

Синдром «сухого глаза»: современные аспекты этиологии и патогенеза

Е.Б. Татарникова, О.И. Кривошеина

ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия

РЕЗЮМЕ

В настоящее время рассмотрению причин возникновения, способов диагностики и лечения синдрома «сухого глаза» (ССГ) посвящено много исследований во всем мире. Существующая тенденция связана с увеличивающейся распространенностью, отсутствием единой концепции развития синдрома и недостаточной эффективности существующей терапии. ССГ проявляется чувством дискомфорта и сухости в глазах, затушевыванием зрения, плохой переносимостью ветра и дыма. Существенным недостатком консервативного лечения данной патологии является необходимость постоянных, а нередко и пожизненных инстилляций увлажняющих капель. Хирургическое лечение сопряжено с риском повреждения роговицы и конъюнктивы, а также присоединения инфекции в послеоперационном периоде. Необходимость поиска новых эффективных методов терапии ССГ очевидна, так же как и углубленное изучение его этиологии и патогенеза. В статье представлен обзор отечественной и зарубежной литературы, затрагивающий последние данные о распространенности ССГ среди различных групп населения, существующих факторах риска и условиях возникновения. Изученный материал также содержит сведения об основных патогенетических механизмах формирования данного синдрома. При наличии более полного представления о причинах и механизмах развития ССГ облегчается его диагностика, что способствует своевременному назначению лечения и профилактике.

Ключевые слова: синдром «сухого глаза», слезная пленка, гиперосмолярность, нейросенсорные механизмы, окислительный стресс. **Для цитирования:** Татарникова Е.Б., Кривошеина О.И. Синдром «сухого глаза»: современные аспекты этиологии и патогенеза. Клиническая офтальмология. 2020;20(3):128–132. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-128-132.

State-of-the-art etiology and pathogenesis of dry eye

E.B. Tatarnikova, O.I. Krivosheina

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Numerous studies on the causes, diagnosis, and treatment for dry eye are now underway worldwide. Current tendency is accounted for by growing prevalence, no common conception of the development, and inadequate efficiency of available treatment for dry eye. Dry eye manifests by ocular discomfort and dryness, blurred vision, and sensitivity to wind and smoke. A constant (and sometimes lifelong) need for ocular lubricants is an important limitation of pharmacotherapy for this disease. Surgery is associated with the risk of corneal and conjunctival damage and postoperative infections. Therefore, novel treatment approaches as well as in-depth study of dry eye etiology and pathogenesis are required. This article reviews domestic and foreign publications highlighting recent data on dry eye prevalence in various population groups, its risk factors, and background. Major pathogenic mechanisms of dry eye are also discussed. Detailed information on the causes and mechanisms of the development of dry eye contributes to the diagnosis and, as a result, early treatment and prevention.

Keywords: dry eye, tear film, hyperosmolarity, neurosensory mechanisms, oxidative stress.

For citation: Tatarnikova E.B., Krivosheina O.I. State-of-the-art etiology and pathogenesis of dry eye. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(3):128–132. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-128-132.

Причины возникновения синдрома «сухого глаза»

В настоящее время синдром «сухого глаза» (ССГ) рассматривается как многофакторное заболевание поверхности глаза, характеризующееся нарушением гомеостаза слезной пленки (СП) и сопровождающееся офтальмологической симптоматикой. Среди этиологических факторов наиболее важная роль, согласно общепризнанному мнению [1, 2], принадлежит нестабильности и гиперосмолярности СП, воспалению и повреждению поверхности глаза, а также нейросенсорным аномалиям.

Глазная поверхность включает в себя эпителий роговицы, лимба и конъюнктивы, а также веки и железы, рас-

полагающиеся в толще век, СП, слезопродуцирующие и слезоотводящие органы. Перечисленные структуры образуют единую систему, имеющую общие иннервацию, кровоснабжение, эндокринную и иммунную регуляцию [1]. СП является первым барьером на пути факторов внешнего воздействия, выполняющая защитную, оптическую и метаболическую функции [3]. Благодаря наличию бактерицидных свойств СП защищает глазную поверхность от инфекционных агентов и попадания мелких инородных тел. Формируя на поверхности роговицы идеальную сферическую форму, СП создает условия для оптимальной рефракции. Даже небольшое локальное высыхание глазной поверхности в пределах 0,3 мкм² и до 0,5 мкм в глубину сопровождается

нарушением зрительного восприятия [3]. Немаловажными функциями СП являются обеспечение нормальных метаболических процессов в роговице и постоянное увлажнение ее поверхности.

Толщина СП варьирует от 7 до 40 мкм у здоровых людей и состоит из липидного, водного и муцинового слоев. Поверхностный липидный слой толщиной 0,11 мкм создается секретом мейбомиевых желез, замедляет испарение слезы и способствует ее равномерному распределению. В состав этого слоя входят полярные и неполярные липиды и белки, которые удерживаются вместе благодаря ионным и водородным связям, а также силам Ван-дер-Ваальса. Водный слой СП имеет толщину около 7 мкм и образуется за счет секреции слезы основной слезной железой и дополнительными слезными железами Крауза и Вольфринга. Водный компонент содержит электролиты и около 60 различных белков, обеспечивающих различные функции слезы. Так, например, один из основных белков лизоцим (20–40% от общего содержания белка) способен разрушать клеточные стенки бактерий. Лактоферрин обладает антибактериальными и антиоксидантными функциями, а эпидермальный фактор роста способствует заживлению дефектов роговицы. Кроме того, в водном слое СП содержится альбумин, трансферрин, иммуноглобулины (Ig) классов А, М и G. Внутренний гидрофильный муциновый слой СП (средняя толщина 0,02–0,05 мкм), формирующийся бокаловидными и эпителиальными клетками конъюнктивы, связывается с глазной поверхностью благодаря рыхлому прикреплению к гликокаликсу переднего эпителия роговицы. Гликокаликс эпителиоцитов роговой оболочки содержит трансмембранные муцины, препятствующие проникновению патогенных микроорганизмов в ткань роговицы и обеспечивающие гладкость глазной поверхности, позволяя эпителию век скользить по эпителию роговицы с минимальным трением во время моргания и других движений глаз [4]. Трансмембранные муцины взаимодействуют с растворимыми, гелеобразующими муцинами, которые свободно перемещаются в СП, функционируя как очищающие белки. Необходимо отметить, что все компоненты СП находятся в гомеостазе за счет постоянного испарения и последующей их выработки. Нарушение данного равновесия приводит к развитию ССГ.

На основании данных, представленных исследовательской группой DryEyeWorkshop в 2017 г. о распространенности ССГ от 5% до 75%, этот синдром относят к актуальной проблеме в здравоохранении во всем мире [1, 5–7]. Так, например, в последнее 10-летие наблюдается рост заболеваемости ССГ у пожилых людей [1, 5, 8–10], в связи с чем возраст старше 40 лет является одним из факторов риска возникновения синдрома. У женщин субъективные и объективные признаки ССГ обнаруживаются в 1,7 раза чаще, чем мужчин [11], что обусловлено возрастным дефицитом андрогенов [1, 12, 13]. Однако симптомы ССГ выявляются и у лиц молодого возраста: у 25% студентов и 30–65% офисных работников [5, 7, 14].

Неуклонный рост распространенности ССГ отмечается практически во всех регионах земного шара: в странах Юго-Восточной Азии этот показатель составляет 20,0–52,4%, в США и Испании — около 18,4%, во Франции — 39,2%, в Сингапуре — 12,3% [8]. Такая вариабельность показателей распространенности ССГ обусловлена отсутствием официальной статистической отчетности по всем странам [1], использованием различных диагностических

критериев при установлении патологии, а также зачастую отсутствием корреляции между предъявляемыми жалобами и объективными симптомами [15, 16].

Необходимо отметить, что увеличение количества пациентов, страдающих ССГ, в значительной степени связано с широким использованием достижений прогресса: компьютеров, смартфонов, кондиционеров и др. [17, 18]. Не менее важной причиной возникновения синдрома является наличие аутоиммунных и аллергических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Стивенса — Джонсона, поллиноз и др. [19, 20]. В научной литературе описаны клинические проявления ССГ при патологии щитовидной железы, нарушениях обмена веществ, инфекционных заболеваниях [21, 22].

Особое значение для развития синдрома имеют различные заболевания органа зрения. ССГ встречается у пациентов с хроническими конъюнктивитами различной этиологии, рубцами роговицы и конъюнктивы, лагофтальмом, эндокринной офтальмопатией, ожоговой болезнью глаз и др. [1, 23]. Проведение различных оперативных вмешательств на роговице (рефракционные операции, кератопластика), факэмульсификация катаракты, использование контактной коррекции также могут становиться искусственными причинами развития синдрома [1, 2, 9]. Немаловажную роль в возникновении ССГ играет прием некоторых лекарственных средств (антидепрессанты, анксиолитики, антигистаминные, противопаркинсонические препараты, оральные контрацептивы, диуретики, β -блокаторы и др.) и использование офтальмологических препаратов, содержащих в своем составе консерванты [24–26]. Так, ежедневные инстилляций гипотензивных капель у больных глаукомой существенно повышают риск развития ССГ вследствие неблагоприятного влияния на состояние глазной поверхности. В связи с этим разработки в области антиглаукомных препаратов направлены в том числе на уменьшение содержания в них консервантов, включение в состав увлажняющих компонентов, использование монодозных форм [27]. На российском рынке представлен, например, препарат бримонидина с минимальным содержанием бензалкония хлорида и поливиниловым спиртом в качестве дополнительного компонента, что позволяет значительно снизить цитотоксическое воздействие на глазную поверхность, обеспечить увлажнение и минимизировать риск нарушения состава СП.

К факторам риска ССГ многие исследователи относят инъекции косметических средств в области век, оформление ресниц и бровей с помощью перманентного макияжа, использование некачественной косметики [28]. Предпосылками развития синдрома являются вредные условия работы пациента, например наличие ультрафиолетового или электромагнитного излучения [29].

В исследованиях последних лет важную роль в появлении новых факторов риска ССГ играет ухудшающаяся во всем мире экологическая обстановка. Высокая концентрация оксида углерода CO и диоксида азота NO₂, содержащихся в выхлопных газах транспортных средств, способствует ускоренному испарению СП с сокращением времени ее разрыва и развитием воспаления глазной поверхности [30]. Выявлена прямая корреляционная связь между концентрацией накопленных в крови радикалов ртути и возникновением ССГ вследствие подавления функциональной активности слезных желез под влиянием данного металла [31].

В последние годы появились научные публикации об особых вариантах ССГ, протекающих в виде бессимптомных форм, с отсутствием жалоб у пациента, при наличии, однако, объективных признаков синдрома [15, 16]. Вместе с тем в ряде исследований большое внимание уделяется психосоматическому состоянию пациентов с ССГ: возникающие острые боли в области глазного яблока, наличие зрительного дискомфорта нередко мешают выполнению повседневной работы, а в тяжелых случаях сопровождаются появлением признаков тревоги, депрессии и стресса [32, 33].

Необходимо отметить, что, несмотря на кажущуюся полноту информации об этиологии ССГ на современном этапе, вероятнее всего, в дальнейшем число факторов риска и причин развития данной патологии будет неуклонно расти.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ СИНДРОМА «СУХОГО ГЛАЗА»

Основной патогенетический механизм ССГ, согласно общепризнанному мнению, связан с гиперосмолярностью слезы, возникающей вследствие уменьшения слезопродукции или чрезмерного испарения слезы. В норме СП, покрывающая глазную поверхность, находится в гомеостатическом равновесии между объемами секретируемой и испаряемой слезы. При развитии ССГ данное равновесие нарушается. У здоровых лиц показатель осмолярности слезного мениска составляет 302 ± 8 мосм/л, в то время как при ССГ легкой и средней степени тяжести — 315 ± 10 мосм/л, тяжелой степени — 336 ± 22 мосм/л [34]. При этом отмечаются более высокие значения осмолярности на самой глазной поверхности по сравнению со слезной жидкостью [35].

Гиперосмолярность слезы индуцирует аномальную дифференцировку и апоптоз эпителиальных клеток роговицы и конъюнктивы с последующей их усиленной десквамацией. Под воздействием гиперосмолярности слезной жидкости и при участии митоген-активируемой киназы и транскрипционного фактора эпителиоциты глазной поверхности начинают синтез и секрецию ряда провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1, -17, фактора некроза опухолей α и матриксных металлопротеиназ (matrix metalloproteinase — MMP) MMP-1, -3, -9, -13. MMP-9, взаимодействуя с Jun-N-концевой киназой, нарушает межклеточные соединения эпителиоцитов и, как следствие, целостность эпителиального барьера глазной поверхности. Провоспалительные цитокины, воздействуя на муцин гликокаликса бокаловидных клеток конъюнктивы, также повреждают эпителий. В совокупности это обуславливает появление нестабильности СП и в последующем ведет к увеличению гиперосмолярности слезы. Компенсаторно возникает реакция в виде увеличения частоты мигания и повышения слезопродукции, направленная на снижение осмолярности слезы и стабилизацию СП [34, 36].

В 2018 г. D.G. Rigo провел эксперимент, показавший роль калиевых аденозинтрифосфат-зависимых каналов (K_{ATP} -каналы) в возникновении гиперосмолярности слезы. При повышении внеклеточной осмолярности в бокаловидных клетках конъюнктивы глаз крыс на 10% отмечалось повышение напряжения тока до 15 мВ за счет активации экзоцитоза в K_{ATP} -каналах. При этом сами бокаловидные клетки начинали интенсивно вырабатывать муцин-стабилизирующие пептиды для сохранения стабильности СП. В резуль-

тате по истечении 30–80 мин стойкой гиперосмолярности слезы напряжение тока выравнивалось, процессы экзоцитоза подавлялись, а способность бокаловидных клеток к синтезу муцинов снижалась. Обнаруженный в ходе эксперимента механизм объясняет наличие в цитоплазме бокаловидных клеток конъюнктивы большого количества гранул муцина при ССГ [37].

Важная роль в патогенезе ССГ принадлежит дисфункции мейбомиевых желез, которые являются разновидностью сальных желез, а их секрет (мейбум) участвует в образовании липидного слоя СП. Известно множество факторов, регулирующих секреторную функцию мейбомиевых желез, в частности воздействие различных гормонов, например андрогенов, эстрогенов, минералокортикоидов, инсулина, прогестерона, гипофизарных гормонов. В ряде исследований подчеркивается влияние на функциональное состояние данных желез антибиотиков, омега-3-жирных кислот, высоких концентраций глюкозы, пилокарпина, тимолола, ретиноевой кислоты, токсинов бактерий [38, 39].

На сегодняшний день патогенетически выделяют 2 формы дисфункции мейбомиевых желез — рубцовую и нерубцовую. Нерубцовая форма дисфункции чаще развивается у лиц старше 50 лет вследствие атрофии мейбомиевых желез. К причинам, способствующим возникновению данной формы дисфункции, относятся такие дерматологические заболевания, как акне, розацеа, себорейный и атопический дерматиты, псориаз. Ключевую роль в развитии нерубцовой дисфункции желез играет гиперкератинизация выводных протоков мейбомиевых желез, ведущая к их обструкции и, в последующем, атрофии. Рубцовая форма дисфункции мейбомиевых желез возникает при трахоме, мультиформной эритеме, пемфигоиде и связана с деформацией тарзальной пластинки век, сужением и смещением протоков мейбомиевых желез. В результате происходит сгущение мейбума и затруднение его оттока, что приводит к уменьшению содержания липидов в составе СП [34].

Исследования японских ученых К. Tsubota и М. Dogru показали важную роль окислительного стресса в развитии ССГ [40]. Активные формы кислорода индуцируют запрограммированную гибель любых живых клеток в результате повреждения липидов и белков их клеточных мембран, а также повреждения нуклеиновых кислот. Существующая антиоксидантная защитная система из низкомолекулярных белков и ферментов в норме регулирует процесс апоптоза. Нарушение же баланса между антиоксидантной и прооксидантной системами является одной из причин возникновения многих заболеваний, в т. ч. ССГ. Слезная жидкость содержит такие антиоксиданты, как каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, которые защищают глазную поверхность от повреждающего действия свободных радикалов. У пациентов с ССГ отмечается повышение содержания биомаркеров окислительного стресса (8-оксо-7,8-дигидро-20-дезоксигуанозин и 8-оксо-20-дезоксигуанозин, 4-гидрокси-2-ноненаль и гексаноил-лизин, тиоредоксин и метилглиоксаль) не только в слезной жидкости, но и в слюне, синовиальной жидкости и сыворотке крови [40]. Накопление активных форм кислорода нарушает стабильность СП и уменьшает регенераторные свойства эпителия роговицы, способствуя хроническому течению ССГ [40, 41].

Глазная поверхность постоянно подвергается воздействию внешних бактериальных агентов, для защиты от которых вырабатываются защитные белки: лактофер-

рин, лизоцим, Ig A и др. Лактоферрин — это гликопротеин, принадлежащий к классу трансферриновых белков с молекулярной массой 80 кДа и обладающий противовоспалительной активностью за счет регуляции экспрессии провоспалительных цитокинов, а также антиоксидантной и антимикробной активностью за счет хелатирования Fe-зависимых радикальных реакций. Концентрация лактоферрина в слезной жидкости снижается, в частности, при закрытых веках, когда защита от внешнего воздействия не нужна, а также с увеличением возраста, повышая подверженность глазной поверхности воспалительным реакциям [42].

В ходе экспериментальных исследований установлена важная роль Т-клеток в нарушении эпителиального барьера клеток роговицы и уменьшении количества бокаловидных клеток конъюнктивы [43]. Провоспалительные цитокины ИЛ-1, -6, фактор некроза опухолей α , образующиеся при повреждении эпителия глазной поверхности, активируют антигенпрезентирующие клетки и натуральные киллеры, которые мигрируют в лимфатические узлы и активируют Т-хелперы CD4⁺ Th1 и Th17 [43, 44]. Эти клетки, циркулируя, с током крови достигают глазной поверхности, где оказывают повреждающее действие на роговичный эпителий и бокаловидные клетки конъюнктивы.

В настоящее время при изучении патогенеза ССГ особое внимание уделяется нейросенсорным механизмам его возникновения. Как известно, существует несколько типов боли: ноцицептивный — возникает в ответ на раздражение рецепторов тепловыми, холодowymi, химическими и механическими стимулами, нейропатический — возникает при патологическом возбуждении нейронов периферической и центральной нервной систем. Пациенты с ССГ, как правило, предъявляют жалобы на боли нейропатического типа: спонтанная или преувеличенная боль (гипералгезия), неприятные ощущения (дизестезия), боли при воздействии раздражителей, которые обычно ее не вызывают (аллодиния). При этом имеющиеся жалобы по их многообразию и интенсивности порой не соответствуют клинической картине ССГ, объективные признаки которого могут вовсе отсутствовать. Один из механизмов появления нейропатического жалоб неразрывно связан с гиперосмолярностью слезы, активирующей роговичные нервы и способствующей секреции нейропептидов с последующим развитием нейрогенного воспаления. Другой причиной возникновения боли и изменения роговичной чувствительности у пациентов с ССГ является уменьшение плотности нервных окончаний в ткани роговицы после рефракционных операций, при сахарном диабете, после перенесенного герпетического кератита, при использовании контактной коррекции [45–47]. Признаки нейропатической боли диагностируются с помощью специальных опросников, эстезиометрии и прижизненной конфокальной микроскопии роговицы и конъюнктивы. Морфологически определяется повышенная извитость и рефлективность роговичных нервов, а также увеличение плотности воспалительных клеток в эпителии конъюнктивы [48]. Хронический болевой синдром при ССГ негативно влияет на качество жизни больного, описаны симптомы депрессии, затруднения в выполнении повседневной работы, нарушения сна и аппетита [48, 49].

Одним из перспективных направлений изучения патогенеза ССГ является молекулярно-генетическое исследование механизмов воспаления глазной поверхности. Так, опубликованы данные о роли человеческого лейкоцитар-

ного антигена HLA-DR в развитии ССГ [49]. HLA-DR представляет собой трансмембранный гетеродимер, состоящий из α и β гликопротеиновых цепей и относящийся к рецепторам главного комплекса гистосовместимости класса II. При помощи проточной цитометрии HLA-DR был обнаружен в эпителиальных клетках конъюнктивы у пациентов с ССГ. Авторами было высказано предположение о наличии прямой зависимости между количеством найденного HLA-DR и тяжестью течения ССГ, однако в ходе дальнейших исследований гипотеза не подтвердилась [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В изученном материале предпринята попытка обобщения современных данных об этиологии и патогенезе ССГ. Причины для формирования синдрома разнообразны: на современном этапе рассмотрено большое количество факторов риска ССГ, число которых, вероятно, только увеличится. Исследования в данной области указывают на отсутствие единой концепции развития синдрома, изученные патогенетические механизмы неполно отражают закономерности возникновения ССГ. Представленные в статье сведения могут способствовать выявлению пациентов с более высоким риском развития ССГ на основании офтальмологического осмотра. Объективное обследование и персонализированный подход с изучением анамнестических данных позволяют врачу комплексно оценить настоящее состояние пациента и прогноз выявленного заболевания. Знание патогенетических особенностей синдрома крайне важно для его своевременной диагностики и назначения терапии. Однако ни консервативные, ни хирургические способы лечения синдрома не обеспечивают долгосрочного и стабильного клинического эффекта из-за многофакторности и отсутствия единой концепции развития данной патологии. В связи с этим значительная роль отводится персонализированному подходу к диагностике и лечению пациентов с ССГ, а также разработке новых подходов к лечению синдрома с учетом современных данных о его этиологии и патогенезе.

Литература/References

1. Craig J.P., Nelson J.D., Azar D.T. et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf.* 2017;15(4):802–812. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.08.003.
2. Rouen P.A., White M.L. Dry Eye Disease: Prevalence, Assessment, and Management. *Home Healthc Now.* 2018;36(2):74–83. DOI: 10.1097/NHN.0000000000000652.
3. Полунин Г.С., Полунина Е.Г. От «сухого глаза» к «болезни слезной пленки». *Офтальмология.* 2012;9(2):4–7. [Polunin G.S., Polunina E.G. From dry eye to the «disease of the tear film». *Oftalmologiya.* 2012;9(2):4–7 (in Russ.).]
4. Foulks G.N. The correlation between the tear film lipid layer and dry eye disease. *Surv Ophthalmol.* 2007;52(4):369–374. DOI: 10.1016/j.survophthal.2007.04.009.
5. Бржеский В.В. Синдром «сухого глаза»: болезнь цивилизации. *Окулист.* 2002;9(10):8–9. [Brzheskii V.V. Dry eye syndrome: a disease of civilization. *Okulist.* 2002;9(10):8–9 (in Russ.).]
6. Farrand K.F., Fridman M., Stillman I.O., Schaumberg D.A. Prevalence of diagnosed dry eye disease in the United States among adults aged 18 years and older. *Am J Ophthalmol.* 2017;182:90–98. DOI: 10.1016/j.ajo.2017.06.033.
7. Aggarwal S., Galor A. What's new in dry eye disease diagnosis? Current advances and challenges. *F1000 Faculty Res.* 2018;1952:1–7. DOI: 10.12688/f1000research.16468.1.
8. Stapleton F., Alves M., Bunya V.Y. et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):334–365. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.003.
9. Guo B., Lu P., Chen X. et al. Prevalence of dry eye disease in Mongolians at high altitude in China: the Henan eye study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2010;17(4):234–241. DOI: 10.3109/09286586.2010.498659.
10. Uchino M., Dogru M., Yagi Y. et al. The features of dry eye disease in a Japanese elderly population. *Optom Vis Sci.* 2006;83(11):797–802. DOI: 10.1097/OI.0px.0000232814.39651.fa.
11. Uchino M. What We Know About the Epidemiology of Dry Eye Disease in Japan. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(14):DES1–DES6. DOI: 10.1167/iovs.17-23491.
12. Matossian C., McDonald M., Donaldson K.E. et al. Dry Eye Disease: Consideration for Women's Health. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28(4):502–514. DOI: 10.1089/jwh.2018.7041.

13. Schaumberg D.A., Sullivan D.A., Buring J.E., Dana M.R. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(2):318–326. DOI: 10.1016/j.ajo.2017.06.033.
14. Zhang Y., Chen H., Wu X. Prevalence and risk factors associated with dry eye syndrome among senior high school students in a county of Shandong Province, China. *Ophthalmic Epidemiol.* 2012;19(4):226–230. DOI: 10.3109/09286586.2012.670742.
15. Nichols J.J., Bickle K.M., Zink R.C. et al. Safety and efficacy of topical azithromycin ophthalmic solution 1.0% in the treatment of contact lens-related dry eye. *Eye Contact Lens.* 2012;38:73–79. DOI: 10.1097/ICL.0b013e31823ff229.
16. Nichols K.K., Foulks G.N., Bron A.J. et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Executive Summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1922–1929. DOI: 10.1167/iov.10–6997a.
17. Uchino M., Uchino Y., Dogru M. et al. Dry eye disease and work productivity loss in visual display users: the Osaka study. *Am J Ophthalmology.* 2014;157(2):294–300. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.10.014.
18. Uchino M., Yokoi N., Uchino Y. et al. Prevalence of dry eye disease and its risk factors in visual display terminal users: the Osaka study. *Am J Ophthalmology.* 2013;156(4):759–766. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.05.040.
19. Ong Tone S., Elbaz U., Silverman E. et al. Evaluation of Dry Eye Disease in Children With Systemic Lupus Erythematosus and Healthy Controls. *Cornea.* 2019;38(5):581–586. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001902.
20. Murray P.L., Rauz S. The Eye and Inflammatory Rheumatic Diseases: The Eye and Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30(5):802–825. DOI: 10.1016/j.berh.2016.10.007.
21. Yuan J., Deng Y.Q. Emphasizing the diagnosis and treatment of diabetes related dry eye. *Zhonghua Yan KeZaZhi.* 2017;53(9):645–647. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412–4081.2017.09.002.
22. Karaman Erdur S., Kulac Karadeniz D., Kocabora M.S. et al. Ocular surface and tear parameters in patients with chronic hepatitis C at initial stages of hepatic fibrosis. *Eye Contact Lens.* 2015;41(2):117–120. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000079.
23. Сафонова Т.Н., Кинтухина Н.П., Петренко А.Е., Гладкова О.В. Профилактика синдрома «сухого глаза» при хроническом блефарите демодекозной этиологии. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2016;16(2):89–93. [Safonova T.N., Kintuhina N.P., Petrenko A.E., Gladkova O.V. Prevention of dry eye syndrome in chronic blepharitis of demodectic etiology. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2016;16(2):89–93 (in Russ.).]
24. 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.
25. Колинченко А.Р., Шарифгалеева Г.Р., Латыпова Э.А., Габбасова М.З. Развитие синдрома «сухого глаза» при применении офтальмогипотензивных препаратов у больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник Башкирского государственного медицинского университета.* 2019;3:93–96. [Kolichenko A.R., Sharifgaleeva G.R., Latypova E.A., Gabbasova M.Z. The development of “dry eye” syndrome in the use of ophthalmic-hypotensive drugs in patients with primary open-angle glaucoma. *Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2019;3:93–96 (in Russ.).]
26. Егоров Е.А., Романова Т.В. 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.V. The effect of the composition of tear substitutes on the effectiveness and tolerability of therapy for dry eye syndrome. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2016;16(3):151–154 (in Russ.).]
27. Оганезова Ж.Г., Симонова С.В. Особенности выбора терапии при первичной открытоугольной глаукоме. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2019;19(3):159–162. [Oganezova J.G., Simonova S.V. Modalities for the treatment of primary open-angle glaucoma. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2019;19(3):159–162 (in Russ.).]
28. Kollewe K., Mohammadi B., Köhler S. et al. Blepharospasm: long-term treatment with either Botox®, Xeomin® or Dysport®. *J Neural Transm (Vienna).* 2015;122(3):427–431. DOI: 10.1007/s00702–014–1278-z.
29. Анисимова С.Г., Мазина Н.К., Абрамова Т.В. Роль возрастных, профессиональных, экологических факторов в развитии патологии слезного аппарата глаза, в частности, синдрома «сухого глаза». *Вятский медицинский вестник.* 2016;1(49):46–52. [Anisimova S.G., Mazina N.K., Abramova T.V. The role of age-related, professional, environmental factors in the development of the pathology of the lacrimal apparatus of the eye, in particular, the dry eye syndrome. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik.* 2016;1(49):46–52 (in Russ.).]
30. Zhong J.Y., Lee Y.C., Hsieh C.J. et al. Association between Dry Eye Disease, Air Pollution and Weather Changes in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(10): pii: E2269. DOI: 10.3390/ijerph15102266.
31. Jung S.J., Lee S.H. Association between Three Heavy Metals and Dry Eye Disease in Korean Adults: Results of the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Korean J Ophthalmol.* 2019;33(1):26–35. DOI: 10.3341/kjo.2018.0065.
32. Mcmonnies C.W. The potential role of neuropathic mechanisms in dry eye syndromes. *Journal of Optometry.* 2017;10:5–13. DOI: 10.1016/j.optom.2016.06.002.
33. Galor A., Felix E.R., Feuer W. et al. Dry eye symptoms align more closely to non-ocular conditions than to tear film parameters. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(8):1126–1129. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014–306481.
34. Bron A.J., de Paiva C.S., Chauhan S.K. et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):438–510. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.011.
35. Gaffney E.A., Tiffany J.M., Yokoi N., Bron A.J. A mass and solute balance model for tear volume and osmolarity in the normal and the dry eye. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(1):59–78. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2009.11.002.
36. Tibrewal S., Ivanir Y., Sarkar J., Nayeb-Hashemi N. et al. Hyperosmolar stress induces neutrophil extracellular trap formation: implications for dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(12):7961–7969. DOI: 10.1167/iov.14–15332.
37. Puro D.G. Role of ion channels in the functional response of conjunctival goblet cells to dry eye. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2018;315(2):236–246. DOI: 10.1152/ajpcell.00077.2018.
38. Ding J., Kam W.R., Dieckow J., Sullivan D.A. The influence of 13-cis retinoic acid on human meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;26;54 (6):4341–4350. DOI: 10.1167/iov.13–11863.
39. Ding J., Liu Y., Sullivan D.A. Effects of Insulin and High Glucose on Human Meibomian Gland Epithelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(13):7814–7820. DOI: 10.1167/iov.15–18049.
40. Dogru M., Kojima T., Simsek C., Tsubota K. Potential Role of Oxidative Stress in Ocular Surface Inflammation and Dry Eye Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(14):163–168. DOI: 10.1167/iov.17–23402.
41. Nakamura S., Shibuya M., Nakashima H. et al. Involvement of oxidative stress on corneal epithelial alterations in a blink suppressed dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:1552–1558. DOI: 10.1167/iov.06–1027.
42. Rusciano D., Pezzino S., Olivieri M. et al. Age-Related Dry Eye Lactoferrin and Lactobionic Acid. *Ophthalmic Res.* 2018;60(2):94–99. DOI: 10.1159/000489093.
43. Kodati S., Chauhan S.K., Chen Y. et al. CCR7 Is Critical for the Induction and Maintenance of Th17 Immunity in Dry Eye Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(9):5871–5877. DOI: 10.1167/iov.14–14481.
44. Coursey T.G., Bohat R., Barbosa F.L. et al. Desiccating stress-induced chemokine expression in the epithelium is dependent on upregulation of NKG2D/RAE-1 and release of IFN-γ in experimental dry eye. *J Immunol.* 2014;193(10):5264–5272. DOI: 10.4049/jimmunol.1400016.
45. Dohlman T.H., Lai E.C., Ciralsky J.B. Dry Eye Disease After Refractive Surgery. *Int Ophthalmol Clin.* 2016;56(2):101–110. DOI: 10.1097/IIO.0000000000000104.
46. McMonnies C.W. How contact lens comfort may be influenced by psychiatric and psychological conditions and mechanisms. *Clin Exp Optom.* 2014;97(4):308–310. DOI: 10.1111/cxo.12122.
47. Spierer O., Felix E.R., McClellan A.L. et al. Corneal Mechanical Thresholds Negatively Associate With Dry Eye and Ocular Pain Symptoms. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(2):617–625. DOI: 10.1167/iov.15–18133.
48. Егоров Е.А. Особенности терапии синдрома «сухого глаза». *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2018;3:146–149. [Egorov E.A. Features of therapy of “dry eye” syndrome. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2018;3:146–154 (in Russ.).]
49. Pittenger C., Duman R.S. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(1):88–109. DOI: 10.1038/sj.npp.1301574.
50. Kessal K., Liang H., Rabut G. et al. Conjunctival Inflammatory Gene Expression Profiling in Dry Eye Disease: Correlations With HLA-DRA and HLA-DRB1. *Front Immunol.* 2018;9:2271. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02271.

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 20.01.2020.*

About the authors:

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

Olga I. Krivosheina — MD, PhD, 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 20.01.2020.*