



## НОВЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЁЛЫХ ФОРМ СУХОГО КЕРАТОКОНЬЮНКТИВИТА (ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ)

© Т.Н. Сафонова, О.В. Гладкова, И.А. Новиков, В.И. Боев

ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва

Для цитирования: Сафонова Т.Н., Гладкова О.В., Новиков И.А., Боев В.И. Новый способ лечения тяжёлых форм сухого кератоконъюнктивита (предварительные результаты) // Офтальмологические ведомости. — 2017. — Т. 10. — № 3. — С. 53–59. doi: 10.17816/OV10353-59

Поступила в редакцию: 05.07.2017

Принята к печати: 23.08.2017

✧ **Цель** — усовершенствование способа лечения тяжёлых форм сухого кератоконъюнктивита (СКК) на основе применения разработанных мягких контактных линз (МКЛ). **Материал и методы.** Разработана оригинальная МКЛ из силикон-гидрогелевого материала с индивидуальной оптической силой, содержащая несквозные депо, заполненные 0,05 % Циклоспорином А (ЦиА). Лечебная МКЛ, насыщенная ЦиА, была применена у 5 пациентов: одного мужчины и четырёх женщин (7 глаз) в возрасте от 34 до 66 лет с тяжёлой степенью СКК для непрерывного ношения в течение 7–14 суток. Дополнительно инстиллировали бесконсервантный слезозаменитель на основе гиалуроновой кислоты до 6 раз в день. Проводили стандартное офтальмологическое обследование, измерение ширины глазной щели, определяли индекс поражения глазной поверхности (OSDI), выполняли тест Ширмера, пробу Норна, тесты с витальными красителями, которые оценивали по Оксфордской шкале, осмолярометрию слезы (TearLab System, США), рН-метрию слезы на основе теста с лакмусовой бумагой высокой чувствительности, посев содержимого конъюнктивальной полости на микрофлору. Мониторинг результатов лечения осуществляли через 1 нед., 1 мес., 3 мес. от начала ношения МКЛ. **Результаты.** Применение лечебной МКЛ, насыщенной ЦиА, позволяет добиться полной эпителизации роговицы и уменьшить воспалительный процесс в сроки от 1 нед. до 1 мес., что значительно сокращает период лечения тяжёлых форм СКК по сравнению со стандартной терапией. **Заключение.** Разработанный способ лечения тяжёлых форм СКК заключается в использовании лечебной МКЛ оригинального дизайна, обеспечивающей равномерный выход 0,05 % ЦиА на глазную поверхность, на фоне инстилляций слезозаменителя без консервантов. Предварительные результаты показали высокую эффективность данного метода в сокращении сроков эпителизации роговицы до 1 нед. — 1 мес. и купировании воспалительного процесса на глазной поверхности.

✧ **Ключевые слова:** лечебная контактная линза; Циклоспорин А; сухой кератоконъюнктивит; воспаление.

## A NEW METHOD FOR TREATMENT SEVERE FORMS OF DRY KERATOCONJUNCTIVITIS (PRELIMINARY RESULTS)

© T.N. Safonova, O.V. Gladkov, I.A. Novikov, V.I. Boev

Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

For citation: Safonova TN, Gladkov OV, Novikov IA, Boev VI. A new method for treatment severe forms of dry keratoconjunctivitis (preliminary results). *Ophthalmology Journal*. 2017;10(3):53-59. doi: 10.17816/OV10353-59

Received: 05.07.2017

Accepted: 23.08.2017

✧ **The aim** is to improve the treatment method of severe keratoconjunctivitis sicca (KCS) forms using designed soft contact lenses (SCL). **Material and methods.** An original SCL of silicone hydrogel material with individual optical power, consisting of a non-through depot filled with 0.05% Cyclosporin A

(CyA) was designed. The therapeutic CyA saturated SCL was used in 5 patients (1 male and 4 females; 7 eyes) aged from 34 to 66 years, with severe KCS, who were constantly wearing them for 7-14 days. Patients additionally instilled hyaluronic acid containing non-preserved artificial tears up to 6 times a day. Standard ophthalmic examination, Schirmer test, tear break-up-time test, tests using vital dyes (assessed using the Oxford scale), tear osmolarity measurements (TearLab System, USA), tear pH measurement by a highly sensitive litmus test, conjunctival culture, measurement of the interpalpebral fissure width were carried out, the ocular surface disease index (OSDI) was determined. Treatment results were assessed in 1 week, 1 month, and 3 months since the SCL wear start. **Results.** The use of therapeutic CyA saturated SCL allows to achieve complete corneal epithelization, and helps to reduce inflammation within the time from 1 week up to 1 month, significantly reducing the treatment timeframe of severe forms of KCS in comparison to standard therapy. **Conclusion.** The developed treatment method for severe forms of the KCS consists in using specifically designed therapeutic SCL which provides an even CyA 0.05% release on the ocular surface, while instilling non-preserved artificial tears. Preliminary results show a high efficacy of this method in terms of reducing corneal epithelization time up to 1 week-1 month and resolving inflammation on the ocular surface.

✧ **Keywords:** therapeutic contact lens; Cyclosporin A; keratoconjunctivitis sicca; inflammation.

В настоящее время единственным патогенетически ориентированным препаратом для лечения сухого кератоконъюнктивита (СКК) является местный иммуносупрессант — Циклоспорин А (ЦиА). Механизм действия ЦиА основан на подавлении дефосфорилирования кальциневрина в цитоплазме клеток, предотвращении транслокации ядерного фактора активации Т-клеток в ядре, что снижает продукцию провоспалительных цитокинов. Препятствуя миграции новых лимфоцитов в конъюнктиву, ЦиА способствует купированию воспалительного процесса [15]. На основании изучения биоптатов конъюнктивы было доказано значительное снижение уровня интерлейкина 6 (И-6), уменьшение числа клеток, экспрессирующих маркеры активации лимфоцитов CD11a и HLA-DR, после применения 0,05 % Циклоспорина А в течение 6 месяцев [6]. Систематические инстилляциии ЦиА уменьшают интенсивность апоптоза эпителиальных клеток и повышают плотность бокаловидных клеток в бульбарной конъюнктиве. Отмечено достоверное уменьшение выраженности субъективных ощущений, оценённых по индексу поражения глазной поверхности (OSDI), и объективных симптомов СКК на фоне повышения стабильности слёзной плёнки и увеличения объёма слезопродукции [12]. В офтальмологии из-за низкой растворимости в воде (27,67 г/мл при 25 °С) ЦиА используют в виде масляно-водянистой эмульсии с концентрацией 0,05 % (Рестасис, производство Allergan Inc., США). Рекоменгуемый режим инстилляций препарата в конъюнктивальную полость — два раза в день, что соответствует суточной дозе ЦиА (0,057 мг) [15]. При инстилляциии

эмульсии ЦиА в конъюнктивальную полость более 95 % препарата попадает в системный кровоток путём трансназальной или трансконъюнктивальной абсорбции [15]. Биодоступность 0,05 % ЦиА в виде капель низкая, поэтому при вовлечении в патологический процесс роговицы местная иммуносупрессивная терапия СКК малоэффективна. По данным литературы, ответ на двукратное применение 0,05 % ЦиА развивается только через 3–6 мес. [8]. Положительный клинический эффект был получен при использовании ЦиА с большей концентрацией: 0,5, 1 и 2 % [1, 14]. Однако высокая концентрация ЦиА и масляная основа препарата создавали предпосылки для развития ряда побочных эффектов: задержки эпителизации роговицы, эпителиопатии, аллергической и токсической реакции. Разработанный в России липосомальный препарат ЦиА (Циклолип, производство ГНЦА, Россия) [3] не получил широкого клинического применения и остался на уровне научного исследования.

Для повышения биодоступности ЦиА было проведено большое количество исследований, направленных на создание удобной формы выпуска препарата. J.L. Davis et al. [7] разработали глазные имплантаты на силиконовой основе, способные непрерывно высвобождать ЦиА в течение нескольких лет. Доклинические исследования на животных показали высокую эффективность имплантатов для пожизненного лечения реакции отторжения глазного имплантата, а также тяжёлых форм синдрома «сухого глаза» (ССГ) [11]. Установка имплантата требует хирургического вмешательства, что делает методику мало востребованной. С. Gupta et al. [10] предложили комби-

нированную терапию ССГ продолжительностью около 3 месяцев, основанную на применении окклюдеров слёзных точек из поли-гидрокси-этил-метакрилата, являющихся резервуаром для ЦиА. Авторы использовали данную терапию только при выраженной гиполакримии. Д.Ю. Майчук и др. [4] разработали глазную лекарственную плёнку из сополимера полиакриламида, насыщенную 0,2 % раствором ЦиА. Глазные лекарственные плёнки вводят в нижний конъюнктивальный свод 1 раз в сутки. Через 30–60 минут после введения в конъюнктивальную полость плёнка растворяется. Образовавшийся полимерный раствор, содержащий ЦиА, распределяется по глазной поверхности. Основной недостаток данного способа — токсичность акриламида. Кроме того, в течение первых 5 мин после установки плёнка вызывает у пациента чувство дискомфорта.

В клинической офтальмологии широкое применение получили лечебные мягкие контактные линзы (МКЛ), которые используют для ускорения эпителизации дефектов роговицы. Применение МКЛ при СКК способствует защите роговицы от внешних факторов, стабилизации слёзной плёнки, созданию условий для репарации эпителия и улучшению оптических свойств роговицы [13, 15].

В наших предыдущих исследованиях было показано, что использование лечебной МКЛ на фоне инстилляций 0,05 % ЦиА у больных с тяжёлой степенью СКК позволило добиться полной эпителизации роговицы в сроки 1–3 мес. Высокая степень кислородной проницаемости и влагонасыщения силикон-гидрогелевых МКЛ на фоне слезозаместительной терапии даёт возможность применять их в течение длительного периода без замены и угрозы осложнений. Лечебная МКЛ, защищая роговицу от внешних раздражающих факторов, пролонгирует действие лекарственных препаратов на глазной поверхности. Через 3 мес. у всех пациентов отмечали повышение остроты зрения, увеличение глазной апертуры, снижение показателей осмолярности, уменьшение индекса OSDI и степени окрашивания роговицы и конъюнктивы витальными красителями по Оксфордской шкале [2].

С.С. Peng et al. [13] предложили насытить силикон-гидрогелевые линзы ЦиА путём замачивания МКЛ в растворе препарата, разведённого в физрастворе. ЦиА диффундирует из лечебной МКЛ по градиенту концентрации. Данная модель линзы не была исследована на животных и в клинике из-за ряда недостатков, связанных со способом

насыщения линзы: невозможности стерилизации и хранения МКЛ в буферных растворах. Кроме того, авторы не рассматривали вопрос о роли влияния давления век на поверхность МКЛ при моргании, которое оказывает значительное воздействие на скорость выхода лечебного вещества из линзы и суммарную концентрацию вещества на глазной поверхности [9].

*Цель работы* — усовершенствование способа лечения тяжёлых форм СКК на основе применения разработанных МКЛ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Была разработана оригинальная МКЛ из силикон-гидрогелевого материала с индивидуальной оптической силой, зависящей от рефракции глаза пациента. Радиус кривизны МКЛ соответствовал данным, полученным с помощью кератометрии (Full auto ref-keratometer РК-F1 Canon, США). Линзы изготавливали методом сфероточения лазерным инструментом. Линза содержит несквозные депо для заполнения 0,05 % ЦиА, которые получали методом гравировки газовым углекислотным лазером. Депо расположены на наружной или внутренней поверхности линзы в зависимости от степени вовлечения в патологический процесс век или роговицы и имеют форму полусферы. На внутренней поверхности полусферы расположены микронасечки, которые за счёт поверхностного натяжения раствора препятствуют диффузии лекарственного вещества из линзы. ЦиА 0,05 % под действием вакуума загружали в депо МКЛ до их полного заполнения. Стерильную МКЛ с пустыми депо помещали в 0,05 % раствор ЦиА и отправляли в колокол вакуумной установки. Затем в течение двух циклов (основного и контрольного) продолжительностью по 20 с нагнетали давление вакуума до 2600 Па. Уровень заполнения депо в МКЛ контролировали с помощью сканирующей электронной микроскопии. После этого МКЛ с заполненными лекарственным веществом депо отмывали от остатков ЦиА. Насыщенные МКЛ стерилизовали и помещали в буферный раствор до востребования. За счёт дизайна линзы — наличия депо и липофильности лекарственного вещества — последнее не диффундирует из линзы в буферный раствор, что позволяет длительно хранить насыщенные МКЛ. Механизм выхода ЦиА из МКЛ основан на давлении век на поверхность линзы при моргании. Более подробное описание оригинальной МКЛ представлено в ранее опубликованной работе [5].

С целью определения динамики высвобождения препарата из линзы МКЛ, насыщенные 0,05 % ЦиА снимали с глаза пациента через сутки со 2-го по 14-й день от начала ношения лечебной МКЛ. После определения количества лекарственного вещества в депо с помощью сканирующей электронной микроскопии ту же линзу стерилизовали и надевали на глаз пациента. Анализ результатов жидкостной спектроскопии буферных растворов, в которых замачивали насыщенные МКЛ, показал, что ЦиА не диффундирует из МКЛ при хранении и стерилизации.

В исследование было включено 5 пациентов: один мужчина и четыре женщины (7 глаз) в возрасте от 34 до 66 лет с тяжёлой степенью СКК. Всем пациентам осуществляли стандартное офтальмологическое обследование, измерение ширины глазной щели, определяли индекс поражения глазной поверхности (OSDI), выполняли тест Ширмера, пробу Норна, тесты с витальными красителями, которые оценивали по Оксфордской шкале, осмолярометрию слезы (TearLab System, США), рН-метрию слезы на основе теста с лакмусовой бумагой высокой чувствительности, посев содержимого конъюнктивальной полости на микрофлору.

На глаз пациентов надевали лечебную МКЛ, насыщенную ЦиА, с радиусом кривизны и диаметром, соответствующими данным кератометрии, для непрерывного ношения на 7–14 суток. В конъюнктивальную полость инстиллировали бесконсервантный слезозаменитель на основе гиалуроновой кислоты до 6 раз в день на фоне ношения контактной линзы. При необходимости пролонгации терапии повторно насыщали ту же МКЛ лекарственным веществом. Сроки лечения определяли индивидуально — до полной эпителизации роговицы. Затем проводили инстилляцию 0,05 % эмульсии ЦиА и слезозаменителя.

Мониторинг результатов лечения осуществляли через 1 нед., 1 мес. и 3 мес. от начала ношения МКЛ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные данные: острота зрения варьировала от 0,1 до 0,8 (с медианой 0,6); тест Ширмера составлял  $3,4 \pm 1,8$  мм; проба Норна —  $3,0 \pm 1,0$  с; осмолярность слезы находилась в диапазоне от 316 до 366 мОсмоль/л (с медианой 332,5 мОсмоль/л); степень окрашивания роговицы и конъюнктивы витальными красителями —  $3,3 \pm 0,7$  балла; ширина глазной щели —  $5,0 \pm 0,7$  мм. Значения рН свободной слёзной жидкости варьировали от 6,4 до 6,6; кислотность в среднем была  $6,5 \pm 0,1$  Ед рН,

что соответствует норме. Данный факт можно объяснить тем, что все пациенты до назначения иммуносупрессивной терапии использовали слезозаменители. OSDI составил  $86,8 \pm 10,3$  балла, что характерно для тяжёлой степени СКК.

В результате исследования было установлено, что лекарственное вещество полностью выходит из МКЛ на 7–10-й день при локализации депо на внутренней поверхности линзы и на 10–14-й день при локализации депо на наружной поверхности.

С первых дней использования оригинальных МКЛ, насыщенных 0,05 % ЦиА, все пациенты отмечали уменьшение раздражения глаза, светобоязни и блефароспазма, а также улучшение остроты зрения. Через 1 нед. после начала терапии разработанным способом зафиксировали следующее: острота зрения повысилась в среднем на 0,2 и находилась в диапазоне от 0,7 до 1,0; тест Ширмера составлял  $4,0 \pm 1,2$  мм; проба Норна —  $5,6 \pm 1,3$  с; осмолярность слезы составила от 275 до 316 мОсмоль/л (с медианой 300,5 мОсмоль/л); степень окрашивания роговицы и конъюнктивы витальными красителями —  $1,5 \pm 0,5$  балла; ширина глазной щели —  $8 \pm 1,0$  мм. рН свободной слёзной жидкости имел нормальное значение, что косвенно подтверждало безопасность разработанных МКЛ. У 3 пациентов (4 глаза) использование линзы было пролонгировано ещё на 1 нед. из-за неполной эпителизации роговицы, а 2 пациента (3 глаза) с полным клиническим ответом были переведены на инстилляцию 0,05 % эмульсии ЦиА и слезозаменителя без консервантов.

Через 1 мес. после начала терапии у всех пациентов (7 глаз) отмечали: острота зрения повысилась в среднем на 0,1 и находилась в диапазоне от 0,8 до 1,0; тест Ширмера составлял  $5,4 \pm 1,6$  мм; проба Норна —  $8,4 \pm 2,1$  с; осмолярность слезы — от 275 до 306 мОсмоль/л (с медианой 275,8 мОсмоль/л); степень окрашивания роговицы и конъюнктивы витальными красителями —  $0,5 \pm 0,5$  балла; ширина глазной щели —  $9 \pm 1,0$  мм. рН свободной слёзной жидкости имел нормальное значение.

Через 3 мес. после начала терапии у всех пациентов (7 глаз) отмечали не только стабилизацию достигнутых результатов, но и положительную динамику по функциональным тестам: тест Ширмера составлял  $6,5 \pm 1,3$  мм; проба Норна —  $9,7 \pm 1,8$  с; осмолярность слезы — от 275 до 305 мОсмоль/л (с медианой 275,6 мОсмоль/л), высокие зрительные функции, отсутствие признаков эпителиопатии.



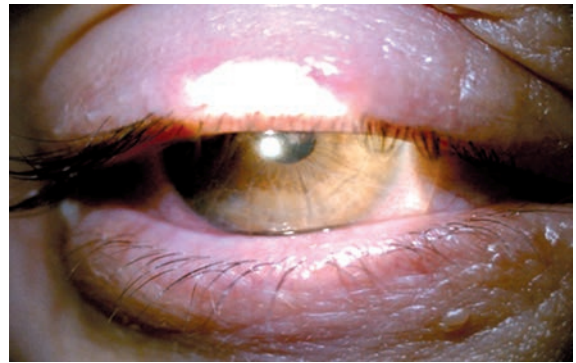
Таким образом, применение лечебной МКЛ, насыщенной ЦиА, позволяет добиться полной эпителизации роговицы в короткие сроки (1 нед. — 1 мес.) и значительно сократить сроки лечения тяжёлых форм СКК. МКЛ, в силу своего дизайна, постепенно высвобождает на глазную поверхность 0,05 % ЦиА, который оказывает выраженный противовоспалительный, иммуносупрессивный и иммуномодулирующий эффекты.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Н., 1967 г. р., впервые обратилась в НИИ глазных болезней в 2014 г. Был поставлен диагноз ОУ: Сухой кератоконъюнктивит тяжёлой степени, гиполакрия 3-й стадии. Страдает болезнью Шегрена 5 лет, находится под наблюдением в НИИ ревматологии РАМН, получает общую терапию: внутрь Преднизолон 4 мг в день, в/м Циклофосфан по 200 мл 1 раз в 2 недели. В течение 2 лет в виде инстилляций применяла различные слезозаменители, репаративные средства, нестероидные противовоспалительные препараты и кортикостероиды. Процесс характеризовался медленно прогрессирующим течением с периодическими обострениями и непродолжительными ремиссиями.

При первичном осмотре пациентка предъявляла жалобы на боль, ощущение инородного тела, сухость в глазах, отёк и покраснение век, снижение зрения, светобоязнь и выраженный блефароспазм. По индексу OSDI жалобы были оценены в 97,2 балла, что соответствовало тяжёлой степени СКК. При осмотре выявлено: выраженная светобоязнь и блефароспазм, отёк и покраснение век, гиперемия конъюнктивы, кератопатия, нитчатый кератит, снижение зрения (острота зрения обоих глаз — 0,7 с коррекцией). Ширина глазных щелей составила 6 мм. По данным теста Ширмера базальная секреция была равна 2 мм с двух сторон, рефлекторный компонент снижен до 2 мм. Проба Норна: 3 с на правом глазу и 4 с на левом. Проведение тестов с витальными красителями демонстрировало окрашивание роговицы флюоресцеином по всей поверхности, а лиссаминовым зелёным — интенсивное окрашивание бульбарной конъюнктивы в экспонируемой зоне с носовой и височной сторон. Осмолярность слезы: 336 мОсмоль/л на правом глазу и 328 мОсмоль/л на левом.

На правый глаз пациентке была надета МКЛ, насыщенная 0,05 % ЦиА (рис. 1). Диаметр линзы составил 14,5 мм, базовая кривизна — 8,4 мм, диаметр зрачковой зоны — 5 мм. Депо с лекарствен-



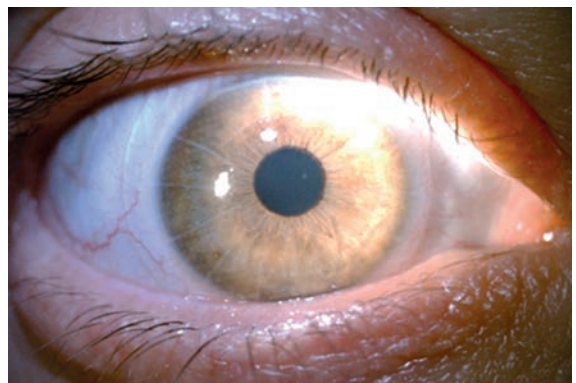
**Рис. 1.** Биомикроскопия переднего отрезка правого глаза сразу после начала ношения МКЛ, насыщенной 0,05 % ЦиА (до лечения). Выраженный блефароспазм, светобоязнь, отёк и гиперемия век, гиперемия конъюнктивы. МКЛ, насыщенная ЦиА, центрирована

**Fig. 1.** Right eye anterior segment biomicroscopy immediately after putting on the SCL saturated with CsA 0.05% (before treatment). Severe blepharospasm, photophobia, eyelids edema and hyperemia, conjunctival hyperemia. The SCL saturated with CsA is centered



**Рис. 2.** Внешний вид пациентки с МКЛ, насыщенной 0,05 % ЦиА, на правом глазу через 2 дня от начала лечения. Уменьшение отёка и гиперемии век и конъюнктивы, увеличение размера глазной щели правого глаза

**Fig. 2.** Patient's appearance with the SCL saturated with CsA 0.05% on the right eye 2 days after the treatment start. Eyelids and conjunctival edema and hyperemia decreased, right eye fissure increased



**Рис. 3.** Биомикроскопия переднего отрезка правого глаза через 1 нед. от начала лечения. Уменьшение отёка и гиперемии век, блефароспазма, светобоязни, гиперемии конъюнктивы. МКЛ, насыщенная 0,05 % ЦиА, центрирована

**Fig. 3.** Right eye anterior segment biomicroscopy 1 week after the treatment start. Eyelids and conjunctival edema and hyperemia decreased, less blepharospasm and photophobia. The SCL saturated with CsA is centered

ным веществом были расположены на наружной поверхности линзы. В качестве слезозаменителя использовали препарат на основе гиалуроновой кислоты без консерванта, который закапывали 3–6 раз в день при ощущении сухости в глазах. Лечебная линза не вызывала чувство дискомфорта и раздражения в глазу. Ношение МКЛ, насыщенной ЦиА, позволило с первых дней лечения улучшить состояние пациентки: значительно уменьшились жалобы, блефароспазм и светобоязнь (рис. 2). При получении положительного эффекта на правом глазу пациентке на следующий день была надета аналогичная МКЛ на левый глаз. Через 1 неделю использования лечебных МКЛ отмечали значительное уменьшение отёка и покраснения век, уменьшение гиперемии конъюнктивы. Роговица стала более гладкая, эпителиальные нити отсутствовали, отмечали уменьшение площади окрашивания роговицы флюоресцеином (рис. 3). Острота зрения повысилась до 0,9. Ширина глазных щелей увеличилась до 9 мм на обоих глазах. Осмолярность слезы составила 280 мОсмоль/л на правом глазу и 286 мОсмоль/л на левом. Для продолжения терапии те же МКЛ были простерилизованы и повторно насыщены 0,05 % ЦиА. Особый дизайн МКЛ позволил оставить насыщенную ЦиА МКЛ в буферном растворе до следующего визита пациентки. Лечебные МКЛ вновь были надеты ещё на 7 дней. Жалобы пациентки значительно уменьшились: по индексу OSDI составили 20,8 балла, что соответствовало лёгкой степени СКК. После снятия МКЛ при осмотре отмечали полную эпителизацию роговицы, отсутствовало окрашивание роговицы флюоресцеином. Острота зрения повысилась до 1,0, ширина глазных щелей — до 10 мм. Зафиксировали положительную динамику данных функциональных тестов: базальная секреция по тесту Ширмера возросла до 4 мм, проба Норна увеличилась до 6 с с обеих сторон. Осмолярность слезы составила 275 мОсмоль/л на обоих глазах. Достижение клинического эффекта позволило перевести пациентку на поддерживающую терапию слезозаменителями.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный способ лечения тяжёлых форм СКК заключается в использовании лечебной МКЛ оригинального дизайна, обеспечивающей равномерный выход 0,05 % ЦиА на глазную поверхность, на фоне инстилляций слезозаменителя без консервантов. Предварительные результаты показали высокую эффективность данного мето-

да в сокращении сроков эпителизации роговицы до 1 нед. — 1 мес. и купировании воспалительного процесса на глазной поверхности. Полученные данные требуют дальнейшего изучения на большем клиническом материале.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брежский В.С., Калинина И.В. Комплексное лечение заболеваний роговицы ксеротического генеза // Клиническая офтальмология. — 2015. — № 3. — С. 159–165. [Brezhskij VS, Kalinina IV. Complex treatment of diseases of the cornea sclerotic origin. *Klinicheskaja Oftal'mologija*. 2015;(3):159-165. (In Russ.)]
2. Гладкова О.В., Сафонова Т.Н., Боев В.И. Применение лечебных МКЛ на фоне местной иммуносупрессивной терапии у больных с сухим кератоконъюнктивитом аутоиммунного генеза. X Съезд офтальмологов России: сб. науч. тр. — М., 2015. — С. 51. [Gladkova OV, Safonova TN, Boev VI. The use of therapeutic soft contact lens against the background of the local immunosuppressive therapy in patients with dry keratoconjunctivitis autoimmune origin. (Conference proceedings) X S'ezd oftal'mologov Rossii. Moscow; 2015. P. 51. (In Russ.)]
3. Майчук Д.Ю., Вахова Е.С., Майчук Ю.Ф. Применение липосомальных глазных капель циклоспорина-циклолипа в лечении воспалительных заболеваний глаз // Новые лекарственные препараты. — 1998. — № 10. — С. 29–32. [Majchuk DJu, Vahova ES, Majchuk JuF. Application of liposomal cyclosporin eyedrops — tsiklolipa in treating inflammatory eye diseases. *Novye lekarstvennyye preparaty*. 1998;(10):29-32. (In Russ.)]
4. Патент РФ на изобретение RU № 2285511/ 13.10.2004. Яни Е.В., Майчук Д.Ю. Средство для лечения синдрома «сухого глаза». [Patent RUS No 2285511/ 13.10.2004. Jani EV, Majchuk DJu. The agent for the treatment of dry eye syndrome. (In Russ.)]
5. Сафонова Т.Н., Гладкова О.В., Новиков И.А., Боев В.И. Новая модель лечебной мягкой контактной линзы // Материалы научной конференции офтальмологов «Невские горизонты-2016». — СПб., 2016. — С. 513–515. [Safonova TN, Gladkova OV, Novikov IA, Boev VI. The new model of therapeutic soft contact lenses. (Conference proceedings) Saint Petersburg; 2016. P. 513-515. (In Russ.)]
6. Ankita S. Bhavsar, Samir G. Bhavsar, Sunita M. Jain. A review on recent advances in dry eye: Pathogenesis and management. *Oman J Ophthalmol*. 2011;4(2):50-56. doi: 10.4103/0974-620x.83653.
7. Davis JL, Gilger BC, Robinson MR. Novel approaches to ocular drug delivery. *Curr Opin Mol Ther*. 2004;6 (2):195-205.
8. Donnenfeld E, Plugfelder SC. Topical ophthalmic cyclosporine: pharmacology and clinical uses. *Surv Ophthalmol*. 2009;54(3):321-338. doi: 10.1016/j.survophthal.2009.02.002.5.
9. Galante R, Paradiso P, Moutinho MG, Fernandes AI, et al. About the effect of eye blinking on drug release from pHEMA-

- based hydrogels: an *in vitro* study. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2015;26(4):235-251. doi: 10.1080/09205063.2014.994948.
10. Gupta C, Chauhan A. Ophthalmic delivery of cyclosporine A by punctal plugs. *J Control Release.* 2011;150(1):70-76. doi: 10.1016/j.jconrel.2010.11.009.
  11. Kim H, et al. Preclinical evaluation of a novel episcleral cyclosporine implant for ocular graft-versus-host disease. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(2):655-662. doi: 10.1167/iovs.04-1076.
  12. Kymionis GD, Bouzoukis DI, Diakonis, VF, Siganos C. Treatment of chronic dry eye: focus on cyclosporine. *Clin Ophthalmol.* 2008;2(4):829-836. doi: 10.2147/oph.s1409.
  13. Peng CC, Kim J, Chauhan A. Extended delivery of hydrophilic drugs from silicone-hydrogel contact lenses containing vitamin E diffusion barriers. *Biomaterials.* 2010;31(14):4032-4047. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.01.113.
  14. Ragam A, Kolomeyer AM, Kim JS, et al. Topical cyclosporine A 1 % for the treatment of chronic ocular surface inflammation. *Eye Contact Lens.* 2014;40(5):283-288. doi: 10.1097/icl.0000000000000055.
  15. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK. 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):630-639. doi: 10.1016/s0161-6420(99)00176-1.

#### Сведения об авторах

**Татьяна Николаевна Сафонова** — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения патологии слёзного аппарата. ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва. E-mail: Safotat@mail.ru.

**Ольга Владимировна Гладкова** — аспирант отделения патологии слёзного аппарата. ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва. E-mail: Lykicheva\_olga@mail.ru.

**Иван Александрович Новиков** — старший научный сотрудник лаборатории фундаментальных исследований в офтальмологии. ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва. E-mail: i.novikov@niigb.ru.

**Василий Иванович Боев** — канд. тех. наук, ведущий инженер отдела рефракционных нарушений. ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва. E-mail: info@eyeacademy.ru.

#### Information about the authors

**Tatyana N. Safonova** — MD, PhD, leading researcher. Lacrimal apparatus pathology department. Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia. E-mail: Safotat@mail.ru.

**Olga V. Gladkova** — MD, aspirant. Lacrimal apparatus pathology department. Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia. E-mail: Lykicheva\_olga@mail.ru.

**Ivan A. Novikov** — senior scientist at the department of basic research in ophthalmology. Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia. E-mail: i.novikov@niigb.ru.

**Vasil I. Boev** — PhD, leading engineer at the department of refractive disorders. Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia. E-mail: info@eyeacademy.ru.