Современные тенденции лечения синдрома «сухого глаза»

Е.Б. Татарникова, О.И. Кривошеина

ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия

РЕЗЮМЕ

В течение уже нескольких лет одним из наиболее распространенных офтальмологических синдромов, сопровождающихся патологическими изменениями глазной поверхности и нарушением гомеостаза слезной пленки, является синдром «сухого глаза» (ССГ). Согласно общепризнанному мнению к ведущим патогенетическим факторам в развитии синдрома относят: нестабильность и гиперосмолярность слезной пленки, воспаление и повреждение поверхности глаза, а также нейросенсорные аномалии. Современное лечение ССГ включает применение комплекса немедикаментозных методов, слезозаместительных, противовоспалительных препаратов, а также (в некоторых случаях) хирургических способов лечения. Указанные методы терапии облегчают течение заболевания и улучшают качество жизни больных, однако имеют паллиативный характер: инстилляций должны выполняться длительно, а нередко и пожизненно. Необходимость поиска современных и эффективных способов лечения ССГ очевидна. В статье представлен обзор отечественной и зарубежной научной литературы, затрагивающей актуальные направления лечения ССГ, а также разрабатываемые методики, способствующие облегчению симптомов заболевания. Изученный материал необходим для понимания современных представлений о существующих фармакологических эффектах препаратов различных групп, используемых при лечении ССГ, и своевременного назначения терапии.

Ключевые слова: синдром «сухого глаза», слезозаместительная терапия, противовоспалительное лечение, хирургическое лечение, гиалуроновая кислота, консерванты.

Для цитирования: Татарникова Е.Б., Кривошеина О.И. Современные тенденции лечения синдрома «сухого глаза». Клиническая офтальмология. 2021;21(1):18–23. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-1-18-23.

Current treatment modalities for dry eye disease

E.B. Tatarnikova, O.I. Krivosheina

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

For many years, dry eye disease (DED) is a common ophthalmic condition associated with ocular surface damage and loss of homeostasis of the tear film. The key pathogenic factors of DED are tear film instability and tear hyperosmolarity, ocular surface inflammation and damage, and neurosensory alterations. Current treatment for DED consists of non-medical therapies, tear substitutes, anti-inflammatory agents, and surgical procedures. These treatments improve disease course and quality of life. However, these treatments are largely palliative as long-term (and even life-long) installation of eye drops is required. Modern and effective treatments for DED are needed. This paper reviews domestic and foreign published data on the important therapies for DED and novel tools to promote symptom relief. These data are required for the understanding of the pharmacological effects of various drug classes prescribed for DED and early treatment initiation.

Keywords: dry eye disease, tear replacement therapy, anti-inflammatory treatment, surgery, hyaluronic acid, preservatives.

For citation: Tatarnikova E.B., Krivosheina O.I. Current treatment modalities for dry eye disease. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2021;21(1):18–23. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-1-18-23.

СЛЕЗОЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ СИНДРОМА «СУХОГО ГЛАЗА»

ИСКУССТВЕННЫЕ ЗАМЕНИТЕЛИ СЛЕЗЫ

Одним из основных направлений лечения синдрома «сухого глаза» (ССГ) на современном этапе является применение искусственных заменителей слезы, содержащих водную основу и повышающих вязкость смазочных веществ на основе природных или синтетических полимеров. Данные компоненты, воздействуя на водный и муциновый слои прероговичной слезной пленки (СП), смешиваются с остатками нативной слезы и образуют собственную прероговичную СП [1]. Благодаря этому достигается гомеостатическое равновесие между постоянным испарением слезной жидкости и ее выработкой.

Искусственные заменители слезы в зависимости от степени вязкости подразделяются на средства низкой, средней, высокой вязкости и гели. К препаратам данной фармакологической группы предъявляются следующие требования [2]: стерильность; соответствие физиологическому значению pH естественной слезы (уровень pH=7,2–7,4); изотоничность; соответствующая осмолярность (181–354 мОсмоль/л); оптимальная вязкость, превышающая вязкость слезной жидкости, — 15–30 сПз или 5–15 мПа·с; бесцветность и прозрачность (без отрицательного влияния на оптические свойства глаза); отсутствие механических включений и риска загрязнения микрофлорой; отсутствие эффекта привыкания; хорошая переносимость и отсутствие токсичности; возможность применения при ношении контактных линз.

Фармацевтический рынок на сегодняшний день предлагает широкий ассортимент полимерных слезозаменителей (лубрикантов), содержащих полусинтетические (кармеллоза и гидроксипропилметилцеллюлоза) и синтетические полимеры (полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, повидон, карбомер). В ряде препаратов используются природные полисахариды (натриевая соль гиалуроновой кислоты, гидроксипропилгуар, декстран, трегалоза, TS-полисахарид), обладающие максимальными восполняющими свойствами при патологии водного и муцинового слоев СП и стимулирующие регенерацию эпителия глазной поверхности [2, 3]. Помимо полимерной основы препараты искусственной слезы могут содержать электролиты, буферные растворы, регуляторы вязкости, а также консерванты, препятствующие росту микроорганизмов при вскрытии флакона [2].

Одним из традиционных компонентов искусственных слезозаменителей является гиалуроновая кислота (ГК), получившая широкое распространение благодаря образованию эффективной связи с водой, устойчивости к высыханию и отличной биосовместимости. ГК впервые была выделена из стекловидного тела глазного яблока в 1934 г. немецким биохимиком К. Meyer и его американским ассистентом J. Palmer, а позже была обнаружена также в слезной железе, эпителии роговицы, конъюнктиве и слезной жидкости [4]. Необходимо отметить, что офтальмологические препараты, изготовленные на основе ГК, полностью биосовместимы и при инстилляции в конъюнктивальную полость не вызывают чувства инородного тела [4, 5]. ГК является природным полимером и относится к группе полисахаридов, которые также называют полисахаридами соединительной ткани, мукополисахаридами или гликозаминогликанами [4, 6]. Данная группа веществ влияет на распределение воды в соединительной ткани, в т. ч. и в строме роговицы [7]. Так, например, ГК обладает выраженной способностью удерживать воду за счет большого количества гидроксильных групп, образующих водородные связи [7, 8]. Согласно исследованиям данная кислота способна удерживать количество воды, в 1000 раз превышающее ее собственную массу [7]. При повышении градиента давления и температуры окружающей среды ГК снижает вязко-эластические свойства раствора [7, 8]. Помимо этого, ГК обладает противовоспалительными свойствами [4] и способна стимулировать миграцию эпителиоцитов, способствуя заживлению эрозий роговицы, устранению неровностей глазной поверхности и стабилизируя состояние СП [8]. I.C. You et al. отмечают, что наибольший терапевтический эффект наблюдается на фоне применения 0,3% раствора ГК: более высокая концентрация препарата благотворно влияет на процесс заживления эрозий роговицы, увеличивает плотность бокаловидных клеток конъюнктивы, снижает апоптоз эпителиоцитов роговой оболочки [9].

Другими компонентами искусственных заменителей слезы, применяемыми при лечении ССГ, являются карбоксиметилцеллюлоза и гидроксипропилцеллюлоза. Эти полисахариды увеличивают вязкость слезной жидкости, способствуют восстановлению эпителиальных клеток роговицы и применяются, как правило, в сочетании с ГК. Растворимая гидроксипропилцеллюлоза используется в препарате Lacrisert (Bausch&Lomb, США), который помещается в нижний конъюнктивальный свод и, растворяясь в течение 12 ч, утолщает СП. Препарат рекомендуется к применению у пациентов с умеренной и тяжелой степенью ССГ, однако

противопоказан при высокой чувствительности к гидроксипропилцеллюлозе [6].

Гидроксипропилгуар — водорастворимый природный полисахарид, являющийся производным гуаровой камеди, наиболее эффективный и часто используемый компонент слезозаменителей, восполняющий муциновый слой СП. В составе капель с гидроксипропилгуаром обязательными составляющими являются борная кислота, при взаимодействии с которой образуется структурированный гелеобразный раствор, и сорбитол, препятствующий преждевременной связи гидроксипропилгуара с борат-ионами. Попадая на глазную поверхность, борная кислота взаимодействует с двухвалентными ионами кальция, магния и цинка слезной жидкости, благодаря чему связь с гидроксипропилгуаром становится более прочной. Образующаяся на поверхности роговицы тонкая высокомолекулярная пленка эффективно увлажняет глазную поверхность, повышает время разрыва СП, минимизирует испарение слезы за счет снижения ее осмолярности и препятствует тем самым высыханию роговицы [6, 10].

Большое число научных исследований последних лет посвящено изучению влияния природного дисахарида трегалозы на организм человека, обладающей способностью вызывать аутофагию клеток [11, 12]. Согласно экспериментальным исследованиям *in vitro* и *in vivo* трегалоза защищает клетки роговицы от высыхания, препятствует апоптозу эпителиоцитов роговицы и конъюнктивы и их ультрафиолет (УФ) -индуцированному окислительному повреждению [6, 13]. Установлено, что под воздействием этого дисахарида существенно снижается содержание конъюнктивальных провоспалительных цитокинов и восстанавливается осмотический баланс слезы у лабораторных мышей [6, 14]. При лечении поврежденной роговицы трегалозой отмечается быстрое купирование воспаления, подавляются формирование рубца и неоваскуляризация роговой оболочки. Отсутствие токсичных свойств у данного дисахарида позволяет применять его у человека в течение длительного времени [13]. Наибольший терапевтический эффект трегалозы наблюдается при совместном применении с ГК. Добавление трегалозы способствует улучшению переносимости и эффективности проводимого лечения с точки зрения облегчения симптомов (по данным опросника OSDI (Ocular Surface Disease Index — индекс поражения поверхности глаза)), по сравнению с инстилляциями фармакологического препарата, содержащего в своем составе только гиалуронат, что, по мнению исследователей, демонстрирует биопротекторное действие трегалозы [15].

Согласно клиническим исследованиям благотворное влияние на течение ССГ оказывает применение осмопротекторов. Установлено, что L-карнитин и эритрит подавляют активацию c-Jun-N-концевых киназ и митоген-активированных протеинкиназ, тем самым снижая гиперосмолярность слезной жидкости [16, 17]. L-карнитин, эритрит и бетаин оказывают значительное супрессивное действие на синтез и секрецию провоспалительных цитокинов и хемокинов, уменьшают апоптоз эпителиальных клеток. Кверцетин, эпигаллокахетин, N-пропилгаллат и галловая кислота препятствуют повреждению клеток активными формами кислорода, воздействуя на такой механизм развития ССГ, как окислительный стресс [6, 17].

Для профилактики роста микроорганизмов после вскрытия флакона с каплями многие производители включают в состав мультидозных форм слезозаменителей кон-

серванты, известные своей токсичностью и неблагоприятным влиянием на глазную поверхность. В связи с этим отдельные фармацевтические фирмы разработали формы флаконов, препятствующие проникновению микроорганизмов внутрь флакона, исключив контаминацию раствора без применения консерванта. В настоящее время такими флаконами являются известный в России флакон системы COMOD (URSAFARM, Германия), а также Container-OSD (TRB Chemedica, Швейцария) и ABAK Bottle (Thea Pharmaceuticals, Франция). Помимо риска инфицирования и развития осложнений, связанных с применением консервантов, многоразовые флаконы с глазными каплями имеют и ряд других недостатков: их материал способен поглощать консерванты и действующие вещества (полиэтилен абсорбирует бензалкония хлорид), а красители, входящие в состав стенок флакона, могут проникать в лекарственный раствор. Для устранения этих побочных явлений отдельные производители наладили выпуск одноразовых тубик-капельниц, содержащих дозу слезозаменителя для однократной инстилляций в оба глаза («single-dose» или «unit-dose») [18].

Бензалкония хлорид является наиболее часто используемым консервантом, входящим в состав большинства глазных капель, при этом данное вещество индуцирует апоптоз эпителиоцитов роговицы и конъюнктивы, оказывает токсическое действие на нервные окончания роговой оболочки и замедляет регенерацию повреждений роговицы. В эксперименте *in vitro* показано, что раствор бензалкония хлорида, превышающий концентрацию 0,005%, значительно нарушает липидный слой СП [19, 20]. Новые варианты консервантов оказывают менее губительное воздействие на глазную поверхность. Так, например, поликватерниум не оказывает детергентного действия и не разрушает липидный слой СП, благодаря чему нежелательные эффекты в отношении глазной поверхности сведены к минимуму [21]. Существует также группа окислительных консервантов, распадающихся при контакте со слезой. К ним относят перборат натрия — после инстилляций в конъюнктивальную полость консервант преобразуется в воду и кислород; а также стабилизированный оксихлороксокомплекс — консервант, состоящий из хлорита, хлората натрия и диоксида хлора и распадающийся под действием света [21]. Однако необходимо отметить, что даже так называемые «исчезающие консерванты» могут оказывать некоторое негативное воздействие на глазную поверхность, поэтому предпочтительной формой слезозаменителей остаются бесконсервантные монодозные препараты [22].

Отдельную роль в составе слезозаменителей играет наличие электролитов. При ССГ их концентрация в слезной жидкости увеличивается вследствие испарения и/или недостаточной выработки слезы. Установлено, что относительно высокий уровень калия в слезной жидкости способствует защите эпителия роговицы от УФ-воздействия и поддержанию нормальной толщины роговицы. Кроме того, целостность и светорассеивающие свойства роговичного эпителия в значительной степени зависят от колебаний концентраций в слезе калия, кальция, магния, бикарбоната и хлорида натрия [6].

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАМЕНИТЕЛИ СЛЕЗЫ

Производство и применение биологических заменителей слезы для лечения ССГ в настоящее время ограничено требованиями законодательства разных стран к пре-

паратам крови, обязательным серологическим исследованием на наличие вируса иммунодефицита человека, гепатитов и других инфекций, а также коротким сроком хранения препаратов данной группы с соблюдением особого температурного режима. Однако, несмотря на указанные сложности, биологические заменители слезы имеют и ряд существенных преимуществ при лечении ССГ. Так, например, аутологичная сыворотка имеет pH, сходный с таковым слезной жидкости, а также содержит витамины и биологически активные вещества (эпителиальный фактор роста, фактор роста нервов и т. д.). Кроме того, сыворотка ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов, повышает количество бокаловидных клеток в конъюнктиве и стимулирует выработку муцина [23, 24]. Для применения в клинической практике на сегодняшний день разработано также много препаратов на основе тромбоцитов: обогащенная тромбоцитами плазма; плазма, обогащенная факторами роста; лизат тромбоцитов. Согласно результатам исследования J.L. Alio et al. инстилляций плазмы, обогащенной тромбоцитами, 4–6 р/сут больным ССГ способствуют уменьшению симптомов заболевания на 89% уже через 1 мес. после начала лечения [25].

Применение криоконсервированной амниотической мембраны при лечении ССГ купирует воспалительную реакцию за счет индукции апоптоза нейтрофилов и моноцитов, уменьшения инфильтрации нейтрофилами и макрофагами. Кроме того, доказана способность амниотической мембраны стимулировать регенерацию роговичных нервов благодаря присутствию фактора роста нервов [26].

ПРЕПАРАТЫ, СТИМУЛИРУЮЩИЕ СЕКРЕЦИЮ СЛЕЗЫ

Еще одной группой препаратов для слезозаместительной терапии являются *секретогоги* — стимуляторы слезотечения, которые доступны или находятся в стадии разработки в других странах. Существуют стимуляторы водного, муцинового и/или липидного слоев СП. Препарат Diquafosol tetrasodium (Diquas, Santen, Япония) одобрен к применению в качестве 3% офтальмологического раствора в Японии и Южной Корее. Данный препарат стимулирует водный компонент СП и секрецию муцина из эпителиальных и бокаловидных клеток конъюнктивы [27]. По данным Y.S. Byun, инстилляций Diquafosol tetrasodium способствуют эффективному заживлению эпителиальных дефектов роговицы [28]. Препарат Rebamipide (Mucosta; Otsuka pharmaceutical, Япония) в настоящее время одобрен в Японии для лечения ССГ как стимулятор муциноподобных гликопротеинов в роговичном эпителии, повышающий уровень экспрессии мукопротеинов MUC1, MUC4 и MUC16 [29, 30].

Альтернативным методом стимуляции слезопродукции при лечении ССГ является назальная нейростимуляция, основанная на усилении выработки слезной жидкости после химического или механического раздражения слизистой оболочки носовой полости с помощью специального устройства [31]. Интраназальный стимулятор TrueTear (Allergan, США) состоит из ручного блока-стимулятора с одноразовым гидрогелевым наконечником и наружного зарядного устройства. Согласно результатам клинических исследований применение интраназального стимулятора способствует значительному уменьшению симптомов сухости и раздражения глазной поверхности у больных ССГ (по данным опросника OSDI), а также улучшению показателей теста Ширмера и увеличению объема выработки слезы [32].

Противовоспалительная терапия синдрома «сухого глаза»

Консервативное лечение ССГ, особенно средней и тяжелой степени, на сегодняшний день невозможно без местной противовоспалительной терапии с назначением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), кортикостероидов, антиметаболитов. Однако применение препаратов данных фармакологических групп требует тщательного контроля за состоянием глазной поверхности больных ССГ в связи с риском развития осложнений (присоединение вторичной инфекции, изъязвление поверхности роговицы, транзиторное повышение офтальмотонуса, прогрессирование катаракты) [32].

В настоящее время для достижения противовоспалительного эффекта при лечении ССГ достаточно широко применяются инстилляциии 0,05% раствора циклоспорина (Рестасис, Allergan, США) из группы антиметаболитов [33]. Механизм действия препарата связан с ингибированием серин/треонин фосфатазы (кальциневрин) и последующим снижением экспрессии генов, участвующих в активации Т-клеток. Следствием этого является подавление антиген-зависимой секреции активированными Т-лимфоцитами провоспалительных лимфокинов [34]. Согласно клиническим исследованиям инстилляциии 0,05% раствора циклоспорина при лечении ССГ способствуют увеличению объема секретируемой слезы, повышению плотности бокаловидных клеток конъюнктивы, а также улучшают субъективные ощущения у больных, уменьшая при этом риск повреждения эпителия роговицы [35, 36].

Одно из базовых средств противовоспалительной терапии ССГ — 0,1% раствор дексаметазона фосфата, который блокирует факторы транскрипции: ядерный фактор κB и активатор белка, ингибируя тем самым транскрипцию интерлейкина-2. Помимо этого, под действием дексаметазона фосфата уменьшается число Т- и В-лимфоцитов, снижается выработка иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента. Однако длительное применение данного препарата сопряжено с риском развития большого числа побочных эффектов. Под руководством профессора В.В. Бржеского для лечения ССГ разработан лекарственный препарат, содержащий 0,01% раствор дексаметазона фосфата, 6% раствор поливинилпирролидона и 1,5–5,5% раствор декстрозы, показавший высокую клиническую эффективность в комплексной терапии ССГ [34, 37].

Механизм действия НПВС связан с ингибированием циклооксигеназы в каскаде окисления арахидоновой кислоты, благодаря чему снижается синтез простагландинов, ответственных за развитие воспалительной реакции. Однако простагландины необходимы для синтеза белка и ДНК в эпидермальных клетках. Кроме того, НПВС, особенно при длительном местном применении, вызывают дистрофические изменения со стороны эпителия конъюнктивы и роговицы с развитием поверхностного точечного кератита. В связи с этим вопрос о целесообразности и эффективности применения препаратов данной фармакологической группы при лечении ССГ остается открытым [34, 38].

Для лечения дисфункции мейбомиевых желез как одной из основных причин ССГ многие исследователи рекомендуют системное и местное применение антибактериальных препаратов. Так, например, антибиотики тетрациклинового ряда (доксидиклин) ингибируют продукцию бактериальных липаз, улучшая тем самым

липидный профиль мейбомиевых масел. Местное применение азитромицина оказывает и антибактериальное, и противовоспалительное действие [39, 40].

Одним из новых препаратов с противовоспалительным действием для лечения ССГ является 5% раствор Lifitegrast (Xiidra, Novartis, Швейцария), представляющий собой функционально-ассоциированный антагонист антигена лимфоцитов-1 (Lymphocyte function-associated antigen-1, LFA-1). Препарат блокирует взаимодействие белков клеточной поверхности LFA-1 с молекулами межклеточной адгезии-1, а также ингибирует миграцию Т-клеток и высвобождение провоспалительных цитокинов при ССГ [41, 42].

В настоящее время при разработке препаратов для лечения ССГ с целью улучшения доступности лекарств используются нанотехнологии. Препаратами, изготовленными на основе данных технологий, являются KPI-121 (Kala Pharmaceuticals, США) — наночастичный препарат кортикостероида, а также лотепреднол этабонат и OTH-101 (Seciera, Sun Pharma, Индия) — наномицеллярные препараты циклоспорина и RGN-259 (ReGenTree, США) — синтетическая копия природного белка тимозина $\beta 4$, который, как предполагается, способствует миграции эпителиоцитов роговицы и уменьшает выраженность воспаления [42].

Хирургические методы лечения синдрома «сухого глаза»

Хирургическое лечение ССГ проводится при тяжелых формах течения заболевания, когда фармакотерапия не позволяет достичь ожидаемого эффекта, что отрицательно сказывается на качестве жизни больного. Необходимо отметить, что оперативные вмешательства при ССГ сопряжены с риском повреждения роговицы и конъюнктивы и присоединения вторичной инфекции в послеоперационном периоде.

Одним из щадящих методов хирургического лечения заболевания является закрытие просвета слезных точек с помощью obturаторов для уменьшения оттока слезной жидкости и удержания ее на глазной поверхности. Obturаторы, состоящие из ателоколлагена — коллагена, предварительно обработанного протеазами, после установки в слезные точки превращаются в гель, который постепенно, в течение 1–16 нед. растворяется. Нерастворимые obturаторы слезных точек изготавливаются из силикона и имеют различный дизайн. Для временной окклюзии слезных точек используется также цианакрилатный клей. Кроме того, возможно проведение диатермокоагуляции нижней слезной точки. Основными осложнениями данных операций являются спонтанное выталкивание obturатора из слезной точки и присоединение вторичной инфекции [43, 44].

Ранее, в особо тяжелых случаях ССГ с изменениями роговицы ксеротического характера, выполняли такие операции, как пересадка протока околоушной слюнной железы, трансплантация подчелюстной слюнной железы. В настоящее время указанные хирургические вмешательства выполняются довольно редко [45, 46]. К операциям, ограничивающим испаряемость слезной жидкости, относятся канторифия (ушивание век с медиального или латерального угла глазной щели) и тарзорифия (полное или частичное сшивание краев век). Также в настоящее время весьма успешно при хирургии ССГ используется биологическое покрытие роговицы с целью снижения патологического воздействия внешних факторов на глазную поверхность.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА «СУХОГО ГЛАЗА»

Соблюдение рекомендаций для исключения или минимизации воздействия внешних факторов риска, способствующих развитию и прогрессированию ССГ, позволяет существенно облегчить и/или улучшить состояние больного. Общеизвестно, что глазная поверхность наиболее подвержена воздействию ветра, низкой относительной влажности, пониженной или повышенной температуры, УФ-излучения, загрязняющих веществ, табачного дыма и др. [47–49]. На начальном этапе лечения больным ССГ рекомендуется использование увлажнителей воздуха или специальных очков для увлажнения воздуха рядом с глазом. Пользователям компьютеров и других гаджетов рекомендуется делать перерывы при зрительной работе и размещать монитор устройства ниже уровня глаз, благодаря чему уменьшается площадь открытой глазной поверхности [8].

В последние годы разработано большое количество пищевых добавок, содержащих омега-3 и омега-6 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Согласно научным исследованиям биодобавки с омега-3 ПНЖК способствуют повышению стабильности СП за счет модифицирования внутриклеточных липидов в слезных железах. Комбинация омега-3 и омега-6 ПНЖК также оказывает положительное влияние на качество и количество внутриклеточных липидов в мейбомиевых железах. При этом эффективность приема пероральных добавок существенно повышается, если основным компонентом добавки является омега-3 ПНЖК в отдельности или с меньшей долей омега-6 ПНЖК [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день существует большое число консервативных и хирургических методов лечения ССГ, применение которых позволяет облегчить течение заболевания и улучшить качество жизни больных. Выбор того или иного варианта лечения должен носить исключительно персонализированный характер, с обязательным учетом возраста больного и его рода деятельности, факторов риска и степени тяжести ССГ, наличия сопутствующих офтальмологических и системных заболеваний. При этом проводимое лечение не всегда обеспечивает достижение желаемого терапевтического эффекта с облегчением состояния больного. Поэтому поиск и разработка новых лечебно-профилактических мероприятий при лечении ССГ являются на сегодняшний день одной из актуальных проблем современной офтальмологии.

Литература/References

- Егоров Е.А. Особенности терапии синдрома «сухого глаза». РМЖ. Клиническая офтальмология. 2018;3:146–149. [Egorov E.A. Features of dry eye syndrome treatment. RMJ. Clinical ophthalmology. 2018;3:146–149 (in Russ.).]
- Оконенко Т.И., Антропова Г.А., Лещенко И.А. Оценка ассортимента препаратов «искусственной слезы» с позиций безопасности применения. Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. 2017;8(106):88–95. [Okonenko T.I., Antropova G.A., Leshenko I.A. Evaluation of the range of «artificial tears» products from the point of view of safety of application. Bjuileten' Novgorod state university them. Yaroslav The Wise. 2017;8(106):88–95 (in Russ.).]
- Бржеский В.В., Калинина И.В., Попов В.Ю. Новые возможности медикаментозной терапии больных с роговично-конъюнктивальным ксерозом. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2016;1:39–46. [Brzhesky V.V., Kalinina I.V., Popov V. Yu. New opportunities for drug therapy of patients with corneal-conjunctival xerosis. RMJ. Clinical ophthalmology. 2016;1:39–46 (in Russ.).]
- Fallacara A., Baldini E., Manfredini S., Vertuani S. Hyaluronic Acid in the Third Millennium. Polymers (Basel). 2018;25;10 (7): E701. DOI: 10.3390/polym10070701.

- Fallacara A., Vertuani S., Panozzo G. et al. Novel Artificial Tears Containing Cross-Linked Hyaluronic Acid: An In Vitro Re-Epithelialization Study. Molecules. 2017;22: 2104. DOI: 10.3390/molecules22122104.
- Knopf-Marques H., Pravda M., Wolfova L. et al. Hyaluronic Acid and Its Derivatives in Coating and Delivery Systems: Applications in Tissue Engineering, Regenerative Medicine and Immunomodulation. Adv Healthc Mater. 2016;5(22):2841–2855. DOI: 10.1002/adhm.201600316.
- Егоров Е.А. Гиалуруновая кислота: применение в офтальмологии и терапии синдрома «сухого глаза». РМЖ. Клиническая офтальмология. 2013;2:71–74. [Egorov E.A. Hyaluronic acid: application in ophthalmology and therapy of dry eye syndrome. RMJ. Clinical ophthalmology. 2013;2:71–74 (in Russ.).]
- Jones L., Downie L.E., Korb D. et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. Ocul Surf. 2017;15(3):575–628. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.006.
- You IC., Li Y., Jin R. et al. Comparison of 0.1%, 0.18%, and 0.3% Hyaluronic Acid Eye Drops in the Treatment of Experimental Dry Eye. J Ocul Pharmacol Ther. 2018;34(8):557–564. DOI: 10.1089/jop.2018.0032.
- Ng A., Keech A., Jones L. Tear osmolarity changes after use of hydroxypropyl-guar-based lubricating eye drops. Clin Ophthalmol. 2018;10(12):695–700. DOI: 10.2147/OPTH.S150587.
- Sergin I., Evans T.D., Zhang X. Exploiting macrophage autophagy-lysosomal biogenesis as a therapy for atherosclerosis. Nat Commun. 2017;7(8):15750. DOI: 10.1038/ncomms15750.
- Byun S., Lee E., Lee K.W. Therapeutic Implications of Autophagy Inducers in Immunological Disorders, Infection, and Cancer. Int J Mol Sci. 2017;12;18 (9): E1959. DOI: 10.3390/ijms18091959.
- Cejka C., Kubinova S., Cejkova J. Trehalose in ophthalmology. Histol Histopathol. 2019;34(6):611–618. DOI: 10.14670/HH-18-082.
- Caretti L., La Gloria Valerio A., Piermarocchi R. et al. Efficacy of carbomer sodium hyaluronate trehalose vs hyaluronic acid to improve tear film instability and ocular surface discomfort after cataract surgery. Clin Ophthalmol. 2019;9(13):1157–1163. DOI: 10.2147/OPTH.S208256.
- Fariselli C., Giannaccare G., Fresina M., Versura P. Trehalose/hyaluronate eyedrop effects on ocular surface inflammatory markers and mucin expression in dry eye patients. Clin Ophthalmol. 2018;20(12):1293–1300. DOI: 10.2147/OPTH.S174290.
- Hua X., Su Z., Deng R. et al. Effects of L-carnitine, erythritol and betaine on pro-inflammatory markers in primary human corneal epithelial cells exposed to hyperosmotic stress. Curr Eye Res. 2015;40(7):657–667. DOI: 10.3109/02713683.2014.957776.
- Chen W., Zhang X., Li J. et al. Efficacy of osmoprotectants on prevention and treatment of murine dry eye. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;19;54 (9):6287–6297. DOI: 10.1167/iops.13-12081.
- Петров С.Ю. Эволюция флакона для глазных капель: от ундин к юнит-дозам. Лига выдающихся джентльменов и блестящих дам. 2017;2:50–55. [Petrov S.Yu. Evolution of the eye drop bottle: from undines to unit doses. League of distinguished gentlemen and brilliant ladies. 2017;2:50–55 (in Russ.).]
- Gomes J.A.P., Azar D.T., Baudouin C. et al. TFOS DEWSII iatrogenic report. Ocul Surf. 2017;15(3):511–538. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.004.
- Егоров Е.А., Романова Т.Б. Влияние состава слезозаменителей на эффективность и переносимость терапии при синдроме «сухого глаза». РМЖ. Клиническая офтальмология. 2016;16(3):151–154. [Egorov E.A., Romanova T.B. The effect of the composition of tear substitutes on the effectiveness and tolerability of therapy for dry eye syndrome. RMJ. Clinical ophthalmology. 2016;16(3):151–154 (in Russ.).]
- Walsh K., Jones L. The use of preservatives in dry eye drops. Clin Ophthalmol. 2019;13:1409–1425. DOI:10.2147/OPTH.S211611.
- Schrage N., Frentz M., Spoeler F. The Ex Vivo Eye Irritation Test (EVEIT) in evaluation of artificial tears: Purite-preserved versus unpreserved eye drops. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2012;250(9):1333–1340. DOI: 10.1007/s00417-012-1999-3.
- Wang L., Cao K., Wei Z. et al. Autologous serum eye drops versus artificial tear drops for dry eye disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ophthalmic Res. 2020;63(5):443–451. DOI: 10.1159/000505630.
- López-García J.S., García-Lozano I., Rivas L. et al. Effects of Autologous Serum Eye Drops on Conjunctival Expression of MUC5AC in Patients With Ocular Surface Disorders. Cornea. 2016;35(3):336–341. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000726.
- Alio J.L., Rodriguez A.E., Ferreira-Oliveira R. et al. Treatment of Dry Eye Disease with Autologous Platelet-Rich Plasma: A Prospective, Interventional, Non-Randomized Study. 2017;6(2):285–293. DOI: 10.1007/s40123-017-0100-z.
- McDonald M.B., Sheha H., Tighe S. et al. Treatment outcomes in the Dry Eye Amniotic Membrane (DREAM) study. Clin Ophthalmol. 2018;9(12):677–681. DOI: 10.2147/OPTH.S162203.
- Shigeyasu C., Hirano S., Akune Y., Yamada M. Diquafosol Tetrasodium Increases the Concentration of Mucin-like Substances in Tears of Healthy Human Subjects. Curr Eye Res. 2015;40(9):878–883. DOI: 10.3109/02713683.2014.967871.
- Byun Y.S., Yoo Y.S., Kwon J.Y. et al. Diquafosol promotes corneal epithelial healing via intracellular calcium-mediated ERK activation. Exp Eye Res. 2016;143:89–97. DOI: 10.1016/j.exer.2015.10.013.
- Mimura M., Ueki M., Oku H. et al. Effect of rebamipide ophthalmic suspension on the success of lacrimal stent intubation. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2016;254(2):385–389. DOI: 10.1007/s00417-015-3190-0.
- Schröder A., Abrar D.B., Hampel U. et al. In vitro effects of sex hormones in human meibomian gland epithelial cells. Exp Eye Res. 2016;151:190–202. DOI: 10.1016/j.exer.2016.08.009.

31. Farhangi M., Cheng A.M., Baksh B. et al. Effect of non-invasive intranasal neurostimulation on tear volume, dryness and ocular pain. *Br J Ophthalmol*. 2019 Dec 12. pii: bjophthalmol-2019-315065. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-315065.
32. Kossler A.L., Brinton M., Patel Z.M. et al. Chronic Electrical Stimulation for Tear Secretion: Lacrimal vs. anterior ethmoid nerve. *Ocul Surf*. 2019;17(4):822–827. DOI: 10.1016/j.jtos.2019.08.012.
33. Gehlsen U., Braun T., Notara M. et al. A semifluorinated alkane (F4H5) as novel carrier for cyclosporine A: a promising therapeutic and prophylactic option for topical treatment of dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(4):767–775. DOI: 10.1007/s00417-016-3572-y.
34. Рикс И.А. Применение циклоsporина при синдроме «сухого глаза». Офтальмологические ведомости. 2019;12(3):75–82. [Riks I.A. Cyclosporine use in «dry eye» syndrome. *Oftal'mologicheskiye vedomosti*. 2019;12(3):75–82 (in Russ.).]
35. De Paiva C.S., Pflugfelder S.C., Ng S.M., Akpek E.K. Topical cyclosporine A therapy for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;13(9): CD010051. DOI: 10.1002/14651858.CD010051.pub2.
36. Kim H.S., Kim T.I., Kim J.H. et al. Evaluation of Clinical Efficacy and Safety of a Novel Cyclosporin A Nanoemulsion in the Treatment of Dry Eye Syndrome. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2017;33(7):530–538. DOI: 10.1089/jop.2016.0164.
37. Бржеский В.В., Попов В.Ю., Калинина И.В. и др. Эффективность 0,01% раствора дексаметазона в комплексной терапии больных с синдромом «сухого глаза». Офтальмологические ведомости. 2016;9(3):32–44. [Brzheskiy V.V., Popov V. Yu., Kalinina I.V. et al. Efficacy of 0.01% Dexamethasone solution in comprehensive therapy Of Dry eye Disease. *Oftal'mologicheskiye vedomosti*. 2019;12(3):75–82 (in Russ.).]
38. Moon I., Kang H.G., Yeo A. et al. Comparison of ocular surface mucin expression after topical ophthalmic drug administration in dry eye-induced mouse model. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2018;34(9):612–620. DOI: 10.1089/jop.2018.0005.
39. De Benedetti G., Vaiano A.S. Oral azithromycin and oral doxycycline for the treatment of Meibomian gland dysfunction: A 9-month comparative case series. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(4):464–471. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1244_17.
40. Tao T., Tao L. Systematic review and meta-analysis of treating meibomian gland dysfunction with azithromycin. *Eye (Lond)*. 2020;34(10):1797–1808. DOI: 10.1038/s41433-020-0876-2.
41. Pflugfelder S.C., Stern M., Zhang S., Shojaei A. LFA-1/ICAM-1 Interaction as a Therapeutic Target in Dry Eye Disease. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2017;33(1):5–12. DOI: 10.1089/jop.2016.0105.
42. Donnenfeld E.D., Perry H.D., Nattis A.S., Rosenberg E.D. Lifitegrast for the treatment of dry eye disease in adults. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(14):1517–1524. DOI: 10.1080/14656566.2017.1372748.
43. Hirai K., Takano Y., Uchio E., Kadosono K. Clinical Evaluation of the Therapeutic Effects of Atelocollagen Absorbable Punctal Plugs. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:133–138. DOI: 10.2147/OPTH.S28886.
44. Joganathan V., Mehta P., Murray A., Durrani O.M. Complications of Intracanalicular Plugs: A Case Series. *Orbit*. 2010;29(5):271–273. DOI: 10.3109/01676831003664376.
45. Honkanen R., Huang W., Huang L. et al. A New Rabbit Model of Chronic Dry Eye Disease Induced by Complete Surgical Dacryoadenectomy. *Curr Eye Res*. 2019;44(8):863–872. DOI: 10.1080/02713683.2019.1594933.
46. Su J.Z., Zheng B., Liu X.J. et al. Quality of Life and Patient Satisfaction After Submandibular Gland Transplantation in Patients With Severe Dry Eye Disease. *Ocul Surf*. 2019;17(3):470–475. DOI: 10.1016/j.jtos.2019.04.007.
47. Sherry A., Aridi M., Ghach W. Prevalence and Risk Factors of Symptomatic Dry Eye Disease in Lebanon. *Cont Lens Anterior Eye*. 2020;43(4):355–358. DOI: 10.1016/j.clae.2019.08.001.
48. Kobashi H., Kamiya K., Sambe T., Nakagawa R. Factors influencing subjective symptoms in dry eye disease. *Int J Ophthalmol*. 2018;18(11):1926–1931. DOI: 10.18240/ijo.2018.12.08.
49. Titiyal J.S., Falera R.C., Kaur M. et al. Prevalence and risk factors of dry eye disease in North India: Ocular surface disease index-based cross-sectional hospital study. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66(2):207–211. DOI: 10.4103/ijo.IJO_698_17.
50. Molina-Leyva I., Molina-Leyva A.O., Bueno-Cavanillas A. Эффективность применения пищевых добавок с омега-3 и омега-6 жирными кислотами при синдроме «сухого глаза»: систематический обзор клинических испытаний. Новое в офтальмологии. 2019;1:56–60. [Molina-Leyva I., Molina-Leyva A.O., Bueno-Cavanillas A. Efficacy of dietary supplements with omega-3 and omega-6 fatty acids in dry eye syndrome: a systematic review of clinical trials. *Novoye v oftal'mologii*. 2019;1:56–60 (in Russ.).]

Сведения об авторах:

Татарникова Елена Борисовна — заочный аспирант кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0003-3038-8117;
Кривошеина Ольга Ивановна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой офтальмологии, ORCID iD 0000-0001-7509-5858.

ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2.

Контактная информация: Татарникова Елена Борисовна, e-mail: elenka.morozova.92@inbox.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 01.06.2020.**

About the authors:

Elena B. Tatarnikova — distant postgraduate student of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0003-3038-8117;

Olga I. Krivosheina — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0001-7509-5858.

Siberian State Medical University. 2, Moskovskiy tract, Tomsk, 634050, Russian Federation.

Contact information: Elena B. Tatarnikova, e-mail: elenka.morozova.92@inbox.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 01.06.2020.**