

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИКЛОСПОРИНА ПРИ СИНДРОМЕ «СУХОГО ГЛАЗА»

© И.А. Рикс

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Рикс И.А. Применение циклоспорина при синдроме «сухого глаза» // Офтальмологические ведомости. — 2019. — Т. 12. — № 3. — С. 75–82. <https://doi.org/10.17816/OV15853>

Поступила: 29.07.2019

Одобрена: 03.09.2019

Принята: 23.09.2019

✧ Данный обзор литературы посвящён необходимости проведения противовоспалительной терапии при синдроме «сухого глаза». Представлены причины развития и механизмы патогенеза синдрома «сухого глаза». Описаны принципы действия различных групп противовоспалительных препаратов. Освещены результаты исследований эффективности и перечислены принципы назначения циклоспорина при синдроме «сухого глаза».

✧ **Ключевые слова:** циклоспорин; синдром «сухого глаза»; противовоспалительная терапия; кортикостероиды; нестероидные противовоспалительные препараты; лубриканты.

CYCLOSPORINE USE IN “DRY EYE” SYNDROME

© I.A. Riks

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Riks IA. Cyclosporine use in “dry eye” syndrome. *Ophthalmology Journal*. 2019;12(3):75-82. <https://doi.org/10.17816/OV15853>

Received: 29.07.2019

Revised: 03.09.2019

Accepted: 23.09.2019

✧ This literature review focuses on the need for anti-inflammatory therapy for “dry eye” disease (DED). Causes of development and mechanisms of pathogenesis of DED are presented. Principles of action of various groups of anti-inflammatory medications, as well as recommendations for cyclosporine use of are described. The results of studies on cyclosporine efficacy are highlighted, principles of cyclosporin prescription in DED are listed.

✧ **Keywords:** cyclosporine; “dry eye” disease; anti-inflammatory therapy; corticosteroids; non-steroidal anti-inflammatory drugs; lubricants.

Как известно, синдром «сухого глаза» (ССГ) является заболеванием, патогенез которого многогранен и сложен. В 2017 г. появилось новое определение ССГ: многофакторное заболевание глазной поверхности, характеризующееся нарушением гомеостаза слёзной плёнки и сопровождающееся глазными симптомами, в появлении которых этиологическую роль играют нестабильность и гиперосмолярность слёзной плёнки, воспаление и повреждение глазной поверхности, а также нейросенсорные нарушения [1].

По последним полученным данным, ССГ страдает от 5 до 50 % населения в мире. Это заболевание — одно из наиболее часто встречающихся

состояний в офтальмологической практике [2]. Причём с возрастом распространённость ССГ увеличивается. У женщин симптомы «сухого глаза» выявляют чаще, чем у мужчин, хотя различия становятся значительными только после 55 лет [1]. Среди населения азиатских стран выявляемость «сухого глаза» была выше, что позволяет отнести данную этническую принадлежность к факторам риска этого заболевания [2]. В литературе имеются данные о распространённости ССГ в РФ: у 30–40 % больных офтальмологического профиля отмечены признаки, присущие ССГ [63]. Около 12 % из них находились в возрасте до 40 лет, а 67 % — старше 50 [17].

Распространённость данной патологии высока, что обуславливает значительное влияние на зрение, качество жизни, производительность труда, при этом боль, появляющаяся при этой болезни, также оказывает значительное психологическое и физическое воздействие на состояние пациентов [2, 3].

Во многих научных работах было показано, что основные механизмы патогенеза при ССГ связаны между собой: повышение осмолярности слезы, нарушение стабильности слёзной плёнки и развитие воспалительных процессов на поверхности глаза [5]. Кроме того, имеется достаточно много данных о том, что иннервация поверхности глаза играет важную роль в поддержании нормальной (слёзной) плёнки [6], а повреждение нервов в результате хирургических вмешательств приводит к уменьшению секреции слезы [7, 8]. С помощью конфокальной микроскопии *in vivo* подтверждено, что у пациентов с ССГ снижается количество роговичных нервов [9].

Обсуждая патогенез, следует отметить, что ССГ — это целый комплекс признаков, развитие которых возможно только при длительном нарушении стабильности слёзной плёнки. Существует три основных причины ксероза поверхности глаза: дефицит слезопродукции, повышение испаряемости слёзной плёнки и их сочетание [17, 24]. Снижение слезопродукции приводит к истончению слёзной плёнки, испаряемость её водного слоя увеличивается. При этом на роговице появляются участки, которые невозможно смочить, так как липидный и муциновый слои препятствуют этому. Дисфункция мейбомиевых желёз, повреждение желёз Молля и Цейса, секретирующих липиды, а также патологические изменения в криптах Генле, клетках Бехера и в железах Манца, вырабатывающих муцин, относятся к этой же патогенетической форме ССГ. Повышенное испарение слезы вызывает снижение частоты мигательных движений, лагофтальм и т. п., то есть состояние длительно существующего открытого глаза. Третий вариант развития ксероза поверхности глаза — это сочетания двух факторов, описанных выше, что чаще всего и наблюдается в клинической практике.

Ксеротические изменения могут обуславливать дальнейшее снижение слезопродукции, активацию иммунных механизмов воспаления глазной поверхности, что усугубляет патологическое состояние эпителия конъюнктивы и роговицы [16, 17]. С.В. Янченко при проведении иммунологических исследований выявил достоверное повышение

уровней провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 в слёзной жидкости (более чем в два раза), что свидетельствовало о присутствии иммунного воспаления и соотносится с данными литературы [12]. Этот же автор установил снижение уровня противовоспалительного цитокина Th1 в слёзной жидкости пациентов, что говорит о нарушении местных защитных механизмов.

Доказано, что при ССГ помимо изменения содержания в слёзной жидкости факторов неспецифической защиты также наблюдаются нарушения в иммунном статусе: концентрация иммуноглобулина А снижается, а иммуноглобулина G увеличивается [14, 15].

При патологическом состоянии слёзной плёнки стимулируется экспрессия иммуновоспалительных маркеров и цитокинов, запускается воспалительный процесс на поверхности глаза. Повышение уровня цитокинов ведёт к экспрессии мембран-ассоциированных муцинов, то есть страдает гликокаликс эпителиальных клеток конъюнктивы [14]. Известно, что в патофизиологических механизмах развития ССГ ключевую роль играет воспаление, опосредованное Т-лимфоцитами [24]. Многие авторы, в том числе и отечественные, доказали наличие воспалительного процесса при «сухости» глаза, так как в слезе обнаружили высокую концентрацию провоспалительных цитокинов [19, 23, 24]. При ССГ наблюдается хроническая иммунная стимуляция эпителия конъюнктивы, в результате этого происходит апоптоз бокаловидных клеток и снижается содержание муцина в слёзной плёнке.

Таким образом, хроническое воспаление поверхности глаза, сопровождающееся ксеротическим повреждением конъюнктивы и роговицы, приводит к повышению уровней провоспалительных маркёров в слёзной жидкости и ухудшению местной иммунной защиты, снижая слезопродукцию. Формируется «порочный» круг развития ССГ, причём данное состояние начинается с «высыхания» поверхности глаза, а затем присоединяется воспалительный процесс.

Клинические проявления ССГ хорошо известны и вариабельны у разных пациентов, но чаще всего это раздражение и сухость глаза, боль, чувство инородного тела, иногда ухудшение зрения, снижение чувствительности роговицы [14]. Необходимо отметить, что у многих пациентов при начальных проявлениях ССГ появляется не чувство сухости, а как раз наоборот, умеренно выраженное слезотечение. Данный симптом связан с тем, что меняется качественный состав слезы

и нарушается её осмолярность. При выраженных проявлениях «сухого глаза» пациенты, как правило, предъявляют много жалоб, но объективные данные с этим не коррелируют.

Основным направлением в лечении пациентов с ССГ является назначение увлажняющих препаратов, в основном, нескольких, с целью «протезирования» всех слоёв слёзной плёнки. Однако, по данным литературы, препараты искусственной слезы обеспечивают лишь кратковременное облегчение симптомов [21, 30].

Клинические данные указывают на то, что противовоспалительная терапия подавляет выработку медиаторов воспаления и уменьшает проявления ССГ [30–32]. У пациентов со 2–4-й стадиями ССГ необходимо проводить противовоспалительное лечение, чтобы разорвать порочный круг между развитием повреждения поверхности глаза и воспалением. Для лечения ССГ с этой целью с успехом используют кортикостероиды, оказывающие выраженное противовоспалительное действие [1]. Многочисленные клинические исследования показали, что КС в виде глазных капель, назначаемые на 2–4-й неделе, значительно уменьшают симптомы и клинические проявления ССГ [21, 64]. В 2014 г. P. Marsh et al., C.S. De Paiva et al., J.H. Lee et al. сообщили об эффективности инстилляций 1 % раствора метилпреднизолона у пациентов с ССГ, которым ранее были назначены лубриканты [19–21]. После прекращения терапии кортикостероидами жалобы пациентов, а также клинические признаки воспаления оставались сниженными в течение нескольких недель. Тем не менее авторы указанных выше работ пришли к заключению, что лекарственные препараты этой группы не являются безопасными при их использовании более 8–10 нед., так как могут приводить к развитию таких серьёзных побочных эффектов, как офтальмогипертензия и катаракта.

В.В. Бржеским и др. был разработан лекарственный препарат, содержащий 0,01 % раствор дексаметазона фосфата в комбинации с 6 % поливинилпирролидоном и 1,5–5,5 % раствором декстрозы [18]. Авторы установили клиническую эффективность препарата в комплексной терапии пациентов с ССГ различной этиологии [16].

Учитывая патогенез развития ССГ, в котором немаловажную роль играет воспаление, можно предположить, что использование и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) будет эффективным. Однако, как известно, частыми побочными эффектами НПВП в виде

глазных капель являются жжение, поверхностный точечный кератит, другие поверхностные изменения роговицы. В то же время осложнения при назначении НПВП встречаются значительно реже, чем при применении стероидов [41]. Основное в механизме действия НПВП — это ингибирование активности циклооксигеназы в каскаде арахидоновой кислоты, что снижает синтез простагландинов. Простагландины же необходимы для синтеза белка и ДНК в эпидермальных клетках; следовательно, НПВП могут патологически повлиять на состояние эпителия конъюнктивы и роговицы [42, 43]. Публикаций об использовании НПВП для лечения ССГ немного. Например, авторы из Японии считают, что бромфенак уменьшает клинические проявления ССГ благодаря противовоспалительному эффекту. Соответственно НПВП подходят для лечения пациентов с ССГ [40]. R. Avisar et al. показали уменьшение субъективных симптомов на фоне применения глазных капель диклофенака у пациентов с нитчатым кератитом [48]. Тем не менее есть данные, согласно которым препараты нестероидного ряда у пациентов с синдромом Сьегрена следует применять с осторожностью [49]. Цитируемые сообщения убедительно свидетельствуют, что местное лечение НПВП должно быть эффективным при ксерозе, если роговица пострадала незначительно.

В РФ препараты НПВП очень редко назначают для лечения пациентов с ССГ. Если подвести итог по применению нестероидных противовоспалительных капель для лечения ССГ, то можно отметить несколько пунктов. Во-первых, необходимы дальнейшие исследования для определения доз и целесообразности длительного лечения препаратами этой группы. Во-вторых, нужно определить, при какой степени тяжести ССГ препараты нестероидного ряда безопасны и эффективны (возможно, это необходимо оценивать по изменению концентрации простагландинов на поверхности глазного яблока при использовании НПВП).

Лубриканты, кортикостероиды, obturatory слёзных точек, увлажнители воздуха или применение специальных очков для увлажнения воздуха рядом с глазом, хирургические методы лечения эффективны для лечения ксероза, но немногие из этих методов приводят к долгосрочному или постоянному улучшению качества жизни пациента. В современных условиях данное состояние можно успешно лечить с помощью нескольких лекарственных средств и методик, но обязательно с добавлением глазных капель с противовос-

палительным эффектом. На сегодняшний день из препаратов этого ряда наиболее эффективным и безопасным является циклоспорин А.

Показали свою эффективность иммуносупрессанты для контроля воспалительных реакций при лечении ССГ [31]. Циклоспорин А хорошо переносится пациентами при длительном лечении ксероза [32]. В нескольких крупных недавно проведённых рандомизированных исследованиях был продемонстрирован терапевтический потенциал циклоспорина А [33, 34].

Циклоспорин А представляет собой липофильный циклический пептид, выделенный из гриба *Hypocladium inflatum gams* [35]. В 1983 г. его впервые использовали в качестве иммуносупрессора для предотвращения отторжения пересаженного органа. Клиническое применение этого препарата возможно для лечения широкого спектра заболеваний, таких как псориаз, ревматоидный артрит и язвенный колит, в основе патогенеза которых лежит воспаление. Один из механизмов действия циклоспорина А заключается в ингибировании нескольких ферментов серин/треонин фосфатазы (кальцинейрин) с последующим снижением экспрессии генов, участвующих в активации Т-клеток. На клеточном уровне он подавляет образование и высвобождение лимфокинов, включая интерлейкин-2 (фактор роста Т-лимфоцитов). Циклоспорин блокирует лимфоциты в состоянии покоя в фазе G0 или G1 клеточного цикла, подавляя антигензависимое высвобождение лимфокинов активированными Т-лимфоцитами. Все полученные данные свидетельствуют, что циклоспорин А действует на лимфоциты специфично и обратимо [31, 62, 63].

Поскольку основным фактором, запускающим развитие ССГ, является воспаление, реализующееся через инфильтрацию Т-клеток и провоспалительных цитокинов, то назначение циклоспорина А, эффективно ингибирующего Т-клетки и клеточно-опосредованные воспалительные пути, приводит к снижению симптомов ксероза [29, 39]. Таким образом, можно утверждать, что циклоспорин А (в дальнейшем — циклоспорин) при местном использовании для лечения ССГ оказывает противовоспалительное действие, что патогенетически обосновано.

Иммунотенулирующая активность циклоспорина уменьшает воспаление, связанное с ксерозом поверхности глаза, а также увеличивает плотность конъюнктивальных бокаловидных клеток и образование слезы [44–47]. Кроме того, циклоспорин предотвращает гибель клеток путём свя-

зывания с циклофилином D, подавляя открытие пор в митохондриях в ответ на клеточный стресс или повреждение клеток [50]. В результате своего действия циклоспорин увеличивает естественную продукцию слезы у пациентов с ССГ.

Циклоспорин в виде глазных капель первоначально был предложен на масляной основе, такой как касторовое или кукурузное масло. Однако масла вызывают побочные эффекты (ухудшение зрения, жжение при инстилляциях), поэтому плохо переносятся пациентами. Кроме того, эти масла ограничивают биодоступность циклоспоринов. В 2003 г. появилась эмульсия с циклоспорином [51, 52]. Хотя эмульсии циклоспорина по типу «масло в воде» и уменьшают побочные эффекты, связанные с растворами циклоспорина на масляной основе, но полностью их не устраняют. Ведутся разработки ряда новых составов офтальмологических растворов циклоспорина, таких как гелевые системы, гидрогели, наночастицы, липосомы, катионные эмульсии и проникающие коллоидные носители (мицеллы) [51]. Цель данных исследований — добиться улучшения проникновения и эффективности лекарственного средства и в то же время уменьшить побочные эффекты при их применении. В настоящее время сообщается, что для липофильных лекарств, таких как циклоспорин, инкапсуляция в катионную эмульсию может способствовать увеличению времени пребывания препарата в прекорнеальной слёзной плёнке, тем самым обеспечивая повышение биодоступности [36, 37]. В табл. 1 перечислены зарегистрированные препараты циклоспорина [54]. В публикациях приведены сравнительные характеристики разных вариантов препарата циклоспорина, авторы оценивают их эффективность, биодоступность, побочные эффекты [34, 54–56]. Однако, как известно, в РФ пока официально зарегистрирован один препарат циклоспорина — Рестасис, поэтому детально останавливаться на сравнениях разных препаратов в настоящее время нецелесообразно.

Компания «Сантэн» разработала катионную эмульсию, содержащую 0,1 % (1 мг/мл) раствор циклоспорина (Ikervis®), без консерванта, для лечения тяжёлых форм ССГ [36, 38]. Данный препарат был зарегистрирован в Европе в 2015 г. для лечения кератита у взрослых пациентов с ССГ [53]. Рандомизированное исследование III фазы SANSIKA (часть I) позволило установить эффективность и безопасность катионной эмульсии циклоспорина для лечения тяжёлого кератита у пациентов с ССГ, а также показало, что после

Таблица 1 / Table 1

Препараты циклоспорина
Cyclosporin preparations

Торговое название препарата	Формула	Дозы	Фирма	Страна, где и когда препарат зарегистрирован
Restasis ^a	Анионная эмульсия	0,5 мг/мл	Allergan	2003, США, РФ
Ikervis*	Катионная эмульсия	1,0 мг/мл	Santen Pharmaceuticals Co. Ltd.	2015, страны Европейского союза
Sequraa*	Коллоидные носители	0,9 мг/мл	Sun Pharmaceuticals Industries, Inc.	2019, США
Lacrimune*	Эмульсия масло в воде	0,5 мг/мл	Bausch & Lomb, Inc.	Год неизвестен, Аргентина
Papilock Mini*	Коллоидные носители	1,0 мг/мл	Santen Pharmaceuticals Co. Ltd	2005, Япония
Ti Cyporin*	Коллоидные носители	0,5 мг/мл	Taejoon Pharma Co. Ltd.	2003, Южная Корея

Применение. *В РФ препарат официально не зарегистрирован.

применения препарата положительные клинические результаты сохраняются в течение года [29].

Как известно, международная экспертная группа DEWS II в 2017 г. предложила выделять четыре стадии ССГ на основании клинических симптомов и объективных изменений [1]. В этом же руководстве указано, что циклоспорин можно с успехом применять у пациентов с «сухим глазом» при 2–4-й стадиях заболевания. Тем не менее считают, что использование циклоспорина у пациентов с 1-й стадией ССГ также может быть достаточно эффективным и может остановить патологический процесс [57, 58]. Эти рекомендации действительно рациональны, если ключевым фактором патогенеза в прогрессировании «сухого глаза» является воспаление с повреждением тканей. Таким образом, раннее назначение противовоспалительного препарата, в данном случае циклоспорина, будет существенно уменьшать или даже предотвращать альтерацию.

В доступной отечественной и иностранной литературе нет информации о статистике назначения циклоспорина при различных стадиях ССГ, но чётко указаны дозировки и длительность лечения. Рекомендуют использовать 0,05 % циклоспорин 2 раза в день по 1 капле, но в некоторых случаях в начале лечения для быстрого клинического ответа возможно увеличить кратность инстилляций до четырёх раз в день. При концентрациях циклоспорина 0,5–1,0 мг/мл побочных эффектов исследователи не наблюдали [31, 59]. В случаях лёгкого течения ССГ уже через месяц после лечения циклоспорином начинается клиническое улучшение [61]. Однако всё же, учитывая, что циклоспорин не действует на уже активированные Т-клетки, рекомендуют продлить лечение до 6–12 мес. [62].

Синдром «сухого глаза» — хроническое и нередко прогрессирующее заболевание, поэтому требует длительной комбинированной терапии у большинства пациентов. Необходимо применять противовоспалительный препарат циклоспорин и на протяжении всей терапии осуществлять инстилляцию искусственных слёз за несколько минут до капель циклоспорина. Использование циклоспорина в течение 6 мес. может остановить прогрессирование ССГ. Для уменьшения побочных эффектов данного препарата и ускорения клинического ответа необходимы инстилляцией кортикостероидов в первые недели лечения.

Дополнительная информация

Автор имеет финансовую заинтересованность, источник финансирования — ООО «Сантэн».

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Craig JP, Nelson JD, Azar DT, et al. TFOS DEWS II report executive summary. *Ocul Surf.* 2017;15(4):802-812. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.08.003>.
2. DEWS Epidemiology. The epidemiology of dry eye disease: report of the epidemiology subcommittee of the international dry eye workshop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5(2):93-107. [https://doi.org/10.1016/S1542-0124\(12\)70082-4](https://doi.org/10.1016/S1542-0124(12)70082-4).
3. Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, et al. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the shihpai eye study. *Ophthalmology.* 2003;110(6):1096-1101. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(03\)00262-8](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00262-8).
4. McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology.* 1998;105(6):1114-9. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(98\)96016-X](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(98)96016-X).

5. DEWS Epidemiology. The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the international dry eye workshop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5(2):75-92. [https://doi.org/10.1016/s1542-0124\(12\)70081-2](https://doi.org/10.1016/s1542-0124(12)70081-2).
6. Davis EA, Dohlman CH. Neurotrophic keratitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2001;41(1):1-11. <https://doi.org/10.1097/00004397-200101000-00003>.
7. Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A. Neurotrophic keratitis. *Eye (Lond).* 2003;17(8):989-995. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6700616>.
8. Benítez del Castillo JM, Wasfy MA, Fernandez C, Garcia-Sanchez J. An *in vivo* confocal masked study on corneal epithelium and sub-basal nerves in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(9):3030-3035. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-0251>.
9. Creuzot-Garcher C. La sécheresse oculaire liée aux médicaments systémiques. *J Fr Ophthalmol.* 2009;32(1):64-70. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2008.11.001>.
10. Apostol S, Filip M, Dragne C, Filip A. Dry eye syndrome. Etiological and therapeutic aspects. *Oftalmologia.* 2003;59(4):28-31.
11. Kam WR, Sullivan DA. Neurotransmitter influence on human meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(12):8543-8548. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-8113>.
12. Leonardi A, Van Setten G, Amrane M, et al. Efficacy and safety of 0.1 % cyclosporine a cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial. *Eur J Ophthalmol.* 2016;26(4):287-296. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000779>.
13. Goto E, Tseng SC. Differentiation of lipid tear deficiency dry eye by kinetic analysis of tear interference images. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(2):173-180. <https://doi.org/10.1001/archophpt.121.2.173>.
14. Сафонова Т.Н., Овчинникова А.А., Федоров А.А., Полуни Г.С. Сухой кератоконъюнктивит при синдроме Шегрена: диагностическое значение изменения относительного белкового состава слезы // Вестник офтальмологии. – 1998. – Т. 114. – № 2. – С. 40–42. [Safonova TN, Ovchinnikova AA, Fedorov AA, Polunin GS. Suhoj keratokonyunktivit pri sindrome Shegrena: diagnosticheskoe znachenie izmeneniya odnositel'nogo belkovogo sostava slezy. *Annals of ophthalmology.* 1998;114(2):40-42. (In Russ.)]
15. Бржеский В.В., Попов В.Ю., Калинина И.В., и др. Эффективность 0,01 % раствора дексаметазона в комплексной терапии больных с синдромом «сухого глаза» // Офтальмологические ведомости. – 2016. – Т. 9. – № 3. – С. 32–44. [Brzheskiy VV, Popov VYu, Kalinina IV, et al. Efficacy of 0.01 % dexamethasone solution in comprehensive therapy of dry eye disease. *Oftalmologicheskie vedomosti.* 2016;9(3):32-44. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/OV9332-44>.
16. Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 464 с. [Brzheskiy VV, Egorova GB, Egorov EA. The dry eye disease and ocular surface disease: clinical features, diagnosis, treatment. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 464 p. (In Russ.)]
17. Патент РФ на изобретение RU № 2559580. Бржеский В.В., Садовникова Н.Н., Прозорная Л.П., Попов В.Ю. Препарат для лечения синдрома «сухого глаза». [Patent RUS No. 2559580. Brzheskiy VV, Sadovnikova NN, Prozornay LP, Popov VYu. The medicine for treatment of dry eye disease. (In Russ.)]. Доступно по: <https://findpatent.ru/patent/255/2559580.html>. Ссылка активна на 13.07.2019.
18. Lee JH, Min K, Kim SK, et al. Inflammatory cytokine and osmolarity changes in the tears of dry eye patients treated with topical 1% methylprednisolone. *Yonsei Med J.* 2014;55(1):203-208. <https://doi.org/10.3349/ymj.2014.55.1.203>.
19. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res.* 2006;83(3):526-535. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2006.02.004>.
20. Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren syndrome. *Ophthalmology.* 1999;106(4):811-816. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(99\)90171-9](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(99)90171-9).
21. Knop E, Knop N. The role of eye-associated lymphoid tissue in corneal immune protection. *J Anat.* 2005;206(3):271-285. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2005.00394.x>.
22. Knop N, Knop E. Conjunctiva-associated lymphoid tissue in the human eye. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(3):385. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(00\)00700-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(00)00700-5).
23. Калинина Н.М., Попов В.Ю., Бржеский В.В. Роль цитокинов слезной жидкости в развитии синдрома «сухого глаза» // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14. – № 1. – С. 5–10. [Kalinina NM, Popov VY, Brzheskiy VV. The role of lacrimal fluid cytokines in the development of dry eye disease (review). *Cytokines & inflammation.* 2015;14(1):5-10. (In Russ.)]
24. Holly FJ, Lemp MA. Tear physiology and dry eyes. *Surv Ophthalmol.* 1977;22(2):69-87. [https://doi.org/10.1016/0039-6257\(77\)90087-x](https://doi.org/10.1016/0039-6257(77)90087-x).
25. Sonoda S, Uchino E, Nakao K, Sakamoto T. Inflammatory cytokine of basal and reflex tears analysed by multicytokine assay. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(1):120-122. <https://doi.org/10.1136/bjo.2005.076737>.
26. Янченко С.В. Оптимизация диагностики и терапии возрастной формы синдрома «сухого глаза»: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2010. – 39 с. [Yanchenko SV. Optimizatsiya diagnostiki i terapii vozrastnoy formy sindroma «sukhogo glaza». [dissertation] Saint Petersburg; 2010. 39 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004612320>. Ссылка активна на 14.07.2019.
27. Baudouin C, de la Maza MS, Amrane M, et al. One-year efficacy and safety of 0.1 % cyclosporine a cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease. *Eur J Ophthalmol.* 2017;27(6):678-685. <https://doi.org/10.5301/ejo.5001002>.
28. Pflugfelder SC. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(2):337-342. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2003.10.036>.
29. Javadi MA, Feizi S. Dry eye syndrome. *J Ophthalmic Vis Res.* 2011;6(3):192-198.
30. Barber LD, Pflugfelder SC, Tauber J, Foulks GN. Phase III safety evaluation of cyclosporine 0.1 % ophthalmic emulsion administered twice daily to dry eye disease patients for up to 3 years. *Oph-*

- thalmology*. 2005;112(10):1790-1794. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2005.05.013>.
31. Laibovitz RA, Solch S, Andriano K, et al. Pilot trial of cyclosporine 1 % ophthalmic ointment in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Cornea*. 1993;12(4):315-323. <https://doi.org/10.1097/00003226-199307000-00007>.
 32. Stevenson D, Tauber J, Reis BL. 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;107(5):967-974. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(00\)00035-x](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(00)00035-x).
 33. Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology*. 2000;47(2-3):119-125. [https://doi.org/10.1016/s0162-3109\(00\)00192-2](https://doi.org/10.1016/s0162-3109(00)00192-2).
 34. Lallemand F, Daull P, Benita S, et al. Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanoemulsion, novasorb. *J Drug Deliv*. 2012;2012:604204. <https://doi.org/10.1155/2012/604204>.
 35. Daull P, Lallemand F, Garrigue JS. Benefits of cetalkonium chloride cationic oil-in-water nanoemulsions for topical ophthalmic drug delivery. *J Pharm Pharmacol*. 2014;66(4):531-541. <https://doi.org/10.1111/jphp.12075>.
 36. Daull P, Lallemand F, Philips B, et al. Distribution of cyclosporine a in ocular tissues after topical administration of cyclosporine a cationic emulsions to pigmented rabbits. *Cornea*. 2013;32(3):345-54. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31825e83f4>.
 37. Tavares Fde P, Fernandes RS, Bernardes TF, et al. Dry eye disease. *Semin Ophthalmol*. 2010;25(3):84-93. <https://doi.org/10.3109/08820538.2010.488568>.
 38. Fujishima H, Fuseya M, Ogata M, Murat D. Efficacy of bromfenac sodium ophthalmic solution for treatment of dry eye disease. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2015;4(1):9-13. <https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000032>.
 39. Guidera AC, Luchs JI, Udell IJ. Keratitis, ulceration, and perforation associated with topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ophthalmology*. 2001;108(5):936-944. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(00\)00538-8](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(00)00538-8).
 40. Lindstrom R. The pharmacologic and pathophysiologic rationale for using NSAIDs in ocular inflammatory disease and ocular surgery. *Int Ophthalmol Clin*. 2006;46(4):7-11. <https://doi.org/10.1097/01.iio.0000212131.98760.a9>.
 41. Hersh PS, Rice BA, Baer JC, et al. Topical nonsteroidal agents and corneal wound healing. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(4):577-583. <https://doi.org/10.1001/archophth.1990.01070060125062>.
 42. Moon I, Kang HG, Yeo A, et al. Comparison of ocular surface mucin expression after topical ophthalmic drug administration in dry eye-induced mouse model. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2018;34(9):612-620. <https://doi.org/10.1089/jop.2018.0005>.
 43. Moore CP, McHugh JB, Thorne JG, Phillips TE. Effect of cyclosporine on conjunctival mucin in a canine keratoconjunctivitis sicca model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(3):653-659.
 44. Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(3):330-337. <https://doi.org/10.1001/archophth.120.3.330>.
 45. Pflugfelder SC, De Paiva CS, Villarreal AL, Stern ME. Effects of sequential artificial tear and cyclosporine emulsion therapy on conjunctival goblet cell density and transforming growth factor-beta2 production. *Cornea*. 2008;27(1):64-69. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318158f6dc>.
 46. Avisar R, Robinson A, Appel I, et al. Diclofenac sodium, 0.1 % (Voltaren ophtha), versus sodium chloride, 5 %, in the treatment of filamentary keratitis. *Cornea*. 2000;19(2):145-147. <https://doi.org/10.1097/00003226-200003000-00005>.
 47. Aragona P, Stilo A, Ferreri F, Moberic M. Effects of the topical treatment with NSAIDs on corneal sensitivity and ocular surface of Sjögren's syndrome patients. *Eye (Lond)*. 2005;19(5):535-539. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6701537>.
 48. Li Y, Johnson N, Capano M, et al. Cyclophilin-D promotes the mitochondrial permeability transition but has opposite effects on apoptosis and necrosis. *Biochem J*. 2004;383(Pt 1):101-109. <https://doi.org/10.1042/BJ20040669>.
 49. Agarwal P, Rupenthal ID. Modern approaches to the ocular delivery of cyclosporine A. *Drug Discov Today*. 2016;21(6):977-988. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.04.002>.
 50. Mandal A, Gote V, Pal D, et al. Ocular pharmacokinetics of a topical ophthalmic nanomicellar solution of cyclosporine (Cequa) for dry eye disease. *Pharm Res*. 2019;36(2):36. <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2556-5>.
 51. Hoy SM. Cyclosporin ophthalmic emulsion 0.1 %: a review in severe dry eye disease. *Drugs*. 2017;77(17):1909-1916. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0834-x>.
 52. de Oliveira RC, Wilson SE. Practical guidance for the use of cyclosporine ophthalmic solutions in the management of dry eye disease. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:1115-1122. <https://doi.org/10.2147/OPHT.S184412>.
 53. Luchs J. Phase 3 clinical results of cyclosporine 0.09 % in a new nanomicellar ophthalmic solution to treatment keratoconjunctivitis sicca. In: American Society of Cataract and Refractive Surgery (ASCRS) Annual Meeting Washington, DC; 2018.
 54. Tauber J, Schechter BA, Bacharach J, et al. A phase II/III, randomized, double-masked, vehicle-controlled, dose-ranging study of the safety and efficacy of OTX-101 in the treatment of dry eye disease. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:1921-1929. <https://doi.org/10.2147/OPHT.S175065>.
 55. Perry HD, Solomon R, Donnenfeld ED, et al. Evaluation of topical cyclosporine for the treatment of dry eye disease. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(8):1046-50. <https://doi.org/10.1001/archophth.126.8.1046>.
 56. Chun YH, Beak JU, Kim HS, Na KS. Topical cyclosporine pretreatment of ocular surface in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2018;34(9):628-632. <https://doi.org/10.1089/jop.2018.0006>.
 57. Dastjerdi MH, Hamrah P, Dana R. High-frequency topical cyclosporine 0.05 % in the treatment of severe dry eye refractory to twice-daily regimen. *Cornea*. 2009;28(10):1091-1096. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3181a16472>.

58. Gire AI, Karakus S, Ingridi SM, Akpek EK. Frequent dosing of topical cyclosporine a for severe ocular surface disease. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2016;32(3):150-154. <https://doi.org/10.1089/jop.2015.0078>.
59. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, et al. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea.* 1998;17(6):584-589. <https://doi.org/10.1097/00003226-199811000-00002>.
60. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение). – 2-е изд., частично перераб. и доп. – СПб.: Левша. Санкт-Петербург, 2003. – 120 с. [Brzheskiy VV, Somov E.E. Rogovichno-kon'yunktival'niy kseroz (diagnostika, klinika, lechenie). 2nd ed, revised and updated. Saint Petersburg: Levsha. Saint Petersburg; 2003. 120 p. (In Russ.)]
61. Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B, et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5 %, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(3):444-457. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.04.052>.
62. Труфанов С.В., Суббот А.М., Маложен С.А., Крахмалева Д.А. Гипотеза иммунной привилегии роговицы и патофизиология отторжения кератотрансплантата // Вестник офтальмологии. – 2016. – Т. 132. – № 5. – С. 117–124. [Trufanov SV, Subbot AM, Malozhen SA, Krakhmaleva DA. Hypothesis of immune privilege of the cornea and pathophysiology of graft rejection. *Annals of ophthalmology.* 2016;132(5):117-124. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma20161325117-124>.
63. Труфанов С.В., Суббот А.М., Маложен С.А., и др. Факторы риска, клинические проявления, методы профилактики и лечения реакции отторжения трансплантата роговицы // Вестник офтальмологии. – 2016. – Т. 132. – № 6. – С. 108–116. [Trufanov SV, Subbot AM, Malozhen SA, et al. Risk factors, clinical presentations, prevention, and treatment of corneal graft rejection. *Annals of ophthalmology.* 2016;132(6):108-116. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma20161326108-116>.

Сведения об авторе

Инна Александровна Рикс — канд. мед. наук, ассистент кафедры офтальмологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. SPIN: 4297-6543. E-mail: riks0503@yandex.ru.

Information about the author

Inna A. Riks — MD, PhD, Assistant Professor, Ophthalmology Department. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. SPIN: 4297-6543. E-mail: riks0503@yandex.ru.