

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ЭНДОГЕННЫХ УВЕИТОВ

Г. Д. Жабоедов, д-р мед. наук, проф.,¹ Н. В. Иванова, д-р мед. наук, проф.,²

А. И. Копаенко, канд. мед. наук²

¹Национальный медицинский университет

²Крымский государственный медицинский университет

У статті наведені дані сучасних досліджень використання імуносупресивної терапії при лікуванні важких ендогенних увеїтів. Аналізуються результати лікування сучасними імуносупресантами: інгібіторами фактору некрозу пухлин, антитілами до циклокінових рецепторів та інтерфероном- $\alpha 2a$.

Ключевые слова: эндогенные увеиты, лечение, иммуносупрессивная терапия.

Ключові слова: ендогенні увеїти, лікування, імуносупресивна терапія.

Эндогенные увеиты развиваются преимущественно у лиц трудоспособного возраста. По данным европейских ученых, среди лиц, утративших зрение моложе 65 лет, 10% составляют больные, потерявшие зрение вследствие воспалительных заболеваний сосудистой оболочки глаза [37]. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последнее время, проблема лечения увеитов остается по-прежнему актуальной [1].

Эндогенный увеит представляет собой воспалительный процесс инфекционно-аллергической природы [2]. В патогенезе увеитов большую роль играют нарушения гемодинамики и изменения иммунологических параметров, в частности, цитокинового статуса. В результате многочисленных исследований отечественных и зарубежных ученых установлено повышение уровня ключевых провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) в сыворотке крови больных увеитами [3, 4, 28, 29]. В последние годы большое внимание уделяется роли сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor — VEGF), который является мощным ангиогенным белком и принимает участие в процессах неоваскуляризации при воспалительных процессах. Повышение содержания VEGF было обнаружено в сыворотке крови, стекловидном теле и внутриглазной жидкости у больных эндогенными увеитами различной этиологии [4, 11, 16]. Несмотря на большое количество работ, подтверждающих иммунозависимый характер воспаления при эндогенных увеитах, и понимание многочисленных иммунорегуляторных механизмов, принимающих участие в этом заболевании, идеальной иммуносупрессивной терапии для лечения увеитов до сих пор не найдено.

В настоящее время в дополнение к глюкокортикоидам, традиционно применяемым для лечения увеитов [40], три основных класса иммуносупрессантов используются для лечения воспа-

лительных заболеваний органа зрения: антиметаболиты, Т-клеточные ингибиторы и алкилатные агенты [3, 20, 25].

К антиметаболитам относят азатиоприн, метотрексат и мекофенолат моферил. Азатиоприн и метотрексат зарегистрированы в Украине. Азатиоприн используется при тяжелом течении ревматоидного артрита, системной красной волчанке, отторжении трансплантата. В офтальмологии показана эффективность препарата в дозе 1-3 мг/кг в день при мультифокальных хориоретинитах, симпатической офтальмии, саркоидозе, ювенильном ревматоидном артрите, ассоциированном с увеитом, синдроме Рейтера [20, 53]. Метотрексат ингибирует дигидрофолатредуктазу, тормозит синтез, репарацию ДНК и митоз. Применяется для лечения лейкозов, злокачественных новообразований, при ревматоидном артрите, болезни Крона, синдроме Рейтера. Считается эффективным для лечения увеита, ассоциированного с синдромом Рейтера, анкилозирующим спондилоартритом, псориазным артритом и ювенильным ревматоидным артритом. Метотрексат назначается в дозе 2,5-10 мг в неделю. Однако метотрексат считают неэффективным при коллагеновых болезнях, осложненных полихондритами [14, 19, 45]. Микофенолат мофетил (Mycophenolate mofetil) является ингибитором Т и В клеток, у больных увеитами применяется в дозе от 1 до 3 г в день перорально. Установлено, что этот препарат эффективен у 80% больных с рефрактерными увеитами, приводя к снижению тяжести воспаления, количества необходимых стероидов, частоты рецидивов после лечения и к стабилизации или улучшению остроты зрения [15, 46]. Наиболее частыми побочными эффектами при применении антиметаболитов были: жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (15%), головная боль

© Г. Д. Жабоедов, Н. В. Иванова, А. И. Копаенко, 2009.

(9%), усталость (6%), экзема (5%) и потеря волос. К более редким осложнениям можно отнести вторичные инфекции, лейкопению, тромбоцитопению, анемию, дистрофию печени, нарушение половой функции [3, 18, 19, 20].

T-клеточные ингибиторы включают циклоспорин и такролимус. Циклоспорин блокирует лимфоциты в состоянии покоя в фазе G_0 или G_1 клеточного цикла. Он также тормозит образование и высвобождение лимфокинов, включая интерлейкин-2. Действует этот препарат на лимфоциты специфически и обратимо. Циклоспорин является высокоэффективным иммунодепрессантом, активно применяется в лечении различных аутоиммунных расстройств, таких как псориаз, нефротический синдром и тяжелый эндогенный увеит. Лечение увеита рекомендуется начинать с дозы 5-10 мг/кг в сутки, разделенной на два приема, и продолжать до достижения ремиссии увеита и повышения остроты зрения. Побочные эффекты обычно дозозависимы и их выраженность уменьшается при снижении дозы. Наиболее часто наблюдается повышение уровня креатинина, мочевины, билирубина и печеночных ферментов в сыворотке крови [34, 49, 52].

Алкилатные агенты представлены циклофосфамидом и хлорамбуцилом. В дозах, используемых в клинике, они оказывают угнетающее влияние на лимфоидные клетки. Эти препараты были предложены для применения в офтальмологической практике еще в 50-60-е годы прошлого столетия. Препараты обладают выраженной токсичностью и многочисленными побочными эффектами. У 70% пациентов наблюдаются анорексия, тошнота, рвота, стоматит, алопеция. Возможна лейкопения, необратимая аплазия костного мозга и развитие злокачественных новообразований. В настоящее время применение этих препаратов ограничено тяжелыми офтальмологическими проявлениями при гранулематозе Вегенера, полиартериите, ревматоидном артрите [20].

Широкое применение всех трех вышеперечисленных групп препаратов ограничивается в первую очередь выраженностью побочных эффектов, наиболее опасные из которых: гепатотоксичность, нефротоксичность и развитие злокачественных новообразований. Кроме того, часто использование этих препаратов требует ежедневного применения.

В течение последних 15 лет разрабатываются новые лекарственные средства, так называемые биологические препараты, которые в настоящее время рассматривают как перспективный альтернативный метод лечения увеитов. Главные группы биологических лекарственных средств, используемых в настоящее время для лечения увеитов, включают: ингибиторы фактора некроза опухоли ($\text{ФНО-}\alpha$, $\text{TNF-}\alpha$), антитела к цитокиновым рецепторам и интерфероны. Появление этих групп ле-

карственных препаратов позволило пересмотреть отношение к назначению иммуносупрессивной терапии. До недавнего времени иммуносупрессанты использовались лишь для лечения стероидорезистентных увеитов или у пациентов, у которых развились тяжелые побочные эффекты, связанные с применением стероидов. В настоящее время эти лекарственные средства часто используются как препараты первого ряда для лечения некоторых тяжелых воспалительных заболеваний глаза (при болезни Бехчета, симпатической офтальмии, ювенильном ревматоидном артрите, ассоциированном с увеитом), так как именно они позволяют достичь длительной ремиссии [20, 21, 24, 30].

Ингибиторы фактора некроза опухоли. $\text{TNF-}\alpha$ является провоспалительным цитокином, который был обнаружен во влаге передней камеры как у животных (на экспериментальной модели увеита), так и у людей, больных увеитами. Многочисленные исследования зарубежных ученых показали, что применение ингибиторов $\text{TNF-}\alpha$ является патогенетически оправданным. В настоящее время три ингибитора $\text{TNF-}\alpha$ являются доступными в мире: инфликсимаб (ремикейд), адалимумаб и этанерцепт. Инфликсимаб и адалимумаб представляют собой моноклональные антитела (IgG_1), которые успешно связывают как растворимые, так и трансмембранные формы $\text{TNF-}\alpha$. Ингибиторы фактора некроза опухоли с успехом используются для лечения системных воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, болезнь Крона, анкилозирующий спондилоартрит, их эффективность была зафиксирована также при лечении увеитов [20].

При применении инфликсимаба в офтальмологии была обнаружена эффективность в купировании воспаления в 80% случаев рефрактерных увеитов при сравнительно небольшом количестве побочных реакций. Однако повторение инфузий каждые 4-8 недель часто является необходимым для предупреждения рецидивов [6, 25, 33, 36]. В настоящее время европейские ученые показаниями для применения инфликсимаба считают: двусторонний острый задний увеит, односторонний процесс, если острота зрения ниже 0,2, вовлечение макулярной области, а также комбинацию указанных симптомов. Рекомендуется применение однократного внутривенного введения в дозе 5 мг/кг. Для рецидивирующих и рефрактерных случаев рекомендуются повторные инфузии инфликсимаба каждые 4-8 недель в период до двух лет [25, 43, 44, 48]. Адалимумаб назначается в виде подкожных инъекций 40 мг с двухнедельным интервалом. Этот препарат является более безопасным по сравнению с инфликсимабом, так как является полностью человеческим, в то время как инфликсимаб представляет собой мышечно-человеческий иммуноглобулин [25, 32].

Этанерцепт назначается дважды в неделю также в виде подкожных инъекций 25 мг, однако было выявлено, что его эффективность в лечении увеитов ниже, чем двух других препаратов этой группы [22, 25].

Антитела к цитокиновым рецепторам. Представителем этого класса препаратов, используемых в офтальмологии, является даклизумаб (зенапакс) — селективный иммунодепрессант, представляет собой рекомбинантные антитела IgG₁, действующие как антагонисты рецепторов к интерлейкину-2 (ИЛ-2) лимфоцитов. Он специфично связывается с α -субъединицей высокоаффинного рецепторного комплекса ИЛ-2 и подавляет связывание и биологическую активность ИЛ-2, в результате угнетается опосредованная ИЛ-2 активация лимфоцитов. Даклизумаб не вызывает выраженных изменений числа циркулирующих лимфоцитов или фенотипов клеток, за исключением транзиторного уменьшения клеток. Даклизумаб назначается внутривенно по 1 мг/кг с интервалом 2-4 недели. В настоящее время ведутся исследования по применению этого препарата подкожно — как более удобного пути введения. Эффективность применения даклизумаба была зафиксирована в лечении увеоретинитов, однако, по мнению некоторых исследователей, этот препарат не оказывает противовоспалительного эффекта при болезни Бехчета [10, 25, 35, 47].

Интерфероны. Интерферон- α 2а (роферон-А) — цитокин, освобождающийся при вирусных инфекциях. Обладает противовирусной, иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью, индуцирует в клетках состояние резистентности к вирусным инфекциям, моделирует ответную реакцию иммунной системы, направленную на нейтрализацию вирусов или уничтожение инфицированных ими клеток. Используется преимущественно при увеитах вирусной этиологии и болезни Бехчета, так как предполагается, что она имеет вирусное происхождение. Он назначается в виде подкожных инъекций в дозе 3-9 млн. ед. в день ежедневно [9, 25, 39]. Другие исследователи предлагают использовать интерферон- α 2а в более низких дозах — 3 млн. ед. трижды в неделю, при этом рекомендуется применение низких доз пероральных стероидов [23]. Препарат назначается длительно, отмена возможна после 16-месячной ремиссии воспалительного процесса. По результатам исследований у 82,6% пациентов с болезнью Бехчета получена положительная динамика, у 25% пациентов ремиссия продолжалась более 12 месяцев. В группах больных увеитами другой этиологии положительная динамика отмечена у 60-80% пациентов [9, 23, 25, 39].

Применение биологических иммуносупрессантов в терапии увеита у детей. Воспалительные заболевания сосудистого тракта глаза у детей и подростков часто имеют неблагоприятные исходы из-за

большого количества факторов. Воспаление часто бывает билатеральным и агрессивным [25]. Опыт применения биологических иммунодепрессантов у детей ограничен по сравнению с взрослыми. Однако они представляются полезной, хорошо переносимой дополнительной терапией, особенно при ювенильных идиопатических артритах, ассоциированных с увеитами.

Около 40-80% детей с тяжелыми увеитами, пролеченных с применением инфликсимаба, имели снижение активности воспалительного процесса, у 80% пациентов наблюдалась стабилизация или улучшение остроты зрения [25, 42]. При применении адалимумаба у детей с ювенильными идиопатическими артритами, ассоциированными с увеитами, в 70% случаев наблюдалось снижение воспалительной активности [8, 51]. Аналогично исследованиям у взрослых, этанерцепт был менее эффективен в редукции воспаления по сравнению с инфликсимабом [50]. У 80% пациентов с увеитом различной этиологии, получавших лечение даклизумабом, сократились сроки воспаления [25].

Осложнения терапии биологическими иммуносупрессантами. Во всех проведенных исследованиях биологические иммуносупрессанты хорошо переносятся даже детьми. При применении ингибиторов TNF- α отмечается возможность инфузионных реакций, алопеции, реактивности латентного туберкулеза, повышение активности ферментов печени. Последнее характерно для блокаторов цитокиновых рецепторов. Лихорадка является довольно частым нежелательным симптомом при лечении интерфероном- α 2а. К другим, более редким, однако серьезным побочным эффектам, при применении интерферона- α 2а можно отнести повышенную утомляемость, депрессию, нейтропению, повышение активности ферментов печени и ретинопатию [17, 23, 25, 39, 42, 48, 53].

Несмотря на доказанную эффективность и меньшее число осложнений по сравнению с препаратами других групп, использование современных биологических иммуносупрессоров требует повышенной осторожности. При назначении иммунодепрессантов до начала и еженедельно во время лечения необходимо определять гематокрит, количество кровяных пластинок и лейкоцитов. Необходимо следить за уровнем креатинина, мочевины, билирубина и печеночных ферментов в сыворотке крови. Иммуносупрессивную терапию проводят совместно с врачом-химиотерапевтом, который занимается назначением этих препаратов, и при достаточной информированности по этим вопросам офтальмолога. Больных следует информировать не только о преимуществах данной терапии, но и о возможных побочных реакциях.

Местное применение иммуносупрессивной терапии. Для снижения системных осложнений иммуно-

носупрессивной терапии разрабатываются методы локального применения иммуносупрессоров. Наиболее широко используются интравитреальные или субтеноновые инъекции глюкокортикостероидов. Применяется триамцинолон (кеналог) или бетаметазон (дипроспан) в дозе 4 мг (0,1 мл) интравитреально или в дозе 20 мг (0,5 мл) субтеноново [7, 25, 27]. Продолжительность их действия составляет 30-40 дней. В некоторых исследованиях показано, что при интравитреальном введении противовоспалительная активность кеналога на 15-20% выше, чем дипроспана [7]. Местные осложнения при применении кортикостероидов, такие как внутриглазная гипертензия, развитие катаракты возникают довольно часто [25]. Локальные оппортунистические инфекции также возможны при применении локальных иммуносупрессоров. В частности, зарегистрированы случаи возникновения цитомегаловирусных ретинитов при интравитреальном введении триамцинолона [13, 41]. Перспективным считается интравитреальное введение низких доз (1,25 — 2,5 мг) блокаторов VEGF авастина (bevacizumab) и люцентиса (ranibizumab) для лечения макулярного отека при увеитах. Проведенные исследования показывают, что при их использовании у 46% пациентов определялось снижение фовеолярной толщины сетчатки, а у 40% больных — улучшение остроты зрения на 0,2 и более [12, 31]. Среди осложнений, возможных при применении блокаторов VEGF, наиболее серьезным является развитие эндофтальмита. Однако частота этого осложнения очень мала и составляет, по разным источникам, от 0,006 до 0,085%. Поэтому использование блокаторов VEGF в виде интравитреальных инъекций представляется безопасным и эффективным [26, 38].

В Украине применение современных иммуносупрессивных препаратов ограничено, прежде всего, их высокой стоимостью. Так, лечение интерфероном- α 2а в течение года (при применении низких доз препарата) обойдется приблизительно в 4150 Евро, а инфликсумабом — в 20200 Евро. В связи с наличием серьезных осложнений, связанных с применением иммуносупрессантов и их высокой стоимостью, поиск новых препаратов, разработка схем их применения, доз и путей введения является актуальной проблемой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Павлюченко К. П., Кравцова Н. В. Исследование роли свободнорадикальных соединений в патогенезе эндогенного увеита // Офтальмол. журн. — 2006. — № 1. — С. 44-49.
2. Савко В. В., Нарицына Н. И., Коновалова Н. В. Основные этиологические формы эндогенных увеитов: клиника, диагностика, лечение // Офтальмол. журн. — 2006. — № 1. — С. 58-62.
3. Катаргина Л. А., Архипова Л. Т. Увеиты: патогенетическая иммуносупрессивная терапия. — М., 2004. — 100 с.
4. Шевчук Н. Е., Мальханов В. Б., Зайнутдинова Г. Х. Содержание сосудисто-эндотелиального фактора роста и популяции лимфоцитов в крови больных увеитами различной этиологии // Офтальмол. журн. — 2007. — № 5. — С. 23-27.
5. Accorinti M., Pirraglia M. P., Paroli M. P. et al. Infliximab treatment for ocular and extraocular manifestations of Behcet's disease // Jpn. J. Ophthalmol. — 2007. — Vol. 51. — P. 191-196.
6. Ardoin S. P., Kredich D., Rabinovich E. et al. Infliximab to treat chronic noninfectious uveitis in children: retrospective case with long-term follow-up // Am. J. Ophthalmol. — 2007. — Vol. 144. — P. 844-849.
7. Bezditko P. A., Vlasko H. V., Mukcha I. D. The comparative analysis of application of the intravitreal triamcinolone and disrosopan in the treatment of the patients with chorioretinitis // Abstract book of the Joint Congress of SOE/AAO. — Vienna, Austria, 2007. — P. 227.
8. Biester S., Deuter C., Michels H. et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in Childhood // Br. J. Ophthalmol. — 2007. — Vol. 91. — P. 319-324.
9. Bodaghi B., Gendron G., Weschler B. et al. Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sight threatening uveitis: a retrospective monocentric study of 45 patients // Br. J. Ophthalmol. — 2007. — Vol. 91. — P. 335-433.
10. Buggage R. R., Levy-Clarke G., Sen H. N. et al. A double-masked, randomized study to investigate the safety and efficacy of daclizumab to treat the ocular complications related to Behcet's disease // Ocul. Immunol. Inflamm. — 2007. — Vol. 15. — P. 63-70.
11. Cekmen M., Evereklioglu C., Er H. et al. Vascular endothelial growth factor levels are increased and associated with disease activity in patients with Behcet's syndrome // Int. J. Dermatol. — 2003. — Vol. 42, № 11. — P. 870-875.
12. Cordoro Coma M., Sorbin L., Onal S., Foster C. S. Intravitreal bevacizumab for treatment of uveitic macular edema // Ophthalmology. — 2007. — Vol. 114 (8). — P. 1574-1579.
13. Delyfer M. N., Rougier M. B., Hubschman J. P. et al. Cytomegalovirus retinitis following intravitreal injection of triamcinolone: report of two cases // Acta Ophthalmol. Scand. — 2007. — Vol. 85. — P. 681-683.
14. Dev S., McCallum R. M., Jaffee G. J. Methotrexate treatment for sarcoid-associated panuveitis // Ophthalmology. — 1999. — Vol. 106. — P. 111.
15. Doycheva D., Deuter C., Stuebiger N. et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of uveitis in children // Br. J. Ophthalmol. — 2007. — Vol. 91. — P. 180-184.
16. Fine H. F., Baffi J., Reed G. F. Aqueous humor and plasma vascular endothelial growth factor in uveitis-associated cystoid macular edema // Am. J. Ophthalmol. — 2001. — Vol. 132, № 5. — P. 794-796.
17. Fonollosa A., Segura A., Giralt J., Garcia-Arumi J. Tuberculous uveitis after treatment with etanercept // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. — 2007. — Vol. 245. — P. 1397-1399.
18. Foster C. S., Baer J. C., Raizman M. B. Therapeutic responses to systemic immunosuppressive chemotherapy agents in patients with Behcet's Disease // Basic and Clinical Aspect. — New York, Marcel Dekker, 1991. — P. 581-588.
19. Foster C. S., Barret F. Cataract development and cataract

- surgery in patients with juvenile rheumatoid arthritis iridocyclitis // *Ophthalmology*. — 1993. — Vol. 100. — P. 809-817.
20. **Foster C. S., Vitale A. T.** Diagnosis and treatment of uveitis // Philadelphia, W. B. Saunders. — 2002. — P. 177-214.
 21. **Gallagher M., Quinones K., Cervantes-Castaneda R. A. et al.** Biological response modifier therapy for refractory childhood uveitis // *Br. J. Ophthalmol.* — 2007. — Vol. 91. — P. 1341-1344.
 22. **Galor A., Perez V. L., Hammel J. P., Lowder C. Y.** Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation // *Ophthalmology*. — 2006. — Vol. 113. — P. 2317-2323.
 23. **Guenudry J., Wechsler B., Terrada C. et al.** Long-term efficacy and safety of low-dose interferon alpha2a therapy in severe uveitis associated with Behcet disease // *Am. J. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 146, № 6. — P. 837-844.
 24. **Imrie F. R., Dick A. D.** Biologics in the treatment of uveitis // *Curr. Opin. Ophthalmol.* — 2007. — Vol. 18. — P. 481-486.
 25. **Jap A., Chee S. P.** Immunosuppressive therapy for ocular diseases // *Curr. Opin. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 19 (6). — P. 535-540.
 26. **Jonas J. B., Spandau U. H., Rensch F. et al.** Infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal bevacizumab // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 23 (3). — P. 240-242.
 27. **Jovanovic S., Vukosavljevic M., Stanojevic-Paovic A., Petrovic M.** The effects of posterior sub-tenon's casule triamcinolone injection on macular edema in patients with uveitis // Abstracts book of Joint Congress of SOE/AO. — Vienna, Austria, 2007. — P. 229.
 28. **Kozak Y., Verwaerde C.** Cytokines in immunotherapy of experimental uveitis // *Int. Rev. Immunol.* — 2002. — Vol. 21 (2-3). — P. 231-253.
 29. **Laomba M. S., Martin C. M., Chamond R. R. et al.** Aqueous and serum interferon γ , interleukin (IL) 2, IL-4 and IL-10 in patients with uveitis // *Arch. Ophthalmol.* — 2000. — Vol. 118, № 6. — P. 768-782.
 30. **Lim L., Suhler E. B., Smith J. R.** Biologic therapies for inflammatory eye disease // *Clin. Experiment Ophthalmol.* — 2006. — Vol. 34. — P. 365-374.
 31. **Mackensen F., Heinz C., Becker M. D., Heiligenhaus A.** Intravitreal bevacizumab (avastin) as a treatment for refractory macular edema in patients with uveitis: a pilot study // *Retina*. — 2008. — № 28 (1). — P. 4145.
 32. **Mushtaq B., Saeed T., Situnayake R. D., Murray P. I.** Adalimumab for sightthreatening uveitis in Behcet's disease // *Eye*. — 2007. — Vol. 21. — P. 824-825.
 33. **Niccoli L., Nannini C., Benucci M. et al.** Long-term efficacy of infliximab in refractory posterior uveitis of Behcet's disease: a 24-month follow-up study // *Rheumatology*. — 2007. — Vol. 46. — P. 1161-1164.
 34. **Nussenblatt R. B., Palestine A. G., Chan C. C. et al.** Randomized, double-masked study of cyclosporine compared to prednisolone in the treatment of endogenous uveitis // *Am. J. Ophthalmol.* — 1991. — Vol. 112. — P. 38-146.
 35. **Nussenblatt R. B., Peterson J. S., Foster C. S. et al.** Initial evaluation of subcutaneous daclizumab treatments for noninfectious uveitis: a multicenter noncomparative interventional case series // *Ophthalmology*. — 2005. — Vol. 112. — P. 764-770.
 36. **Ohno S., Nakamura S., Hori S. et al.** Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behcet's disease with refractory uveoretinitis // *J. Rheumatol.* — 2004. — Vol. 31. — P. 1362-1368.
 37. **Peter J. Mc Cluskey, Hamish M. A.** Management of chronic uveitis // *Br. Med. J.* — 2000. — Vol. 320. — P. 555-558.
 38. **Pilli S., Kotsolis A., Spaide R. F. et al.** Endophthalmitis associated with intravitreal antivascular endothelial growth factor therapy injections in an office setting // *Am. J. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 145 (5). — P. 879-882.
 39. **Plskova J., Greiner K., Forrester J. V.** Interferon-alfa as an effective treatment for noninfectious posterior uveitis and papillouveitis // *Am. J. Ophthalmol.* — 2007. — Vol. 144. — P. 55-61.
 40. **Rothova A.** Corticosteroids in uveitis // *Ophthalmol. Clin. North. Am.* — 2002. — Vol. 15 (3). — P. 389-394.
 41. **Saidel M. A., Berrern J., Margolis T. P.** Cytomegalovirus retinitis after intravitreal triamcinolone in an immunocompetent patient // *Am. J. Ophthalmol.* — 2005. — Vol. 140. — P. 1141-1143.
 42. **Saurenmann R. K., Levin A. V., Rose J. B. et al.** Tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of childhood uveitis // *Rheumatology*. — 2006. — Vol. 45. — P. 982-989.
 43. **Sfikakis P. P., Kaklaminis P. H., Elezoglou A. et al.** Infliximab for recurrent, sightthreatening ocular inflammation in Adamantiades-Behcet's disease // *Ann. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 140. — P. 404-406.
 44. **Sfikakis P. P., Markomichelakus N., Alpsy E. et al.** Anti-TNF therapy in the management of Behcet's disease: review and basis for recommendations // *Rheumatology*. — 2007. — Vol. 46. — P. 736-741.
 45. **Shah S. S., Lowder C. Y., Fox D. A. et al.** Low-dose methotrexate therapy for ocular inflammatory disease // *Ophthalmology*. — 1992. — Vol. 99. — P. 1419-1423.
 46. **Siepmann K., Huber M., Stubinger N. et al.** Mycophenolate mofetil is a highly effective and safe immunosuppressive agent for the treatment of uveitis: a retrospective analysis of 106 patients // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2006. — Vol. 244. — P. 788-794.
 47. **Sobrin L., Huang J. J., Christen W. et al.** Daclizumab for treatment of birdshot Chorioretinopathy // *Arch. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 126. — P. 186-191.
 48. **Sobrin L., Kim E. C., Christen W. et al.** Infliximab therapy for the treatment of refractory ocular inflammatory disease // *Arch. Ophthalmol.* — 2007. — Vol. 125. — P. 895-900.
 49. **Towler H. M. A., Lighman S. L., Forrester J. V.** Combination low dose cyclosporine A and steroid therapy in chronic intraocular inflammation // *Eye*. — 1990. — Vol. 4. — P. 514-520.
 50. **Tynjala P., Lindhal P., Honkanen V. et al.** Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007. — Vol. 66. — P. 548-550.
 51. **Vazquez-Cobian L. B., Flynn T., Lehman T. J. A.** Adalimumab therapy for childhood uveitis // *J. Pediatr.* — 2006. — Vol. 149. — P. 572-575.
 52. **Whitcup S. M., Salvo E. C., Nussenblatt R. B.** Combined cyclosporine and corticosteroid therapy for sight-threatening uveitis in Behcet's disease // *Am. J. Ophthalmol.* — 1994. — Vol. 118. — P. 39-45.
 53. **Yazici J., Pazarli H., Barnes C. G. et al.** A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 332. — P. 281-285.

Поступила 15.04.2009.

Рецензент д-р мед. наук В. В. Савко

MODERN ASPECTS OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY OF ENDOGENIC UVEITIS

Zhaboedov D. G., Ivanova N. V., Kopaenko A. I.

Kyev, Ukraine

The paper presents data of modern studies on application of immunosuppressive therapy in the treatment of severe endogenous uveitis. The results of the treatment with modern immunosuppressants are analyzed: inhibitors of tumour necrosis factor, antibodies to cytokine receptors and interferon $\alpha 2a$.



УДК 617.7(047)(048.8)

НАНОТЕХНОЛОГИИ, НАНОМЕДИЦИНА, НАНООФТАЛЬМОЛОГИЯ (СООБЩЕНИЕ 1)

Н. В. Пасечникова, проф., Э. В. Мальцев, проф., О. А. Мороз, канд. мед. наук

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова АМН Украины»

Нанотехнологии, кто сегодня не слышал этого термина? Слышать то слышали, а вот что он означает, и, главное, почему о них все говорят — остается неясным широкому кругу читателей. Желая восполнить очевидный пробел в представлениях офтальмологов о состоянии современной науки, ее близких и отдаленных перспективах, мы и предприняли настоящую попытку изложить в доступной медику форме некоторые основные представления об этой бурно развивающейся сфере познания.

Определение понятий и информация общего характера. В настоящее время к нанобиомиру (нанокосмосу, нанотехнологиям) относят материальные объекты, измеряющиеся в нанометрах (миллимикронах) и обладающие особыми свойствами, поскольку при таких масштабах главную роль играют взаимодействие атомов внутри материи и квантово-механические характеристики электронов и фотонов. Этим объясняются их особые, по сравнению с атомарным и объемным состоянием, свойства, такие как агрегация, фотоэмиссия, электро- и теплопроводность, каталитическая активность (W. N. Liu, 2006, S. Hede, Huilgol N., 2006). Иные качества наноматериалов по сравнению с большими объектами связаны с возрастанием в них доли поверхностных атомов и молекул (А. Б. Брик, 2008), благодаря резкому увеличению отношения поверхности к его массе. Нанотехнология — термин производный от греческого слова «нано», означающего «карликовый», применим к принципам машиностроения, электроники, физики, материаловедения, а также производства на молекулярном или субмикронном уровнях. Б. А. Мовчан, 2008, определяет нанотехнологии как совокупность научных знаний, способов и средств, направленных на регулируемую сборку (синтез) из отдельных атомов и молекул разных веществ, материалов с линейным размером структурных элементов до 1 нм (миллиардная доля метра). Получение наноматериалов возможно путем химического синтеза либо физическим методом,

т. е. прямым видимым синтезом новых веществ. В дополнение к разработкам в области других научных дисциплин, таких как электроника и робототехника, ожидается, что нанотехнология достигает значительных успехов в основных биомедицинских областях, включая области генной терапии, доставки лекарств, получения изображений и методов открытия новых лекарств (Sahoo S. K. et al., 2008). Нас же, естественно, будет интересовать далее то, что имеет непосредственное отношение к биологическим и медицинским проблемам вообще и офтальмологии, в частности, оставаясь тесно связанным с нанотехнологией.

Непосредственно наночастица диаметром, скажем, 5-100 нм состоит из примерно тысячи-миллиона атомов. А некоторые известные биологические структуры, например, обладают следующими размерами: эритроцит — 8000-10000 нм, митохондрия — 1500-2000 нм, бактерии — 300-1000 нм, вирусы — 100-200 нм, рибосомы — 15-20 нм, антитела — 10 нм, мембрана клетки — 6-19 нм при диаметре ее пор 0,7-0,8 нм, диаметр молекулы ДНК — 2,5 нм (Розенфельд Л. Г. и др., 2008). Размер молекулы аспирина 1 нм, молочной кислоты 0,54 нм, а глюкозы 0,86 нм (Иост Х., 1975). Если принять во внимание, что к нанотехнологиям относят структуры размерами 1-100 нм, то очевидна сопоставимость приведенных величин (Mc Neil S. E., 2005; Oberdorster G. et al., 2005; Мовчан Б. А., 2007). Впрочем, некоторые авторы расширяют эти размеры до 500 нм (Суенса А. et al., 2006) и даже до 1000 нм (Соловьев А., 2007; Medina C. et al., 2007; Bawarski W. E. et al., 2008). Объясняется это, скорее всего, тем обстоятельством, что в медицинских целях иногда использование объектов (носителей), превышающих 100 нм, оказывается предпочтительным, поскольку такие переносчики лекарственного начала не проникают через эндотелиальные клетки капилляров нор-

© Н. В. Пасечникова, Э. В. Мальцев, О. А. Мороз, 2009.