с инстилляций глюкокортикостероидных препаратов. Если стероидная терапия оказывается эффективной, то можно ожидать позитивного результата и от инстилляций рестасиса. Затем, на фоне инстилляций рестасиса, дозу стероидного препарата постепенно снижают [37].

В целом же, побочные явления инстилляций Рестасиса полностью компенсируются его высоким терапевтическим эффектом в лечении больных с тяжёлыми и особо тяжёлыми формами синдрома «сухого глаза», что позволяет рекомендовать его к широкому практическому применению в нашей стране в целях иммуносупрессивной терапии больных с синдромом «сухого глаза».

В настоящее время проводятся исследования возможностей клинического применения и других иммуномодуляторов (такролимуса, сиролимуса, MMF (Мофетил микофенолат), циклофосфамида, ISA 247/LX 211 и др.) в лечении увеитов. На сегодняшний день рассматриваются перспективы их системного применения [8, 22]. Следует отметить,

что ISA 247/LX 211 является аналогом циклоспорина, превосходящим его по степени ингибирования кальциневрина, что позволяет считать упомянутый препарат потенциально более сильным иммуносупрессантом, чем циклоспорин [8]. С другой стороны, системное применение и сиролимуса оказалось достаточно эффективным при увеите, хотя и сопровождалось частыми побочными действиями [42].

Таким образом, необходимы дополнительные исследования для сравнения этих препаратов с циклоспорином в лечении синдрома «сухого глаза», а также для определения возможности выпуска их эффективных местных лекарственных форм. До того же времени местная лекарственная форма циклоспорина («Рестасис»), по-видимому, и будет оставаться основой иммуносупрессивной терапии больных с синдромом «сухого глаза».

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бржеский В. В., Астахов Ю. С., Кузнецова Н. Ю. Заболевания слёзного аппарата: Пособие для практикующих врачей/Изд. 2-е, испр. и доп. — СПб.: «Изд-во Н-Л», 2009. — 108 с.
2. Бржеский В. В., Сомов Е. Е. Роговично-конъюнктивальный кератоз (диагностика, клиника, лечение). — Изд. 2-е, част. перераб. и доп. — СПб.: «Изд-во Левша. Санкт-Петербург», 2003. — 119 с.
3. Майчук Д. Ю. Экспериментальная медико-биологическая оценка и разработка методов применения лизосомальных глазных капель циклоспорина: Автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 1997. — 24 с.
4. Майчук Д. Ю. Патогенетическое обоснование лечения и профилактики вторичных нарушений слезообразования: Автореф. дис. д-ра мед. наук. — М., 2005. — 36 с.
5. Прозорная Л. П., Бржеский В. В. Проявление роговично-конъюнктивального кератоза у больных с задним блефаритом // V Всероссийская школа офтальмолога: Сб. науч. тр. — М., 2006. — С. 490–495.
6. Сомов Е. Е., Ободов В. А. Синдромы слёзной дисфункции (анатомо-физиологические основы, диагностика, клиника и лечение). — СПб.: «Человек», 2011. — 160 с.
7. Acheampong A. A., Shackleton M., Tang-Liu D. D. et al. Distribution of cyclosporin A in ocular tissues after topical administration to albino rabbits and beagle dogs // Curr. Eye Res. — 1999. — Vol. 18. — P. 91–103.
8. Anglade E., Yatscove R., Foster R. et al. Next-generation calcineurin inhibitors for ophthalmic indications // Expert Opin. Investig. Drugs. — 2007. — Vol. 16. — P. 1525–1540.
9. BenEzra D., Matamoros N., Cohen E. Treatment of severe vernal keratoconjunctivitis with cyclosporine A eyedrops // Transplant. Proc. — 1988. — Vol. 20. — P. 644–649.
10. Brignole F., Pisella P. J., De Saint Jean M. et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2001. — Vol. 42. — P. 90–95.
11. Brown J., Mathers W. D., Sutphin J. E. Systemic cyclosporine A in high-risk penetrating keratoplasty // AAO annual meeting. Abstracts. Atlanta. — 1995. — P. 128.
12. Brown M. M., Brown G. C., Brown H. C. et al. Value-based medicine, comparative effectiveness, and cost-effectiveness analysis of topical cyclosporine for the treatment of dry eye syndrome // Arch. Ophthalmol. — 2009. — Vol. 127, № 2. — P. 146–152.
13. Clinical diagnosis and management of dry eyes and ocular surface disorders (Xero-dacrylogy) / A. Garg, J. D. Sheppard, E. D. Donnenfeld et al. — New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2006. — 516 p.
14. Cordero-Coma M., Anzaar F., Sobrin L., Foster C. S. Systemic immunomodulatory therapy in severe dry eye secondary to inflammation // Ocul. Immunol. Inflamm. — 2007. — Vol. 15, № 2. — P. 99–104.
15. Diaz-Valle D., Benitez del Castillo J. M., Castillo A. et al. Immunologic and clinical evaluation of postsurgical necrotizing sclerocorneal ulceration // Cornea. — 1998. — Vol. 17. — P. 371–375.
16. Gunduz K., Ozdemir O. Topical cyclosporin treatment of keratoconjunctivitis sicca in secondary Sjogren syndrome // Acta Ophthalmol. — 1994. — Vol. 72, № 4. — P. 438–442.
17. Herrick R. S. A subjective approach to the treatment of dry eye syndrome // Lacrimal gland, tear film and dry eye syndromes/Ed. Sullivan D. A. — NY.: Plenum Press, 1994. — P. 571–576.
18. Hüh H. Lidkantenparallele konjunktivale Falten // Brewitt H., Zierhut M. Trockenes Auge. — Heidelberg.: Kaden, 2001. — S. 81–85.
19. Hong S., Kim T., Chung S. H. et al. Recurrence after topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren's syndrome // J. Ocul. Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 23, № 1. — P. 78–82.
20. Jones L. T. The lacrimal secretory system and its treatment // Amer. J. Ophthalmol. — 1966. — Vol. 62, № 1. — P. 47–60.
21. Kanai A., Alba R. M., Takano T. et al. The effect on the cornea of alpha-cyclodextrin vehicle for cyclosporin eye drops // Transplant. Proc. — 1989. — Vol. 21. — P. 3150–3152.
22. Kashani S., Mearza A. A. Uses and safety profile of cyclosporin in ophthalmology // Expert Opin. Drug Saf. — 2008. — Vol. 7. — P. 79–89.
23. Kaufman H. E. Neue ansätze beider topischen medikamentenapplikation und der trockenen auges // Klin. Monatsbl. Augenheilkd. — 1993. — Vol. 202, № 3. — P. 195–198.
24. Kotter I., Durk H., Saal J. et al. Therapy of Behcet's disease // Ger. J. Ophthalmol. — 1996. — Vol. 5, N 2. — P. 92–97.
25. Koo J., Lee J. Cyclosporine: what clinicians need to know // Dermatol. Clin. — 1995. — Vol. 13. — P. 897–907.
26. Kunert K. S., Tisdale A. S., Stern M. E. et al. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome. Effect on conjunctival lymphocytes // Arch. Ophthalmol. — 2000. — Vol. 118, № 11. — P. 1489–1496.
27. Kunert K. S., Tisdale A. S., Gipson I. K. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine // Arch. Ophthalmol. — 2002. — Vol. 120. — P. 330–337.

28. *Laibovitz R. A., Solch S., Andriano K.* et al. Pilot trial of cyclosporin 1% ophthalmic ointment in the treatment of keratoconjunctivitis sicca // *Cornea*. — 1993. — Vol. 12, № 4. — P. 315–323.
29. *Mochizuki M.* Immunotherapy in ocular diseases // *Nippon-Ganka-Zasshi* (Jap). — 1992. — Vol. 96, № 12. — P. 1608–1634.
30. *Newton C., Gebhard B. M., Kaufman H. E.* Topically applied cyclosporine in azone prolongs corneal allograft survival // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1988. — Vol. 29. — P. 208–215.
31. *Niederhorn J. Y., Stern M. E., Pflugfelder S. C.* et al. Desiccating stress induces Tcell-mediated Sjogren's Syndrome-like lacrimal keratoconjunctivitis // *J. Immunol.* — 2006. — Vol. 176. — P. 3950–3957.
32. *Norn M. S.* Desiccation of the precorneal film. I. Corneal wetting-time // *Acta ophthalmol.* — 1969. — Vol. 47, N 4. — P. 865–880.
33. *Nussenblatt R. B., Whitcup S. M., de Smet M. D.* et al. Intraocular inflammatory disease (uveitis) and the use of oral tolerance: a stratus report // *Ann N. Y. Acad. Sci.* — 1996. — N 778. — P. 325–337.
34. *Perry H. D., Solomon R., Donnenfeld E. D.* et al. Evaluation of topical cyclosporine for the treatment of dry eye disease // *Arch. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 126, № 8. — P. 1046–1050.
35. *Pflugfelder S. C., Jones D., Ji Z.* et al. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjogren's syndrome keratoconjunctivitis sicca // *Curr. Eye Res.* — 1999. — Vol. 19. — P. 201–211.
36. *Pflugfelder S. C., De Paiva C. S., Villarreal A. L.* et al. Effects of sequential artificial tear and cyclosporine emulsion therapy on conjunctival goblet cell density and transforming growth factor-beta2 production // *Cornea*. — 2008. — Vol. 27. — P. 64–69.
37. *Ridder W. H.* Cyclosporin use in dry eye disease patients // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2008. — Vol. 17, № 9. — P. 3121–3128.
38. *Rolando M., Barabino S., Mingari C.* et al. Distribution of conjunctival HLADR expression and the pathogenesis of damage in early dry eyes // *Cornea*. — 2005. — Vol. 24. — P. 951–954.
39. *Sall K., Stevenson O. D., Mundorf T. K.* et al. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group // *Ophthalmology*. — 2000. — Vol. 107. — P. 631–639.
40. *Schirmer O.* Studie zur Physiologie und Pathologie der Tranenabsonderung und Tranenabfuhr // *Albrecht v. Graefes Arch. Ophthalmol.* 1903. — Bd 56, H. 2. — S. 197–291.
41. *Secchi A. G., Leonardi A., Tognon S.* Intraoperative use of mitomycin C and postoperative use of topical cyclosporine A in the treatment of tarsal vernal keratoconjunctivitis // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1997. — Vol. 38 (suppl). — S. 1077.
42. *Shanmuganathan V. A., Casely E. M., Raj D.* et al. The efficacy of sirolimus in the treatment of patients with refractory uveitis // *Brit. J. Ophthalmol.* — 2005. — Vol. 89. — P. 666–669.
43. *Solomon A., Dursun D., Liu Z.* et al. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2001. — Vol. 42. — P. 2283–2292.
44. *Stevenson D., Tauber J., Reis B. L.* Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. The Cyclosporin A Phase 2 Study Group // *Ophthalmology*. — 2000. — Vol. 107. — P. 967–974.
45. *Zhao J. C., Jin X. Y.* Immunological analysis and treatment of Mooren's ulcer with cyclosporin A applied topically // *Cornea*. — 1993. — Vol. 12. — P. 481–488.
46. *Zhao J. C., Jin X. Y.* Local therapy of corneal allograft rejection with cyclosporine // *Amer. J. Ophthalmol.* — 1995. — Vol. 119. — P. 189–194.

#### NEW IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY POSSIBILITIES IN DRY EYE SYNDROME PATIENTS

*Brjesky V. V., Maichuk D. Yu.*

✧ **Summary.** The inflammatory process taking place in ocular surface tissues in dry eye syndrome patients commonly demands medical correction, whether it is a cause or a result of xerotic changes of those tissues. During recent years, this problem is to a large extent solved by prescribing immunosuppressive therapy to such patients. In present article, data from modern of immunosuppressive therapies are cited, including those on indications and clinical results of cyclosporine A (Restasis, Allergan, USA) treatment of patients with different dry eye syndrome forms.

✧ **Key words:** dry eye syndrome; Cyclosporine-A; Restasis.

#### Сведения об авторах:

**Бржеский Владимир Всеволодович** — д. м. н., профессор, заведующий. Кафедра офтальмологии с курсом клинической фармакологии. ГОУ ВПО Санкт Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Росздрава. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2. E-mail: vbrzh@yandex.ru.

**Майчук Дмитрий Юрьевич** — д. м. н., профессор. ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздравсоцразвития России. 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, дом 59А. E-mail: press@mntk.ru.

**Brjesky Vladimir Vsevolodovich** — doctor of medical science, professor, head of department. Department of Ophthalmology of the Pediatric State Medical Academy. Litovskaya st., 2, St. Petersburg, 2194100. E-mail: vbrzh@yandex.ru.

**Majchuk Dmitriy Yurievich** — doctor of medical science, professor. The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution. 127486, Russia, Moscow, Beskudnikovsky boulevard 59A. E-mail: press@mntk.ru.