

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА РЕСТАСИС® У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ «СУХОГО ГЛАЗА», ПРОТЕКАЮЩИМ НА ФОНЕ РЕАКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА

© С. Ю. Астахов, Н. В. Ткаченко, Н. В. Чистякова

ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

✧ «Рестасис»® — единственный офтальмологический препарат с циклоспорином А, зарегистрированный в РФ. Согласно инструкции, показанием к его назначению является «сухой» кератоконъюнктивит со сниженной слёзопродукцией. Однако существует целый ряд аналогичных состояний, в частности, глазные формы реакции трансплантат против хозяина (РТПХ), при которых его применение может быть оправдано и представляет большой практический интерес. Под нашим наблюдением находилось 20 больных с глазными формами хронической РТПХ после аллогенной трансплантации костного мозга. Все больные в дополнение к основной терапии получали «Рестасис» дважды в день, побочных эффектов препарата выявлено не было. Через месяц терапии улучшились показатели пробы по Норну и состояние эпителия роговицы.

✧ *Ключевые слова:* «Рестасис»; циклоспорин А; синдром «сухого глаза»; реакция трансплантат против хозяина.

OUR EXPERIENCE OF RESTASIS® USE IN PATIENTS WITH “DRY EYE” SYNDROME OCCURRING AGAINST THE CONTEXT OF GRAFT VERSUS HOST REACTION AFTER BONE MARROW ALLOGRAFTING

© S. Yu. Astakhov, N. V. Tkachenko, N. V. Chistyakova

First I. P. Pavlov State Medical University, Saint Petersburg

✧ Restasis® is the only ophthalmic medication containing cyclosporine A that is registered in the Russian Federation. According to prescribing information, it is indicated in keratoconjunctivitis sicca with decreased tear secretion. However, there are several similar conditions, in particular ophthalmic forms of graft versus host reaction, in which its use may be appropriate and of high practical interest. We observed 20 patients with ophthalmic forms of graft versus host reaction after bone marrow allografting. All patients were treated by Restasis® b.i.d., there were no side-effects. In one month of treatment tear breakup time test results improved, as well as the corneal epithelium status.

✧ *Key words:* Restasis®; cyclosporine A; “dry eye” syndrome; graft versus host reaction.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром «сухого глаза» (ССГ) является одним из самых распространённых состояний в современной офтальмопатологии. Частота его встречаемости в популяции составляет от 4 до 78 % и зависит от пола, возраста, гормонального статуса пациента, условий его труда, сопутствующей системной патологии, приёма ряда препаратов обще-

терапевтического профиля и т. д. [1, 48]. Основные механизмы развития ССГ — снижение продукции слёзной жидкости и повышение её испаряемости. К главным признакам заболевания относят проявления роговично-конъюнктивального ксероза разной степени выраженности, протекающие на фоне нарушения стабильности прероговичной слёзной плёнки. Стандартная терапия ССГ направлена

на повышение стабильности слёзной плёнки с помощью многочисленных препаратов «искусственной слезы», протезирующих различные её слои и компоненты [1].

Между тем, за последние годы в ходе многоцентровых исследований обнаружено, что ССГ протекает с развитием гиперосмолярности слезы [7], поэтому некоторые современные препараты «искусственной слезы» ориентированы на восстановление этого параметра до нормальных значений. Иначе, при длительном течении заболевания, гиперосмолярность неблагоприятно влияет на поверхностные эпителиальные клетки конъюнктивы и роговицы, повреждая их и запуская выработку провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления [20]. Впоследствии такие изменения приводят к инфильтрации конъюнктивы воспалительными клетками, способствуя хронизации процесса. Вот почему, современная тенденция в лечении пациентов с ССГ заключается в назначении дополнительной местной противовоспалительной терапии [8, 13, 28, 36, 52, 58]. Это особенно актуально у пациентов с тяжелыми формами ССГ, протекающими на фоне системных заболеваний соединительной ткани (ревматоидный артрит и пр.), болезни Сьёгрена, химиотерапии, реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) и т. п. При этих состояниях развитие ССГ является следствием неинфекционной воспалительной реакции конъюнктивы, в результате которой нарушается функция основных и добавочных слёзных желёз, а также бокаловидных клеток Бехера, продуцирующих муцин — основной компонент слёзной плёнки, удерживающий её на глазной поверхности. К тому же, со временем число последних резко уменьшается под влиянием хронической воспалительной инфильтрации конъюнктивы [45, 51].

В патогенезе глазных проявлений РТПХ основную роль играет лимфоцитарная инфильтрация донорскими Т-лимфоцитами основной и добавочных слёзных желёз, массивное выделение провоспалительных цитокинов в этих тканях может привести к их некрозу на отдельных участках с последующим замещением фиброзными элементами. Наряду с конъюнктивой, мишенью аутоиммунной атаки является слизистая выводных протоков экзокринных желёз (слёзных, слюнных, мейбомиевых) и слёзно-носового канала [21]. Вот почему при РТПХ синдром «сухого глаза» носит полиэтиологический характер, сопровождается воспалительной инфильтрацией конъюнктивы и тяжело поддаётся стандартной терапии. Его

проявления не только ухудшают качество жизни пациентов, но также могут существенно снижать зрительные функции и стать причиной серьёзных осложнений, угрожающих потерей зрения (гнойная язва при присоединении вторичной инфекции, перфорация роговицы и др.). Поэтому для эффективного лечения данной группы пациентов необходимо назначение местных противовоспалительных препаратов в составе комбинированной терапии на длительный срок.

Применение НПВС у таких больных мало эффективно. Более того, за счёт местноанестезирующего эффекта большинства подобных капель на фоне их длительного употребления снижается чувствительность роговицы и её регенеративные способности [5], что может ухудшать течение ССГ при наличии эпителиопатии. Назначение глюкокортикостероидов (ГКС) создаёт ещё больше проблем. При длительном лечении велик риск инфекционных осложнений, офтальмогипертензия, истончение роговицы (особенно в случае наличия деэпителизации), но всё же данная терапия применяется в нашей стране в разведениях, а за рубежом — в виде препаратов с низкой концентрацией коротким курсом (до двух недель) при условии систематического наблюдения за пациентом [31, 32, 37]. Между тем, выбор НПВС и ГКС может быть оправдан при наличии признаков сопутствующей аллергической реакции [1].

Таким образом, для ССГ, протекающего на фоне хронической неинфекционной воспалительной реакции, необходим противовоспалительный офтальмологический препарат, который будет не только эффективен, но и безопасен при длительном применении. Таким препаратом стал циклоспорин А (иммунодепрессант, селективно подавляющий Т-лимфоциты), который многие годы успешно используется в трансплантации органов и тканей человека. С 1980-х годов он применяется в офтальмологии, и, согласно инструкции, оказывает иммуномодулирующее действие. С декабря 2002 года препарат «Рестасис»® (Аллерган, США), содержащий 0,05 % эмульсию циклоспорина А, одобрен Food and Drug Administration США как средство для лечения ССГ, а именно «сухого» кератоконъюнктивита со сниженной слёзопродукцией.

«Рестасис»® потенциально имеет большие перспективы для применения в офтальмологии, поэтому в течение последних 10 лет его эффективность и безопасность активно изучается при различных формах ССГ, а также при ряде сопутствующих заболеваний глаз, таких как болезнь

Съёгрена, синдром Стивенса-Джонса, эндокринная офтальмопатия, нейротрофическая кератопатия, атопический и верхний лимбальный кератоконъюнктивит, мейбомиевый блефарит, розацеа и др. [2, 14, 18, 28, 35, 38, 39, 44]. Причём описано даже применение «Рестасис»® в педиатрической практике, хотя официально препарат зарегистрирован для назначения лицам старше 18 лет [56].

На фоне длительного лечения «Рестасисом»® обнаружено уменьшение степени выраженности воспалительной инфильтрации конъюнктивы, повышение слёзопродукции и даже увеличение числа бокаловидных клеток Бехера, причём эти положительные изменения описаны не только у пациентов с типичным ССГ, но также у больных с синдромом Съёгрена [14, 26, 27, 45]. Важным обстоятельством является отсутствие каких-либо существенных побочных эффектов и системного действия циклоспорина у больных, получавших «Рестасис»® в течение многих месяцев [46]. В офтальмохирургии препарат успешно применяется в послеоперационном периоде с целью профилактики рецидива птеригиума, ускорения зрительной реабилитации у пациентов, перенесших эксимерлазерную коррекцию зрения, факоемульсификацию, сквозную кератопластику [4, 15, 54, 57]. В отношении последней пока не получено убедительных данных о снижении частоты возникновения реакции отторжения трансплантата на фоне местного применения циклоспорина А, назначение ГКС с этой целью остается приоритетным [59]. Хотя, в случае выполнения кератопластики по поводу грибкового кератита, выбор циклоспорина А имеет ряд преимуществ перед ГКС.

В нашей стране «Рестасис»® был зарегистрирован в 2011 году и доступен в аптечной сети с июня 2012 года. В отечественной литературе можно встретить первые результаты его применения у больных с ССГ [2, 3, 4]. В настоящее время ведется поиск оптимальных схем его назначения и расширяется спектр офтальмопатологии, при которой препарат может быть эффективно использован. Поскольку выбор «Рестасис»® наиболее оправдан у пациентов со средне-тяжёлыми и тяжёлыми формами ССГ, протекающими с воспалительной инфильтрацией конъюнктивы, изучение его эффективности у пациентов с глазными проявлениями РТПХ представляет большой практический интерес.

В случае РТПХ применение «Рестасиса»® патогенетически обосновано, т. к. он содержит ци-

кლოსпорин А, который является высокоспецифичным иммуномодулятором с преимущественным действием на Т-лимфоциты [2]. Особенно актуален этот вопрос ввиду того факта, что большинство пациентов с РТПХ — это люди молодого возраста и дети, у которых при длительном применении местных форм ГКС риск развития офтальмогипертензии и инфекционных осложнений существенно выше. Тем не менее до недавнего времени ГКС были единственными противовоспалительными офтальмологическими препаратами, используемыми при глазных формах РТПХ [42]. Их назначение даже можно встретить в стандартных протоколах ведения больных при системной химиотерапии таким препаратом, как цитозар.

РТПХ — реакция трансплантат против хозяина, развивающаяся у большинства пациентов после пересадки органов и тканей человека от донора к реципиенту. В отличие от пересадки органов, где все проблемы начинаются с реакции иммунной системы реципиента на донорскую ткань, при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови и костного мозга возникает обратная ситуация: РТПХ в этом случае является следствием иммунной атаки донорских клеток на органы и ткани реципиента. Факторами риска развития РТПХ являются пол и возраст донора с реципиентом (вероятность выше при пересадке от женщины к мужчине), наличие эпизода острой РТПХ с поражением кожных покровов в анамнезе, тип трансплантации [22]. Последний определяется источником донорских клеток. Существует аутологичная (в пределах одного организма), сингенная (между однояйцевыми близнецами) и аллогенная (донор—другой человек) трансплантация. Ежегодно в мире проводится более 25 000 аллогенных трансплантаций костного мозга. Это самый распространённый тип потому, что самый доступный, но риск развития РТПХ при нём выше всего, что и ограничивает эффективность метода.

Условно выделяют острую и хроническую РТПХ (хРТПХ). Первая проявляется ранее сотого дня после трансплантации, вторая — позднее, поэтому преимущественно приходится иметь дело с хронической реакцией. Тем не менее в офтальмологической практике обе эти формы являются следствием воспалительной неинфекционной инфильтрации конъюнктивы (начиная с донорских Т-лимфоцитов), протекают с признаками ССГ и могут быть разделены на следующие стадии [21]:

I. гиперемия конъюнктивы (рис. 1);

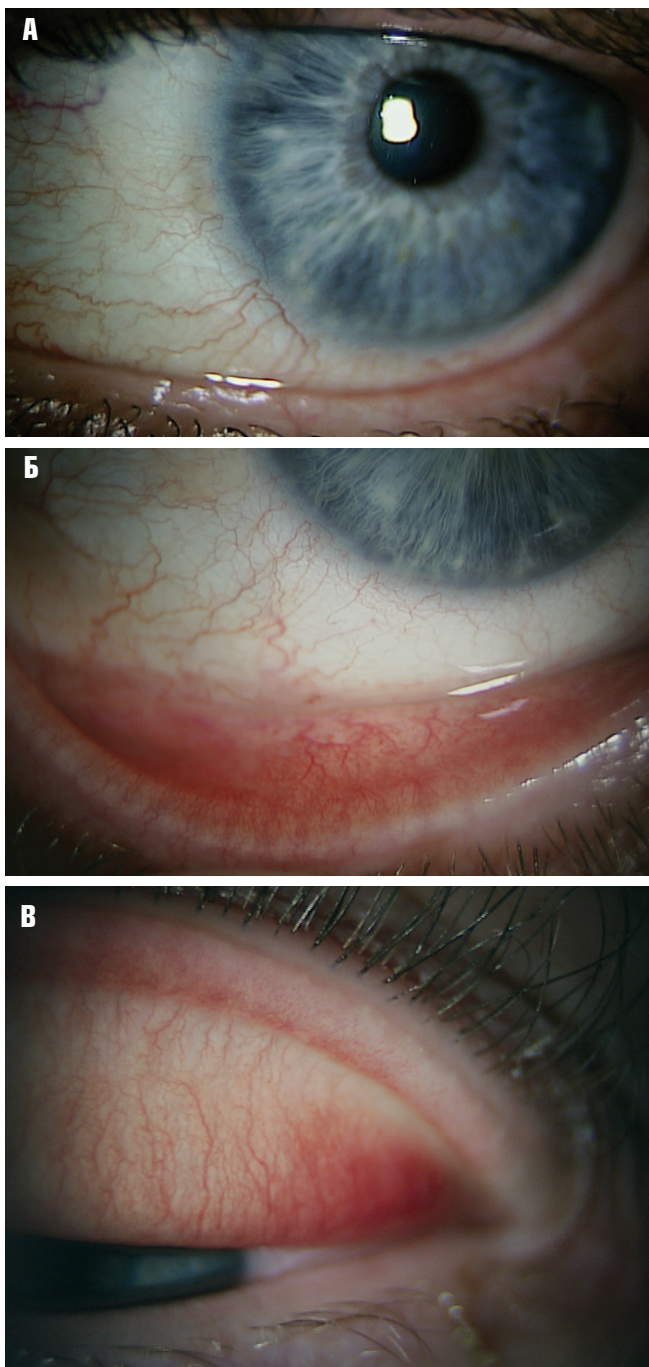


Рис. 1. Гиперемия конъюнктивы у больного с хРТПХ (А–В)

- II. отёк конъюнктивы с серозно-геморрагическим экссудатом (рис. 2);
- III. псевдомембранозный конъюнктивит;
- IV. «сползание» эпителия роговицы с образованием обширных персистирующих эрозий (рис. 3, 4).

При оценке состояния переднего отрезка глаза у этой категории больных необходимо отличать РТПХ от других патологических состояний. Так, гиперемию конъюнктивальных сосудов разной степени выраженности можно встретить у большинства пациентов, перенёвших трансплантацию костного мозга и сопут-

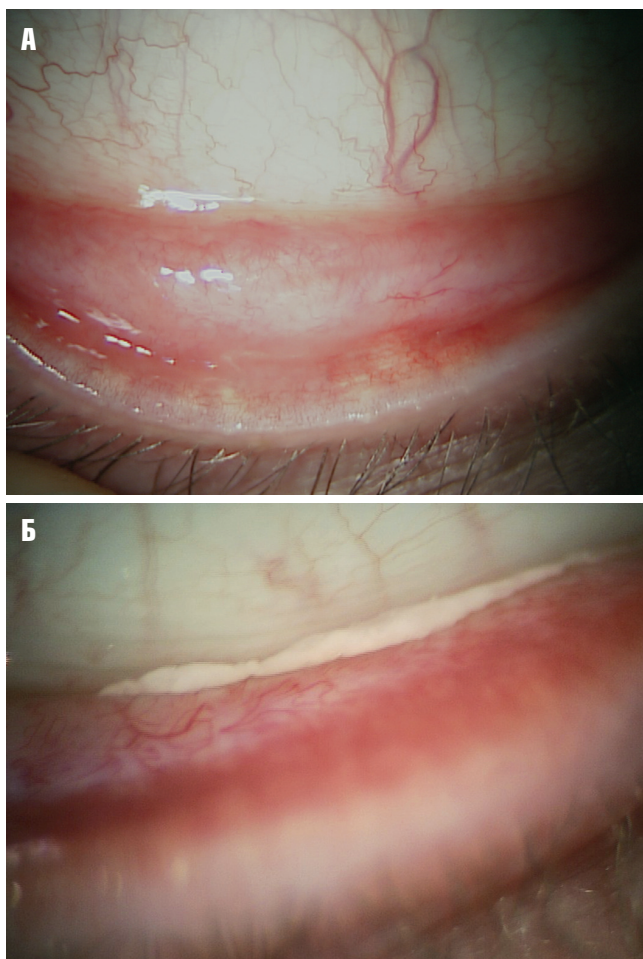


Рис. 2. Умеренный отёк конъюнктивы со скудным серозно-геморрагическим экссудатом у больного с хРТПХ (А) и начальные проявления псевдомембранозного конъюнктивита (Б)

ствующую ей системную терапию. Однако это не исключает необходимость выполнения диагностических соскобов при подозрении на присоединение вирусной инфекции в ряде случаев. А отёк конъюнктивы (вплоть до хемоза) может быть следствием электролитных нарушений и задержки жидкости в организме на фоне проведения системной терапии ГКС. В ходе дифференциальной диагностики следует учитывать данные анамнеза, лабораторных тестов и состояние других органов и систем.

Обнаружение при биомикроскопии поражения конъюнктивы (рубцующий или псевдомембранозный конъюнктивит) у больных, перенёвших трансплантацию костного мозга, является плохим прогностическим признаком при острой РТПХ, поскольку может отражать состояние слизистых других органов и систем (лёгких, ЖКТ). В случае хРТПХ это может быть ранним проявлением системной реакции тяжёлого течения [21]. Когда на фоне интенсивной конъюнктивальной инъекции появляется сползание

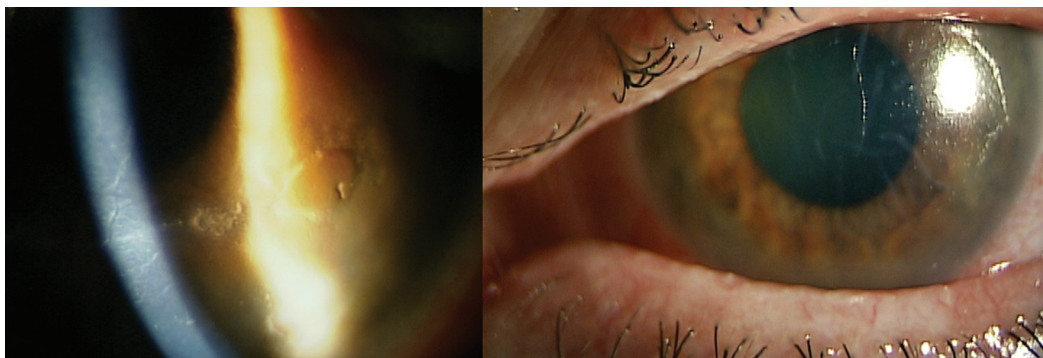


Рис. 3, 4. Эпителиальный дефект при III и IV стадиях хРТПХ на фоне изменений стромы роговицы

эпителия конъюнктивы, формируются псевдомембраны, заболевание переходит в III стадию, которая встречается примерно в 12 % случаев [21]. Термин «псевдомембранозный» конъюнктивит применительно к имеющимся при РТПХ изменениям является не совсем точным, т. к. появляющиеся мембраны очень быстро рубцуются, и в дальнейшем попытки их удаления вызывают кровотечение. При гистологическом исследовании эти мембраны состоят из фибриноподобного вещества, клеточного дебриса и воспалительных клеток [21]. Если к этим изменениям присоединяется сползание эпителия роговицы с образованием обширных эрозий, состояние расценивается, как IV стадия глазной РТПХ. Для четвертой стадии характерны все вышеописанные признаки нередко в сочетании с тяжёлым поражением кожных покровов (распространённая эритема с формированием буллёзных изменений, десквамацией и некрозом).

Связь изменений конъюнктивы с вероятностью системной РТПХ обусловлена тем, что потенциальной мишенью для донорских Т-лимфоцитов может стать любая слизистая: конъюнктура, ротовая полость, пищевод, урогенитальный тракт, верхние дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), билиарные протоки печени и др. [21, 34]. Кроме того, часто поражается кожа и скелетная мускулатура вплоть до изъязвлений, склеродермы и формирования контрактур. В отношении развития системной реакции должны настораживать такие жалобы больных, как диарея, абдоминальные боли, учащение дыхания, лихорадка, сыпь. В крови этих пациентов отмечается эозинофилия, высокий титр циркулирующих аутоантител. Прогноз для жизни зависит не только от степени поражения внутренних органов, но и от частоты и тяжести эпизодов присоединения вторичной бактериальной инфекции.

В 2008 году в нашем Университете откры-

ся лечебно-диагностический комплекс имени Р. М. Горбачевой, где выполняется до 300 трансплантаций стволовых клеток костного мозга в год. С тех пор его пациенты наблюдаются в нашей клинике. Глазные проявления РТПХ очень разнообразны и встречаются начиная с век до зрительного нерва [10, 19, 25, 40]. Но, безусловно, передний отрезок глаза страдает гораздо чаще, тогда как поражение заднего сегмента глаза встречается не более чем в 12 % случаев, и может быть представлено задним склеритом, изменениями сетчатки и зрительного нерва.

В первую очередь при глазной РТПХ страдает конъюнктура и слёзные железы. При первичном осмотре у подавляющего большинства больных (от 60 до 90 %) встречаются признаки воспалительной реакции конъюнктивы и ССГ, которые могут быть как следствием химиотерапии, так и проявлением глазной или системной РТПХ [16, 34]. Порой разделить эти две причины не так уж легко. Ещё сложнее определить, являются ли имеющиеся нарушения локальной (глазной) РТПХ или это ранние проявления системной реакции трансплантат против хозяина. Своевременная диагностика в таких случаях крайне важна, поскольку позволяет как можно раньше начать общую иммуносупрессивную терапию и предотвратить поражение других органов и систем (легких, ЖКТ), а, следовательно, избежать тяжёлых осложнений, в том числе жизнеугрожающих.

Интересно, что субклинические патологические изменения конъюнктивы при отсутствии очевидных признаков ССГ были обнаружены с помощью импрессионной цитологии у 67 % больных с хРТПХ [10, 55]. Поэтому некоторые авторы рассматривают биопсию конъюнктивы как раннюю диагностику РТПХ. При этом патогномичным является обнаружение некроза (или апоптоза) эпителиальных клеток и лимфоцитарной инфильтрации, могут также встречаться признаки

кератинизации пальпебральной конъюнктивы [46]. Хотя на ранних стадиях РТПХ при рутинном исследовании эти признаки могут быть недостаточно выраженными в биоптате и давать ложно-отрицательный результат.

Вот почему в последние годы во всем мире активно ведется поиск достоверных критериев оценки глазных проявлений РТПХ, по которым, как можно раньше, можно было бы судить о развитии системной реакции. Сам по себе ССГ пока не отнесен к диагностическим критериям какой-либо из форм РТПХ, а скорее рассматривается, как её отличительный признак. Его можно обнаружить у 70–90 % больных с системными проявлениями хРТПХ [26,34]. В то время как «сухой» кератоконъюнктивит при резком снижении слёзопродукции многие авторы склонны рассматривать именно как симптом РТПХ [16, 34, 55]. Он чаще встречается при хРТПХ, составляя от 20 до 80 % случаев. В 63 % случаев ему сопутствует тяжёлый мейбомиевый блефарит, реже можно встретить у таких больных трихиаз, рубцовый заворот век и лагофтальм [24, 25, 34].

В 2013 г. Международная экспертная группа по хРТПХ (как наиболее распространённой форме заболевания) провела многоцентровое рандомизированное исследование в США, Японии и Нидерландах для оценки выраженности ССГ у больных, перенёвших аллогенную трансплантацию стволовых клеток костного мозга [34]. В этой работе авторы ориентировались на следующие параметры оценки: тест Ширмера 1 (без анестезии), степень окрашивания эпителия роговицы при флюоресцеиновом тесте, выраженность конъюнктивальной инъекции, OSDI (общепризнанный тест-опросник по основным типичным для ССГ жалобам). По результатам исследования была предложена унифицированная таблица с комплексной, балльной системой оценки всех анализируемых признаков, на основании которой авторы с высокой долей достоверности могли предполагать наличие или отсутствие у больного системной хронической РТПХ. В частности, одним из основных решающих параметров было снижение теста Ширмера менее 5 мм за 5 минут и наличие «сухого» кератоконъюнктивита.

ССГ, протекающий с неинфекционной воспалительной инфильтрацией конъюнктивы на фоне системной аутоиммунной патологии и РТПХ, как правило, плохо поддаётся традиционному лечению и требует назначения местных противовоспалительных средств на длительный период.

Основными направлениями в местной терапии являются: увлажнение, борьба с испарением слезы и подавление воспалительной реакции. При любой форме РТПХ показаны частые инстилляционные препараты «искусственной слезы» без консерванта, в случае острой реакции — обильные. Их роль состоит не только в восполнении недостаточных компонентов слёзной плёнки, но и в опосредованном ограничении повреждающего действия медиаторов воспаления и цитокинов, растворённых в слезе, в отношении эпителия конъюнктивы и роговицы. В тяжёлых случаях, при резком снижении слёзопродукции, широко применяются временная окклюзия и коагуляция слёзных точек. При наличии глазных проявлений РТПХ нередко дополнительно назначают ГКС, несмотря на то что их эффективность противовоспалительными средствами в лечении этой патологии. С появлением местных форм иммуномодуляторов («Рестасис»®) появилась возможность лечить эти группы больных более эффективно и безопасно. Положительный эффект циклоспорина А при глазных формах РТПХ был продемонстрирован во многих исследованиях, в том числе при неэффективности ГКС [24, 29]. Назначать циклоспорин А в таких случаях следует на 6 месяцев и более, учитывая особенность данной патологии и тот факт, что положительный терапевтический эффект препарата возрастает при длительном применении. В тяжёлых случаях описано увеличение кратности его инстилляций [12]. Имеются также данные о сокращении кратности инстилляций «Рестасиса»® до 1 раза в сутки через год терапии после стабилизации течения ССГ, однако у 14–20 % пациентов это вызывало ухудшение течения заболевания и требовало возврата к стандартному режиму инстилляций [53].

В последние годы в мире проводятся исследования различных способов пролонгированной доставки циклоспорина А, в том числе в составе временных окклюдеров слёзных точек, т. к. в ряде работ отмечено повышение эффективности лечения тяжёлых форм ССГ при сочетании этих двух методов терапии [17, 30, 41]. Кроме того, в ведении тяжёлых форм ССГ изучается лечебное воздействие местных форм такролимуса (современный высокоэффективный иммуносупрессор), перспективы применения которого в офтальмологии представляются очень многообещающими [23]. В ряде работ отмечен положительный терапевтический эффект глазных капель на основе аутоыворотки крови,

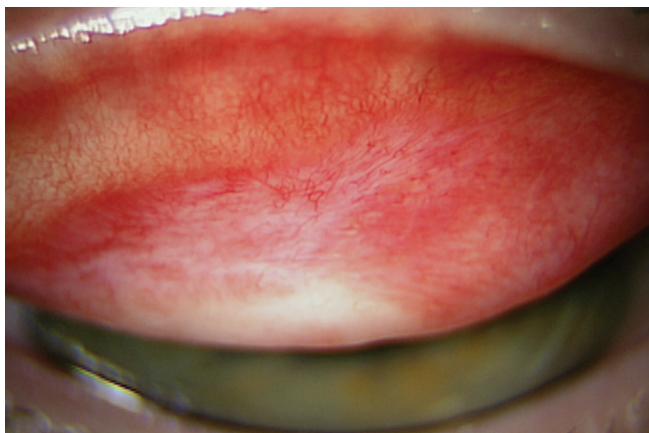


Рис. 5. Рубцовые изменения конъюнктивы у больного с xRCTP

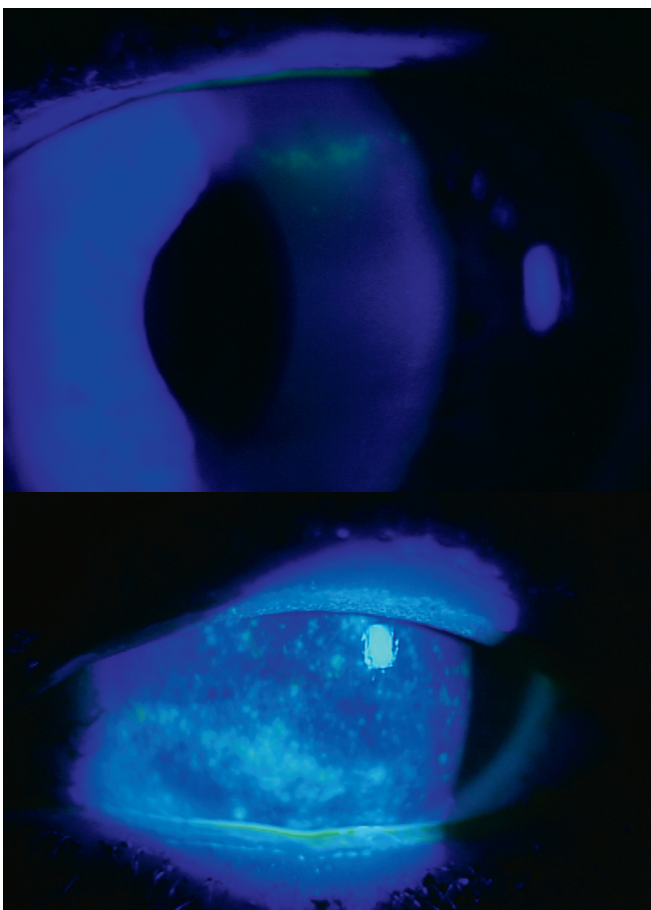


Рис. 6. Изменения эпителия роговицы у больных с xRCTP при выполнении флюоресцеинового теста

приготовленных *ex tempore*, а также местных форм тимозина бета 4, которые ускоряют процессы регенерации при ССГ и эпителиопатии [9, 33, 49].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

20 пациентов (40 глаз) в возрасте от 18 до 45 лет с глазными проявлениями xRCTP прошли полное офтальмологическое обследование. На фоне клинических признаков ССГ со снижением показателей теста Ширмера (менее 5 мм в 80 % слу-

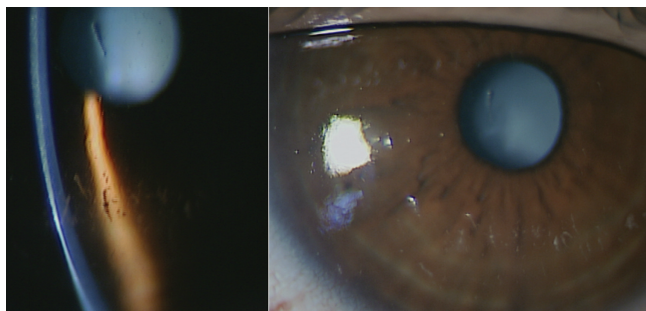


Рис. 7. Пациент Б., 20 лет; xRCTP, нитчатый кератит и незрелая катаракта

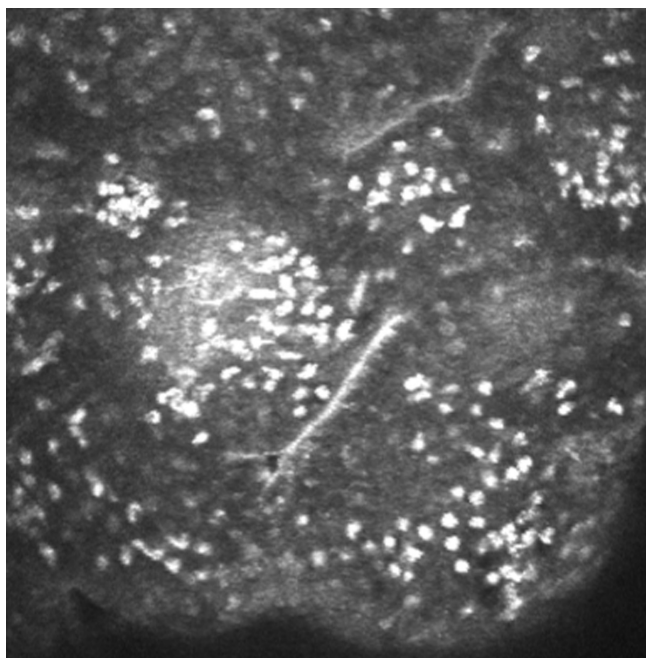


Рис. 8. Инфильтрация эпителия конъюнктивы воспалительными клетками у больного с первой стадией глазной xRCTP (HRTII-RCM)

чаев) и пробы по Норну (менее 5 секунд в 90 % случаев) у 10 пациентов определялись рубцовые изменения конъюнктивы нижнего свода и верхнего века разной степени выраженности (рис. 5). В ходе флюоресцеинового теста у 15 пациентов было выявлено мелкоочечное прокрашивание эпителия роговицы различной интенсивности, а у пяти из них нитчатый кератит (рис. 6, 7). При возможности выполнения контактной методики исследования, пациентам проводилась конфокальная томография конъюнктивы на приборе HRTII — RCM (Heidelberg Engineering, Германия). При этом у всех больных была выявлена инфильтрация конъюнктивы воспалительными клетками (рис. 8).

Всем больным был назначен «Рестасис»® дважды в день в дополнение к препаратам «искусственной слезы» и глазной мази «Вит-А-ПОС» (Урсафарм, Германия) на ночь. В трёх случаях были установлены временные силиконовые ок-

клюдеры нижних слёзных точек. Больные были осмотрены через неделю и через месяц после назначения препарата. Длительное наблюдение за пациентами не представлялось возможным из-за территориального фактора: все они были жителями разных регионов РФ и находились под нашим наблюдением только в течение ограниченного срока стационарного лечения в гематологическом центре. Все больные получали системную терапию по поводу хРТПХ (ГКС, циклоспорин А, такролимус и др.).

На фоне инстилляций «Рестасис»[®] выявлено улучшение показателей пробы по Норну (более 5 секунд в 60 % случаев) и состояния эпителия конъюнктивы и роговицы, отмечалось также уменьшение жалоб на жжение, ощущение инородного тела в глазу в течение дня, затуманивание зрения в течение дня и светобоязнь, более заметные через месяц терапии. Уровень ВГД на фоне применения «Рестасис»[®] у всех больных оставался без изменений в сравнении с исходными данными. Побочных эффектов препарата выявлено не было, в том числе у пациентов с дефектами эпителия роговицы.

Как известно, основной проблемой в назначении препарата «Рестасис»[®] на сегодняшний день является самостоятельное прекращение лечения пациентом в первые дни терапии из-за ощущения жжения во время инстилляций. Это является серьёзной проблемой во всем мире, так как больные прекращают лечение до наступления клинического улучшения. Поскольку лечебный эффект препарата отсрочен во времени, его можно ожидать не ранее, чем через несколько недель систематического применения. Эта ситуация имеет следующие пути решения: при назначении «Рестасис»[®] пациент должен быть проинформирован о возможной реакции на его инстилляцию, которая со временем пройдёт. Можно рекомендовать более интенсивный режим препаратов «искусственной слезы» в первые две недели терапии, а также хранить препарат в холодильнике, закапывая охлаждённым, что существенно снижает ощущение жжения. Ряд авторов отмечает, что предварительный короткий курс ГКС может уменьшить неприятные ощущения в первые дни применения «Рестасис»[®].

Особенностью хРТПХ является снижение чувствительности роговицы. Природа этих изменений стала более понятной благодаря данным конфокальной томографии роговицы, в ходе которой было обнаружено существенное уменьше-

ние числа субэпителиальных нервных волокон, их истончение с повышением извитости и понижением рефлективности [50]. К тому же, в передних слоях стромы на фоне активации кератоцитов у больных с тяжёлым ССГ при хРТПХ было выявлено накопление высокорекфлексивных отложений внеклеточного матрикса, снижающих прозрачность роговицы. Все эти изменения могут обуславливать низкую чувствительность роговой оболочки и, как следствие, замедлять регенеративные процессы. Возможно, поэтому у данной категории больных жалобы на жжение во время инстилляций «Рестасис»[®] встречались реже (30 %), чем у пациентов с другими формами ССГ, и лишь в одном случае привели к самостоятельному прекращению лечения.

В этом случае у пациентки имелась тяжёлая форма системной хРТПХ (IV стадия глазных проявлений в сочетании с поражением слизистой других систем) с резким снижением чувствительности роговицы. Больная получала интенсивную системную иммуносупрессивную терапию. На момент первичного осмотра уже были выявлены обширные дефекты эпителия роговицы, нежный отёк стромы и складки десцеметовой мембраны без тенденции к улучшению на фоне интенсивной заживляющей терапии (рис. 4). С лечебной целью была установлена силикон-гидрогелевая контактная линза, что позволило стабилизировать состояние роговицы: уменьшились площадь эрозии и выраженность отёка стромы (возникшего, вероятно, из-за длительного нарушения барьерной функции эпителия), а также явления роговичного синдрома. Установка контактной линзы при ССГ опасна из-за риска развития инфекционных осложнений, истончения роговицы, гипоксии и пр. В ряде исключительных ситуаций (персистирующий эпителиальный дефект на фоне выраженных трофических нарушений) она может быть использована при неэффективности традиционной терапии и при условии систематического наблюдения за пациентом с осмотрами не реже, чем раз в три дня [43].

Офтальмологические проявления РТПХ редко протекают изолированно, обычно имеется поражение других органов и систем. Это, безусловно, тяжёлая группа больных, их лечение должно быть комплексным при активном участии гематолога-трансплантолога и назначении системной иммуносупрессивной терапии (ГКС, циклоспорин А, такролимус и пр.). В настоящее время имеется тенденция к выбору органоспецифической терапии, оптимально подходящей для той или иной си-

стемы или органа, ставшего мишенью РТПХ [11]. В частности, при глазных проявлениях РТПХ хороший эффект дают системные ГКС. Этот подход позволяет повысить эффективность лечения и избежать назначения высоких доз иммуносупрессантов, которые могут неблагоприятно влиять на организм в целом.

Одной из актуальных проблем ведения больных с глазными формами хРТПХ является необходимость их хирургического лечения. Под нашим наблюдением в 2014–2015 гг. находился больной Б. 20 лет с хРТПХ (аллогенная трансплантация стволовых клеток костного мозга в 2012 году), у которого на фоне системной иммуносупрессивной терапии при наличии нитчатого кератита развилась катаракта, дошедшая до незрелой стадии за два месяца (рис. 7, 8). Пациент был стабилизирован гематологами по общему состоянию, но, несмотря на проводимую в течение двух месяцев местную терапию («Рестасис»® дважды в день, препараты «искусственной слезы» 6–8 раз в день, «Вит-А-ПОС» 2 раза в день), сохранялись явления нитчатого кератита, хотя их выраженность уменьшилась. В связи с появлением признаков оводнения хрусталика, больному был взят в операционную, где была выполнена факэмульсификация через роговичный разрез 1,8 мм с имплантацией ИОЛ. В послеоперационном периоде коротким курсом (10 дней) были назначены инстилляции дексаметазона 4 раза в день с постепенным уменьшением их кратности и возвращением к «Рестасис»® через две недели. После прекращения дексаметазона на две недели был также назначен НПВС «Индоколлир» (Бауш & Ломб, США), поскольку он обладает меньшим местноанестезирующим эффектом [5]. Антибактериальная и заживляющая терапия проводилась в стандартном режиме при сохранении частых инстилляций препаратов «искусственной слезы».

Существует мнение, что в подобных случаях целесообразно выполнять оперативное вмешательство через склеро-роговичный доступ, но в наши дни при разрезе 1,8 мм хирургическая травма роговицы сведена к минимуму и герметизация раны является достаточной [6]. Через 2 месяца после хирургического вмешательства больному продолжает получать «Рестасис»®, препараты «искусственной слезы» и «Вит-А-ПОС» на ночь: состояние роговицы улучшилось, явления нитчатого кератита купированы, сохраняются лишь признаки первой стадии хРТПХ (рис. 9). Больной доволен результатом лечения.

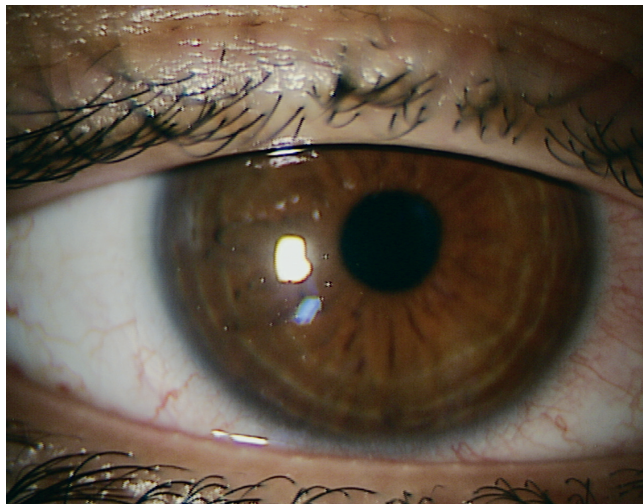


Рис. 9. Пациент Б., 20 лет: хРТПХ, два месяца спустя после факэмульсификации с имплантацией ИОЛ

ВЫВОДЫ

«Рестасис»® представляет собой принципиально новый класс местных противовоспалительных средств с иммуномоделирующим механизмом действия. Он является препаратом выбора при длительном существовании хронических неинфекционных воспалительных заболеваний конъюнктивы, сопровождающихся тяжёлыми формами ССГ, особенно при наличии системной аутоиммунной патологии и неэффективности традиционной терапии. Применение «Рестасис»® у больных с глазными формами РТПХ абсолютно оправдано, имеет патогенетическую направленность и позволяет получить положительный лечебный эффект при высоком профиле безопасности препарата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бржеский В. В., Астахов Ю. С., Кузнецова Н. Ю. Заболевания слезного аппарата: пособие для практикующих врачей / Изд. 2, испр. и доп. СПб.: Изд-во Н-Л. 2009; 108.
2. Бржеский В. В., Майчук Д. Ю. Новые возможности иммуносупрессивной терапии у больных с синдромом «сухого глаза». 2012; 1: 69–74.
3. Кудряшова Ю. И. Современные подходы к терапии иммуноопосредованной формы синдрома «сухого глаза». Клиническая офтальмология. 2010; 1: 16–20.
4. Милюдин Е. С., Золотарев А. В., Милюдин А. Е. Возможности местной иммуносупрессии при повторной кератопластике. Клиническая офтальмология. 2014; 3: 160–3.
5. Aragona P., Tripodi G., Spinella R. et al. The effects of the topical administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs on corneal epithelium and corneal sensitivity in normal subjects. Eye (Lond). 2000; 14 (Pt 2): P. 206–10.
6. Balaram M., Dana M. R. Phacoemulsification in patients after allogeneic bone marrow transplantation. Ophthalmology. 2001; 108 (9): 1682–7.

7. Baudouin C., Aragona P., Messmer E.M. et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf.* 2013; 11 (4): 246–58.
8. Byun Y.S., Rho C.R., Cho K. et al. Cyclosporine 0.05% ophthalmic emulsion for dry eye in Korea: a prospective, multicenter, open-label, surveillance study. *Korean J Ophthalmol.* 2011; 25 (6): 369–74.
9. Chiang C.C., Lin J.M., Chen W.L. et al. Allogeneic serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. *Cornea.* 2007; 26 (7): 861–3.
10. Colón-Acevedo B., Rivera-Román L., Candelario N. et al. Ocular manifestations of acute graft versus host disease after allogeneic bone marrow transplant. *Bol Asoc Med P R.* 2014; 106 (2): 30–2.
11. Couriel D., Carpenter P.A., Cutler C. et al. Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006; 12 (4): 375–96.
12. Dastjerdi M.H., 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): 1091–6.
13. De Paiva C.S., Corrales R.M., Villarreal A.L. 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: 526–35.
14. Devec H., Kobak S. The efficacy of topical 0.05% cyclosporine A in patients with dry eye disease associated with Sjögren's syndrome. *Int Ophthalmol.* 2014; 34 (5): 1043–8.
15. Donnenfeld E.D., Solomon R., Roberts C.W. et al. Cyclosporine 0.05% to improve visual outcomes after multifocal intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg.* 2010; 36 (7): 1095–100.
16. Filipovich A.H., Weisdorf D., Pavletic S. et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005; 11 (12): 945–56.
17. Gupta C., Chauhan A. Ophthalmic delivery of cyclosporine A by punctal plugs. *J Control Release.* 2011; 150 (1): 70–6.
18. Gürdal C., Genç I., Saraç O. et al. Topical cyclosporine in thyroid orbitopathy-related dry eye: clinical findings, conjunctival epithelial apoptosis, and MMP-9 expression. *Curr Eye Res.* 2010; 35 (9): 771–7.
19. Hessen M., Akpek E.K. Ocular graft-versus-host disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012; 12 (5): 540–7.
20. Igarashi T., Fujimoto C., Suzuki H. et al. Short-time exposure of hyperosmolarity triggers interleukin-6 expression in cornea epithelial cells. *Cornea.* 2014; 33 (12): 1342–7.
21. Jabs D.A., Wingard J., Green W.R. et al. The eye in bone marrow transplantation. III. Conjunctival graft-vs-host disease. *Arch Ophthalmol.* 1989; 107 (9): 1343–8.
22. Jacobs R., Tran U., Chen H. et al. Prevalence and risk factors associated with development of ocular GVHD defined by NIH consensus criteria. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47 (11): 1470–3.
23. Jung J.W., Lee Y.J., Yoon S.C. et al. Long-term result of maintenance treatment with tacrolimus ointment in chronic ocular-graft-versus-host disease. *Am J Ophthalmol.* 2015; 159 (3): 519–27.
24. Kiang E., Tesavibul N., Yee R. et al. The use of topical cyclosporin A in ocular graft-versus-host-disease. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 22 (2): 147–51.
25. Kim S.K. Update on ocular graft versus host disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006; 17 (4): 344–8.
26. 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; 120 (3): 330–7.
27. 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; 118 (11): 1489–96.
28. Kymionis G.D., Bouzoukis D.I., Diakonis V.F. et al. Treatment of chronic dry eye: focus on cyclosporine. *Clin Ophthalmol.* 2008; 2 (4): 829–36.
29. Lelli G.J. Jr., Musch D.C., Gupta A. et al. Ophthalmic cyclosporine use in ocular GVHD. *Cornea.* 2006; 25 (6): 635–8.
30. Luschmann C., Tessmar J., Schoeberl S. et al. Self-assembling colloidal system for the ocular administration of cyclosporine A. *Cornea.* 2014; 33 (1): 77–81.
31. Marsh P., Pflugfelder S.C. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy of keratoconjunctivitis sicca in sjogren's syndrome. *Ophthalmology.* 1999; 106: 811–6.
32. McGhee C.N., Dean S., Danesh-Meyer H. Locally administered ocular corticosteroids: benefits and risks. *Drug Saf.* 2002; 25: 33–55.
33. Mixon B., Mixon J., Isbey E.K. et al. Autologous serum eye drops for severe dry eye syndrome in a patient with chronic graft-versus-host disease: a case report. *Int J Pharm Compd.* 2014; 18 (5): 370–7.
34. Ogawa Y., Kim S.K., Dana R. et al. International Chronic Ocular-Graft-vs-Host-Disease (GVHD) Consensus Group: proposed diagnostic criteria for chronic GVHD (Part I). *Sci Rep.* 2013; 3: 3419.
35. Perry H.D., Doshi-Carnevale S., Donnenfeld E.D. et al. Efficacy of commercially available topical cyclosporine A 0.05% in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea.* 2006; 25 (2): 171–5.
36. Perry H.D., Solomon R., Donnenfeld E.D. et al. Evaluation of topical cyclosporine for the treatment of dry eye disease. *Arch Ophthalmol.* 2008; 126 (8): 1046–50.
37. Pflugfelder S.C., Maskin S.L., 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: 444–57.

38. Prabhasawat P., Tesavibul N., Karnchanachetanee C. et al. Efficacy of cyclosporine 0.05 % eye drops in Stevens Johnson syndrome with chronic dry eye. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013; 29 (3): 372–7.
39. Reynolds S.A., Kabat A.G. Therapeutic options for the management of early neurotrophic keratopathy: a case report and review. *Optometry.* 2006; 77 (10): 503–7.
40. Riemens A., te Boome L., Imhof S. et al. Current insights into ocular graft-versus-host disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010; 21 (6): 485–94.
41. Roberts C.W., Carniglia P.E., Brazzo B.G. Comparison of topical cyclosporine, punctal occlusion, and a combination for the treatment of dry eye. *Cornea.* 2007; 26 (7): 805–9.
42. Robinson M.R., Lee S.S., Rubin B.I. et al. Topical corticosteroid therapy for cicatricial conjunctivitis associated with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 33 (10): 1031–5.
43. Russo P.A., Bouchard C.S., Galasso J.M. Extended-wear silicone hydrogel soft contact lenses in the management of moderate to severe dry eye signs and symptoms secondary to graft-versus-host disease. *Eye Contact Lens.* 2007; 33 (3): 144–7.
44. Sahin A., Bozkurt B., Irkec M. Topical cyclosporine a in the treatment of superior limbic keratoconjunctivitis: a long-term follow-up. *Cornea.* 2008; 27 (2): 193–5.
45. 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; 107 (4): 631–9.
46. Schultz C. Safety and Efficacy of Cyclosporine in the Treatment of Chronic Dry Eye. *Ophthalmol Eye Dis.* 2014; 6: 37–42.
47. Shulman H.M., Sullivan K.M., Weiden P.L. et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med.* 1980; 69 (2): 204–17.
48. Smith J.A., Albeitz J. et al. Epidemiology DEWS Subcommittee. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye Work Shop (2007) *Ocul Surf.* 2007; 5 (2): 93–107.
49. Sosne G., Dunn S.P., Kim C. Thymosin β 4 Significantly Improves Signs and Symptoms of Severe Dry Eye in a Phase 2 Randomized Trial. *Cornea.* 2015; 34 (5): 491–6.
50. Steger B., Speicher L., Philipp W. et al. In vivo confocal microscopic characterisation of the cornea in chronic graft-versus-host disease related severe dry eye disease. *Br J Ophthalmol.* 2015; 99(2): 160–5.
51. Stern M.E., Gao J., Schwalb T.A. et al. Conjunctival T-cell subpopulations in Sjögren's and non-Sjögren's patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002; 43: 2609–14.
52. Stonecipher K.G., Chia J., Onyenwenyi A. et al. Health claims database study of cyclosporine ophthalmic emulsion treatment patterns in dry eye patients. *Ther Clin Risk Manag.* 2013; 9: 409–15.
53. Su M.Y., Perry H.D., Barsam A. et al. The effect of decreasing the dosage of cyclosporine A 0.05 % on dry eye disease after 1 year of twice-daily therapy. *Cornea.* 2011; 30 (10): 1098–104.
54. Ursea R., Purcell T.L., Tan B.U. et al. The effect of cyclosporine A (Restasis) on recovery of visual acuity following LASIK. *J Refract Surg.* 2008; 24 (5): 473–6.
55. Vanathi M., Kashyap S., Khan R. et al. Ocular surface evaluation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients. *Eur J Ophthalmol.* 2014; 24 (5): 655–66.
56. Wu M.M., Yau G.S., Lee J.W. et al. Retrospective review on the use of topical cyclosporin a 0.05 % for paediatric allergic conjunctivitis in Hong Kong Chinese. *Scientific World Journal.* 2014; doi: 10.1155/2014/396987.
57. YalcinTok O., Burcu Nurozler A., Ergun G. et al. Topical cyclosporine A in the prevention of pterygium recurrence. *Ophthalmologica.* 2008; 222 (6): 391–6.
58. Zhou X.Q., Wei R.L. Topical cyclosporine A in the treatment of dry eye: a systematic review and meta-analysis. *Cornea.* 2014; 33 (7): 760–7.
59. Ziaei M., Manzouri B. Topical cyclosporine in corneal transplantation. *Cornea.* 2015; 34 (1): 110–5.

REFERENCES

- Brzheskiy V.V., Astakhov Yu.S., Kuznetsova N.Yu. Zabol-evaniya sleznogo apparata: posobie dlya praktiku-yushchikh vrachey [Diseases of the lacrimal apparatus: a Handbook for practitioners] Izd. 2, ispr. i dop. Saint Petersburg: Izd-vo N-L. 2009; 108. (in Russian).
- Brzheskiy V.V., Maychuk D.Yu. Novye vozmozhnosti immunosuppressivnoy terapii u bol'nykh s sindromom "sukhogo glaza" [New possibilities of immunosuppressive therapy in patients with the syndrome of "dry eye"]. 2012; 1: 69–74. (in Russian).
- Kudryashova Yu.I. Sovremennyye podkhody k terapii immunoposredovannoy formy sindroma «sukhogo glaza» [Modern approaches to therapy immunopositive forms of the syndrome of "dry eye"]. *Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2010; 1: 16–20. (in Russian).
- Milyudin E.S., Zolotarev A.V., Milyudin A.E. Vozmozhnosti mestnoy immunosuppressii pri povtornoy keratoplastike [Possible local immunosuppression when re-keratoplasty]. *Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2014; 3: 160–3. (in Russian).
- Aragona P., Tripodi G., Spinella R. et al. The effects of the topical administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs on corneal epithelium and corneal sensitivity in normal subjects. *Eye (Lond).* 2000; 14 (Pt 2): P. 206–10.
- Balaram M., Dana M.R. Phacoemulsification in patients after allogeneic bone marrow transplantation. *Ophthalmology.* 2001; 108 (9): 1682–7.
- Baudouin C., Aragona P., Messmer E.M. et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf.* 2013; 11 (4): 246–58.
- Byun Y.S., Rho C.R., Cho K. et al. Cyclosporine 0.05 % ophthalmic emulsion for dry eye in Korea: a prospective, multicenter, open-label, surveillance study. *Korean J Ophthalmol.* 2011; 25 (6): 369–74.

9. Chiang C. C., Lin J. M., Chen W. L. et al. Allogeneic serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. *Cornea*. 2007; 26 (7): 861–3.
10. Colón-Acevedo B., Rivera-Román L., Candelario N. et al. Ocular manifestations of acute graft versus host disease after allogeneic bone marrow transplant. *Bol Asoc Med P R*. 2014; 106 (2): 30–2.
11. Couriel D., Carpenter P. A., Cutler C. et al. Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006; 12 (4): 375–96.
12. Dastjerdi M. H., 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): 1091–6.
13. De Paiva C. S., Corrales R. M., Villarreal A. L. 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: 526–35.
14. Devec H., Kobak S. The efficacy of topical 0.05 % cyclosporine A in patients with dry eye disease associated with Sjögren's syndrome. *Int Ophthalmol*. 2014; 34 (5): 1043–8.
15. Donnenfeld E. D., Solomon R., Roberts C. W. et al. Cyclosporine 0.05 % to improve visual outcomes after multifocal intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg*. 2010; 36 (7): 1095–100.
16. Filipovich A. H., Weisdorf D., Pavletic S. et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005; 11 (12): 945–56.
17. Gupta C., Chauhan A. Ophthalmic delivery of cyclosporine A by punctal plugs. *J Control Release*. 2011; 150 (1): 70–6.
18. Gürdal C., Genç I., Saraç O. et al. Topical cyclosporine in thyroid orbitopathy-related dry eye: clinical findings, conjunctival epithelial apoptosis, and MMP-9 expression. *Curr Eye Res*. 2010; 35 (9): 771–7.
19. Hesse M., Akpek E. K. Ocular graft-versus-host disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012; 12 (5): 540–7.
20. Igarashi T., Fujimoto C., Suzuki H. et al. Short-time exposure of hyperosmolarity triggers interleukin-6 expression in cornea epithelial cells. *Cornea*. 2014; 33 (12): 1342–7.
21. Jabs D. A., Wingard J., Green W. R. et al. The eye in bone marrow transplantation. III. Conjunctival graft-vs-host disease. *Arch Ophthalmol*. 1989; 107 (9): 1343–8.
22. Jacobs R., Tran U., Chen H. et al. Prevalence and risk factors associated with development of ocular GVHD defined by NIH consensus criteria. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47 (11): 1470–3.
23. Jung J. W., Lee Y. J., Yoon S. C. et al. Long-term result of maintenance treatment with tacrolimus ointment in chronic ocular graft-versus-host disease. *Am J Ophthalmol*. 2015; 159 (3): 519–27.
24. Kiang E., Tesavibul N., Yee R. et al. The use of topical cyclosporin A in ocular graft-versus-host-disease. *Bone Marrow Transplant*. 1998; 22 (2): 147–51.
25. Kim S. K. Update on ocular graft versus host disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006; 17 (4): 344–8.
26. 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; 120 (3): 330–7.
27. 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; 118 (11): 1489–96.
28. Kymionis G. D., Bouzoukis D. I., Diakonou V. F. et al. Treatment of chronic dry eye: focus on cyclosporine. *Clin Ophthalmol*. 2008; 2 (4): 829–36.
29. Lelli G. J. Jr., Musch D. C., Gupta A. et al. Ophthalmic cyclosporine use in ocular GVHD. *Cornea*. 2006; 25 (6): 635–8.
30. Luschmann C., Tessmar J., Schoeberl S. et al. Self-assembling colloidal system for the ocular administration of cyclosporine A. *Cornea*. 2014; 33 (1): 77–81.
31. Marsh P., Pflugfelder S. C. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy of keratoconjunctivitis sicca in Sjögren's syndrome. *Ophthalmology*. 1999; 106: 811–6.
32. McGhee C. N., Dean S., Danesh-Meyer H. Locally administered ocular corticosteroids: benefits and risks. *Drug Saf*. 2002; 25: 33–55.
33. Mixon B., Mixon J., Isbey E. K. et al. Autologous serum eye drops for severe dry eye syndrome in a patient with chronic graft-versus-host disease: a case report. *Int J Pharm Compd*. 2014; 18 (5): 370–7.
34. Ogawa Y., Kim S. K., Dana R. et al. International Chronic Ocular Graft-vs-Host-Disease (GVHD) Consensus Group: proposed diagnostic criteria for chronic GVHD (Part I). *Sci Rep*. 2013; 3: 3419.
35. Perry H. D., Doshi-Carnevale S., Donnenfeld E. D. et al. Efficacy of commercially available topical cyclosporine A 0.05 % in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea*. 2006; 25 (2): 171–5.
36. Perry H. D., Solomon R., Donnenfeld E. D. et al. Evaluation of topical cyclosporine for the treatment of dry eye disease. *Arch Ophthalmol*. 2008; 126 (8): 1046–50.
37. Pflugfelder S. C., Maskin S. L., 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: 444–57.
38. Prabhasawat P., Tesavibul N., Karnchanachetane C. et al. Efficacy of cyclosporine 0.05 % eye drops in Stevens Johnson syndrome with chronic dry eye. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013; 29 (3): 372–7.
39. Reynolds S. A., Kabata G. Therapeutic options for the management of early neurotrophickeratopathy: a case report and review. *Optometry*. 2006; 77 (10): 503–7.
40. Riemens A., te Boome L., Imhof S. et al. Current insights into ocular graft-versus-host disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010; 21 (6): 485–94.

41. Roberts C. W., Carniglia P. E., Brazzo B. G. Comparison of topical cyclosporine, punctal occlusion, and a combination for the treatment of dry eye. *Cornea*. 2007; 26 (7): 805–9.
42. Robinson M. R., Lee S. S., Rubin B. I. et al. Topical corticosteroid therapy for cicatricial conjunctivitis associated with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 33 (10): 1031–5.
43. Russo P. A., Bouchard C. S., Galasso J. M. Extended-wear silicone hydrogel soft contact lenses in the management of moderate to severe dry eye signs and symptoms secondary to graft-versus-host disease. *Eye Contact Lens*. 2007; 33 (3): 144–7.
44. Sahin A., Bozkurt B., Irkec M. Topical cyclosporine a in the treatment of superior limbic keratoconjunctivitis: a long-term follow-up. *Cornea*. 2008; 27 (2): 193–5.
45. 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; 107 (4): 631–9.
46. Schultz C. Safety and Efficacy of Cyclosporine in the Treatment of Chronic Dry Eye. *Ophthalmol Eye Dis*. 2014; 6: 37–42.
47. Shulman H. M., Sullivan K. M., Weiden P. L. et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med*. 1980; 69 (2): 204–17.
48. Smith J. A., Albeitz J. et al. Epidemiology DEWS Subcommittee. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye Work Shop (2007) *Ocul Surf*. 2007; 5 (2): 93–107.
49. Sosne G., Dunn S. P., Kim C. Thymosin β 4 Significantly Improves Signs and Symptoms of Severe Dry Eye in a Phase 2 Randomized Trial. *Cornea*. 2015; 34 (5): 491–6.
50. Steger B., Speicher L., Philipp W. et al. In vivo confocal microscopic characterisation of the cornea in chronic graft-versus-host disease related severe dry eye disease. *Br J Ophthalmol*. 2015; 99(2): 160–5.
51. Stern M. E., Gao J., Schwalb T. A. et al. Conjunctival T-cell subpopulations in Sjögren's and non-Sjögren's patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002; 43: 2609–14.
52. Stonecipher K. G., Chia J., Onyenwenyi A. et al. Health claims database study of cyclosporine ophthalmic emulsion treatment patterns in dry eye patients. *Ther Clin Risk Manag*. 2013; 9: 409–15.
53. Su M. Y., Perry H. D., Barsam A. et al. The effect of decreasing the dosage of cyclosporine A 0.05 % on dry eye disease after 1 year of twice-daily therapy. *Cornea*. 2011; 30 (10): 1098–104.
54. Ursea R., Purcell T. L., Tan B. U. et al. The effect of cyclosporine A (Restasis) on recovery of visual acuity following LASIK. *J Refract Surg*. 2008; 24 (5): 473–6.
55. Vanathi M., Kashyap S., Khan R. et al. Ocular surface evaluation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients. *Eur J Ophthalmol*. 2014; 24 (5): 655–66.
56. Wu M. M., Yau G. S., Lee J. W. et al. Retrospective review on the use of topical cyclosporin a 0.05 % for paediatric allergic conjunctivitis in Hong Kong Chinese. *Scientific World Journal*. 2014; doi: 10.1155/2014/396987
57. YalcinTok O., Burcu Nurozler A., Ergun G. et al. Topical cyclosporine A in the prevention of pterygium recurrence. *Ophthalmologica*. 2008; 222 (6): 391–6.
58. Zhou X. Q., Wei R. L. Topical cyclosporine A in the treatment of dry eye: a systematic review and meta-analysis. *Cornea*. 2014; 33 (7): 760–7.
59. Ziaei M., Manzouri B. Topical cyclosporine in corneal transplantation. *Cornea*. 2015; 34 (1): 110–5.

Сведения об авторах:

Астахов Сергей Юрьевич — д. м. н., профессор, зав. каф. офтальмологии с клиникой. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корпус 16. E-mail: astakhov73@mail.ru.

Ткаченко Наталья Викторовна — к. м. н., ассистент кафедры офтальмологии с клиникой. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корпус 16. E-mail: natalyatkachenko@yandex.ru.

Чистякова Наталья Викторовна — врач-офтальмолог клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой». Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корпус 16. E-mail: nchistik@mail.ru.

Astakhov Sergey Yur'yevich — MD, PhD, professor. Ophthalmology Department. Pavlov First State Medical University of Saint Petersburg. 197022, Saint Petersburg, Lva Tolstogo St., 6–8. E-mail: astakhov73@mail.ru.

Tkachenko Natal'ya Viktorovna — MD, PhD, assistant professor. Ophthalmology Department. Pavlov First State Medical University of Saint Petersburg. 197022, Saint Petersburg, Lva Tolstogo St., 6–8. E-mail: natalyatkachenko@yandex.ru.

Chistyakova Natalya Viktorovna — Ophthalmology Department. Pavlov First State Medical University of Saint Petersburg. 197022, Saint Petersburg, Lva Tolstogo St., 6–8. E-mail: nchistik@mail.ru.