

Ведение пациентов с синдромом «сухого глаза» при системных аутоиммунных и инфекционных заболеваниях

Г.М. Чернакова¹, Е.А. Клещева²

¹ ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Как известно, ведущую роль в патогенезе синдрома «сухого глаза» (ССГ) играют нестабильность и гиперосмолярность слезной пленки, воспаление и повреждение глазной поверхности, а также нейросенсорные нарушения. Многофакторность данной патологии наряду с плохо изученной патофизиологией и потенциальным прогрессирующим характером течения заболевания, ограниченным диапазоном диагностических тестов создает трудности в диагностике и лечении ССГ. В статье рассмотрены особенности клинического течения ССГ на фоне системных аутоиммунных и хронических инфекционных заболеваний. Освещены ключевые аспекты патогенеза и современной терапии ССГ у пациентов с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, аутоиммунным тиреоидитом, а также у пациентов с ВИЧ-инфекцией, вирусными гепатитами В и С, вирусом Эпштейна — Барр. Общность патогенетических процессов развития ССГ у пациентов с системными инфекционными и неинфекционными заболеваниями позволяет рассматривать купирование оксидативного стресса как основное направление лекарственной терапии. Безусловно, системная терапия основного заболевания является обязательной, однако выявление симптомов снижения слезопroduкции на фоне этих заболеваний, установление степени тяжести ССГ и назначение терапии, улучшающей качество жизни пациентов, являются обязанностями врача-офтальмолога.

Ключевые слова: синдром «сухого глаза», системные аутоиммунные заболевания, вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита В, вирус гепатита С, вирус Эпштейна — Барр, антиоксидантная терапия, Артелак Всплеск, Артелак Баланс.

Для цитирования: Чернакова Г.М., Клещева Е.А. Ведение пациентов с синдромом «сухого глаза» при системных аутоиммунных и инфекционных заболеваниях. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2018;2:85–90.

ABSTRACT

Management of patients with dry eye syndrome with systemic autoimmune and infectious diseases

Chernakova G.M.¹, Kleshcheva E.A.²

¹ S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

It is known, that instability and hyperosmolarity of the tear film, inflammation and damage to the eye surface play a leading role in the pathogenesis of dry eye syndrome (DES), as well as neurosensory disorders. Multifactority of this pathology, along with poorly understood pathophysiology and the potential progressive nature of the course of the disease, limited range of diagnostic tests, creates difficulties in the diagnosis and treatment of DES. The article considers the features of the clinical course of DES against the background of systemic autoimmune and chronic infectious diseases. The review highlights the key aspects of pathogenesis and current therapy of DES in patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, autoimmune thyroiditis, as well as in patients with HIV infection, viral hepatitis B and C, Epstein-Barr virus. The common pathogenetic processes of development of DES in patients with systemic infectious and non-infectious diseases allows to consider the reduction of oxidative stress as the main direction of the drug therapy. Undoubtedly, systemic therapy of the underlying disease is mandatory, however, it is the ophthalmologist's responsibility to identify symptoms of tear production decrease against the background of these diseases, to establish the severity of DES and to prescribe therapy that improves the quality of life of patients.

Key words: dry eye syndrome, systemic autoimmune diseases, human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus, Epstein-Barr virus, antioxidant therapy, Artelac Splash, Artelac Balance.

For citation: Chernakova G.M., Kleshcheva E.A. Management of patients with dry eye syndrome with systemic autoimmune and infectious diseases. RMJ "Clinical ophthalmology". 2018;2:85–90.

Постоянство состава тканевых жидкостей является необходимым условием, обеспечивающим устойчивость к воздействию факторов окружающей среды, и поддерживается посредством различных физиологических механизмов. Такие показатели, как осмотическое да-

вление, общая концентрация электролитов и концентрация отдельных ионов, а также значения кислотно-основного состояния даже при значительных изменениях условий внешней среды удерживаются на определенном уровне в биологических жидкостях (в т. ч. в слезной жидкости),

отклонения от которого бывают незначительными [1]. Вышеперечисленные механизмы, обеспечивающие постоянство состава той или иной биологической жидкости, носят название «гомеостаз».

Исходя из последнего определения **синдрома «сухого глаза»** (ССГ) DEWS-II, именно потеря гомеостаза слезной пленки является основой развития патологических процессов, приводящих к формированию заболевания. Нестабильность и гиперосмолярность слезной пленки, воспаление и повреждение глазной поверхности, а также нейросенсорные нарушения играют ведущую роль в патогенезе ССГ (синонимы: роговично-конъюнктивальный ксероз, синдром слезной дисфункции, болезнь «сухого глаза», англ.: dry eye syndrome) [2]. Кроме того, в определении подчеркивается многофакторность данной патологии, что наряду с плохо изученной патофизиологией и потенциальным прогрессирующим характером течения заболевания, ограниченным диапазоном диагностических тестов (связанным в т. ч. и с высокой стоимостью исследований) создает трудности в диагностике и лечении ССГ [3].

ССГ ПРИ АУТОИМУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Следует отметить тот факт, что нередко ССГ является проявлением системных заболеваний как инфекционной, так и неинфекционной природы [4]. Наиболее часто встречаются сообщения о развитии ССГ на фоне системных аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит (РА), аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото), системная красная волчанка (СКВ), полимиозит, смешанная криоглобулинемия, узелковый полиартериит, склеродермия) [5–7].

Среди внесуставных проявлений, вторичных по отношению к иммунопатологическому процессу, нарушение работы экзокринных желез (особенно слезных и слюнных) хорошо известно у пациентов с РА [8, 9]. Данный контингент пациентов подвержен риску развития синдрома Сьегрена — хронического воспалительного аутоиммунного заболевания, характеризующегося лимфоцитарной инфильтрацией прежде всего слезных и слюнных желез, что приводит к уменьшению железистых функций и последующему развитию ксерофтальмии и ксеростомии. В такого рода случаях патология экзокринных желез вторична по отношению к основному патологическому процессу [10].

Распространенность ССГ у пациентов с РА варьирует от 4% до 31% и зависит от генетического и географического фактора, а также продолжительности и активности заболевания [11]. Кроме того, РА является заболеванием с тяжелым течением, выраженным болевым синдромом, и, как следствие, симптомы ксерофтальмии остаются зачастую незамеченными ревматологами, что связано с более «мягкой» выраженностью ССГ в сравнении с основным патологическим процессом.

Так, Hajiabbasi et al. в 2016 г. провели обследование 83 пациентов с РА с целью выявления симптомов ксерофтальмии. Авторы диагностировали ССГ в 80% случаев [12]. Uhlig et al., используя тест Ширмера в качестве объективного метода исследования и анкетирование в качестве субъективной оценки состояния глазной поверхности (жалобы на «сухость» глаз, чувство «песка» и необходимость использования слезозаместительных препаратов 3 раза и более в течение дня), выявили ССГ у 383 пациентов с РА из 631 обследуемого (60,7%). Кроме того, авторы отмечают различную степень выраженности симптомов ССГ у пациентов с РА — от легкой

(с жалобами на периодически возникающую «сухость» глаз и чувство «песка», не требующими слезозаместительной терапией) до тяжелой (со значительным снижением слезопродукции, поражением роговицы и необходимостью использовать слезозаместительные препараты более 4 р./сут) [13].

Д.Ю. Майчук с соавт. (2014) провели обратное исследование: выявили РА у более чем 21% пациентов с нитчатым кератитом из 30 обследуемых. Авторы предположили наличие общих звеньев патогенеза данных заболеваний, которые требуют дальнейшего детального изучения [14].

Кроме того, ССГ является наиболее распространенным офтальмологическим проявлением СКВ [15, 16]. Jensen et al. сообщают о наличии по крайней мере одного из симптомов ССГ (чувство «песка» и «инородного тела», нечеткости зрения, необходимости инстилляций слезозаместительных препаратов) у 85% (n=17) пациентов с СКВ, а в 20% случаев (n=4) исследователи диагностировали синдром Сьегрена. Среднее значение результатов теста Ширмера, проведенного всем исследуемым, составило 7,5 мм. Данный показатель в группе здоровых добровольцев составил 16 мм [15].

Следует отметить, что вовлечение структур глаза в патологический процесс не является критерием диагностики СКВ, несмотря на это, ССГ представляет собой заметную особенность данного заболевания [17]. Распространенность ССГ у пациентов с СКВ варьирует от 9 до 19% по данным разных авторов [16, 17]. Симптомы снижения слезопродукции, с одной стороны, могут быть незначительными и остаются незамеченными пациентом с СКВ и/или врачом-ревматологом, с другой — вызывать заметный дискомфорт, снижение остроты зрения и приводить к развитию рубцового пемфигиода в более тяжелых случаях.

Развитие симптомов ССГ у пациентов с СКВ связывают не только со снижением слезопродукции, но и с повышением осмолярности слезной пленки. Так, Duru et al. (2016) выявили статистически значимое повышение осмолярности слезной пленки у пациентов с СКВ в сравнении со здоровыми добровольцами. Авторы отмечают наличие отрицательной корреляции между значениями осмолярности и результатами теста Ширмера, а также отсутствие связи измененных показателей с возрастом пациентов и продолжительностью заболевания [18].

В случаях дискоидной СКВ (ограниченная кожная форма заболевания) помимо эритематозного поражения кожи лица (классическая «бабочка») нередко в патологический процесс вовлекаются веки (чешуйчатое, пигментированное поражение кожи) с развитием в дальнейшем блефарита, что способствует более тяжелому течению ССГ [19]. В экспериментах на мышинной модели СКВ, индуцированной иммунизацией человеческими моноклональными антинулеарными антителами, Chan et al. (1995) выявили отложение патологических иммунных комплексов в коже век, что приводило к двусторонней гипертрофии мейбомиевых желез и хроническому воспалению век [20].

Необходимо обратить внимание на то, что вовлечение в патологический процесс структур глазной поверхности и развитие ССГ могут быть маркером более тяжелого течения основного заболевания, что следует учитывать при обследовании пациентов с СКВ [17].

ССГ на фоне **аутоиммунного тиреоидита** также является актуальной проблемой на сегодняшний день. Инте-

ресным представляется тот факт, что развитие и функциональные особенности экзокринных желез (слезной, слюнной) и щитовидной железы имеют сходство. Braley-Mullen и Yu (2015) индуцировали развитие аутоиммунного тиреоидита у мышей линии NOD.H-2h4 путем введения в рацион животной питьевой воды с йодидом натрия (NaI). Наряду с симптомами аутоиммунного воспаления щитовидной железы у мышей исследователи наблюдали развитие синдрома Сьегрена с формированием лимфоидных структур в слезных и слюнных железах, сходных с таковыми в щитовидной железе. В состав лимфоидных образований входили Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки, что свидетельствовало о воспалительном характере патологического процесса [21].

Достаточно интересной представляется информация о диагностировании аутоиммунного тиреоидита у обследуемых с синдромом Сьегрена в 30–50% случаев. Исследования уровней антитиреоидных антител и базального тиреотропного гормона у пациентов с синдромом Сьегрена показывают превышение нормальных показателей в несколько раз, что свидетельствует о вовлечении щитовидной железы в аутоиммунное воспаление [22].

Снижение слезопродукции у пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями и последующим развитием ССГ, а также прогрессирование заболевания на фоне основного (системного) процесса, по-видимому, связаны с общими механизмами развития данных состояний [14]. Исследования последних 20 лет показали, что ведущую роль в развитии ССГ при системной аутоиммунной

патологии играют лимфоцитарная и плазмоцитарная инфильтрация периепителиального пространства слезной железы с развитием так называемого аутоиммунного эпителиита [23, 24]. Предполагают, что эпителиальные клетки, с одной стороны, являются мишенями аутоиммунного реагирования, с другой — сами способны инициировать местные воспалительные реакции. Однако причина подобного рода «внутренней активации» эпителиоцитов не совсем ясна. Одной из гипотез «неправильного» реагирования иммунной системы является латентная вирусная инфекция [25].

ССГ НА ФОНЕ СИСТЕМНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Вирусы способны инициировать аутоиммунные реакции посредством различных механизмов, воздействующих на ткани и органы, что подтверждается экспериментами на животных и исследованиями людей. Вирусная инфекция может индуцировать экспрессию так называемого неоантигена на поверхности эпителиальных клеток слезной железы и конъюнктивы (благодаря сходству вирусных антигенов и антигенов клеток хозяина), что приводит к образованию неспецифических аутоантител, активации цитотоксических Т-лимфоцитов, атакующих клетки собственного организма. Таким образом, эпителиоциты глазной поверхности приобретают свойства антигенпредставляющих клеток, отвечающих не только за «открытие» антигена иммунной системе, но и за продукцию хемокинов, обеспечивающих дополнительное привлечение Т- и В-лимфоцитов, макрофагов,

ПРИ СУХОСТИ, УСТАЛОСТИ И РАЗДРАЖЕНИИ ГЛАЗ

Артелак

Всплеск

УВЛАЖНЕНИЕ



БЕЗ
КОНСЕРВАНТОВ



Гиалуроновая кислота 0,24%

Флакон: 10 мл

Гиалуроновая кислота 0,2%

30 одноразовых мягких контейнеров по 0,3 мл

НОВЫЙ
ДОЗАТОР
с апреля
2019

Медицинское изделие.
Рег. № ФСР-2013/1204
от 16.03.2015.

При эпизодических жалобах на сухость и дискомфорт глаз, возникающих чаще к концу дня

Артелак

Баланс

УВЛАЖНЕНИЕ



АНТИОКСИДАНТНАЯ
ЗАЩИТА



Витамин В12

Гиалуроновая кислота 0,15% + Протектор

30 одноразовых мягких контейнеров по 0,3 мл

Флакон: 10 мл

Медицинское изделие.
Рег. № ФСР-2013/1204
от 16.03.2015.

При выраженных жалобах на сухость и дискомфорт глаз, беспокоящих в течение всего дня, в помещении и на улице, даже с утра

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

плазматических клеток в очаг воспаления. В конечном итоге происходят повреждение и дисфункция клеток и тканей вследствие апоптоза и воспаления [25, 26].

На сегодняшний день большое количество исследований посвящено развитию ССГ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, вирусными гепатитами В и С, инфицированных вирусом Эпштейна — Барр (ВЭБ). С учетом того факта, что вышеперечисленные инфекционные заболевания являются глобальной проблемой современной медицины (в связи с неуклонным ростом заболеваемости и отсутствием эффективных методов терапии), проблема диагностики и лечения патологии глаз (в т. ч. и ССГ) на фоне системной вирусной инфекции представляется достаточно актуальной [27].

Более чем у 50% **ВИЧ-положительных** пациентов наблюдают заболевания глазной поверхности, и наиболее частым из них является ССГ. Эти цифры значительно превышают таковые в общей популяции [9, 28].

Согласно исследованиям Burtin et al., у 70% пациентов с ВИЧ-инфекцией присутствовали симптомы ССГ, а в 85% случаев выявляли хотя бы один клинический признак дисфункции глазной поверхности, используя в качестве диагностических методов тест Ширмера, исследование времени разрыва слезной пленки, подсчет числа дендритных клеток [29]. Geier et al. показали, что снижение слезопродукции происходит примерно у 20–25% из 144 ВИЧ-инфицированных пациентов при отсутствии корреляции с количеством лимфоцитов CD4+ или с тяжестью ВИЧ-инфекции [30].

Одним из патогенетических механизмов развития ВИЧ-ассоциированного ССГ, по мнению многих авторов, является воспаление, причина формирования которого, возможно, — непосредственное воздействие вируса на клетки и ткани глазной поверхности. Данная теория основывается на результатах исследований, в которых ДНК вируса обнаруживали во всех структурах глаза (конъюнктиве, роговице, стекловидном теле и сетчатке) [31–35].

По-видимому, генерализованная ВИЧ-инфекция запускает каскад воспалительных реакций с генерацией провоспалительных цитокинов клетками различных тканей и органов, в т. ч. слезной железы и конъюнктивы, что подтверждается обнаружением в слезной жидкости ВИЧ-инфицированных пациентов повышенных уровней эпидермального фактора роста (ЭФР) и интерферон- γ индуцируемого белка 10 (IFN γ -inducible protein 10, IP-10) в сравнении с группой неинфицированных обследуемых с ССГ [36]. IP-10 является одним из ключевых цитокинов, направляющих иммунокомпетентные клетки в очаг воспаления, будучи при этом как стимулятором, так и поддерживающим фактором воспалительных реакций.

ЭФР является «положительным героем», участвующим в поддержании гомеостаза и регенерации поврежденных тканей. Однако избыточный уровень данного цитокина может привести к гипертрофии тканей глазной поверхности (включая слезную железу), лимфоцитарной инфильтрации и, как следствие, снижению слезопродукции [37]. Высокие уровни ЭФР и IP-10 в слезной жидкости ВИЧ-инфицированных пациентов с ССГ коррелировали со снижением показателей теста Ширмера и времени разрыва слезной пленки в исследованиях, проведенных Balne et al. в 2016 г. [36].

Вирусные гепатиты В и С (ВГВ и ВГС) — хронические системные заболевания, характеризующиеся разви-

ем специфического воспалительного процесса в клетках печени с широким спектром внепеченочных проявлений. ССГ является самой частой формой поражения глаз при вирусных гепатитах [38, 39]. Патогенетическими механизмами развития ССГ у пациентов с вирусными гепатитами являются, во-первых, способность вирусов проникать в клетки слезных желез, конъюнктивы и роговицы, оказывая при этом прямой повреждающий эффект. Во-вторых, хроническая персистенция вирусов способствует синтезу криоглобулинов (патологических иммунных комплексов), способных откладываться в ткани слезной железы, вызывая ее повреждение [40]. Кроме того, развитие ССГ (а также более тяжелой его формы — синдрома Сьегрена) у пациентов с ВГВ и ВГС является одним из побочных эффектов противовирусной терапии (ПВТ) рекомбинантным интерфероном (интерфероном- α) и рибавирином в течение длительных сроков [41]. Так, Г.Э. Акберова с соавт. диагностировали ССГ различной степени тяжести у 100% пациентов с ВГС, как получающих ПВТ, так и без таковой. Кроме того, авторы определили наличие РНК вируса гепатита С в слезной жидкости у 2-х пациентов с тяжелым ССГ. Данный факт позволил исследователям предположить, что персистенция вируса гепатита С в клетках конъюнктивы является отягчающим фактором развития ССГ [42]. Siagris et al. (2002) определяли симптомы ССГ у 36,6% обследуемых с ВГС, обратив при этом внимание на более частое выявление заболевания у пациентов старшей возрастной группы (средний возраст пациентов с ССГ составил $61,4 \pm 14,7$ года) [43].

ВЭБ — еще один патоген вирусной природы, зарекомендовавший себя как инициатор развития ССГ. ВЭБ — это вирус герпеса 4 типа, который поражает эпителиальные клетки, расположенные в орофарингеальных тканях, слюнных железах, а также В-лимфоциты. Вирус встречается во всем мире, и большинство людей заражаются ВЭБ в течение первых двух десятилетий жизни. Первичная ВЭБ-инфекция обычно протекает бессимптомно и спонтанно разрешается. В некоторых случаях ВЭБ способен вызывать инфекционный мононуклеоз, характеризующийся лихорадкой, фарингитом и общей лимфаденопатией [44]. После первичного инфицирования развивается бессимптомная латенция вируса с периодической реактивацией инфекции в слюнных железах [45].

В последнее время появляются сообщения о способности ВЭБ инициировать пролиферацию лимфоцитов в слезной железе, что приводит к снижению слезопродукции и развитию тяжелой формы ССГ [46, 47]. Геном ВЭБ был обнаружен в клетках биоптатов слезной железы у пациентов с синдромом Сьегрена, что позволило некоторым авторам считать ВЭБ фактором риска развития данного состояния [48].

Таким образом, развитие ССГ у пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями и хроническими генерализованными инфекциями имеет общие звенья патогенеза, а именно: развитие локального хронического воспаления вследствие лимфоидной и плазматической инфильтрации, отложения патологических иммунных комплексов (криоглобулинов) в структурах глазной поверхности (клетках слезной железы и конъюнктивы) с последующим их повреждением. Хроническое воспаление на местном уровне индуцирует окислительный стресс в результате нарушения окислительно-восстановительного баланса в сторону гиперпродукции свободных радикалов. Антиоксидантная система не способна инак-

тивировать продукты перекисного окисления липидов, образующиеся в больших количествах, что приводит к формированию порочного круга: воспаление — оксидативный стресс — воспаление [49]. Роль оксидативного стресса в развитии ССГ подтверждается обнаружением гидропероксидов как в системном кровотоке, так и в эпителии бульбарной конъюнктивы и слезной жидкости, а также повышением уровня миелопероксидазы у пациентов с ССГ [49, 50].

Лечение пациентов с ССГ

Общность патогенетических процессов развития ССГ у пациентов с системными инфекционными и неинфекционными заболеваниями позволяет рассматривать купирование оксидативного стресса и разрыв связей упомянутого порочного круга как основное направление лекарственной терапии. Следует обратить внимание на то, что системная терапия основного заболевания является необходимой и обязательной и остается в компетенции врачей-ревматологов и/или инфекционистов. Однако выявление симптомов снижения слезопродукции на фоне системных аутоиммунных заболеваний и хронических инфекций, установление степени тяжести ССГ и назначение терапии, улучшающей качество жизни пациентов, являются обязанностями врача-офтальмолога. В этой связи представляется интересной линейка препаратов Артелак: Артелак Всплеск и Артелак Баланс компании Bausch&Lomb.

Тактику лечения необходимо определять исходя из степени тяжести ССГ на фоне системной патологии и руководствуясь рекомендациями экспертного совета по «красному глазу», согласно которым препараты низкой вязкости наиболее эффективны при ССГ легкой и крайне тяжелой форм, средней вязкости и гели — при средней и тяжелой степенях [51].

В данном контексте следует рассматривать Артелак Всплеск как препарат выбора у пациентов со слабовыраженными симптомами (наличием жалоб на незначительное чувство «сухости», инородного тела) и результатами объективных исследований, приближающимися к нормальным значениям, и с крайне тяжелыми формами ССГ. Преимуществом данного препарата является высокое содержание гиалуроновой кислоты (ГК) — 0,24%. Кроме того, отсутствие консервантов в представленном препарате снижает риск развития токсических и токсико-аллергических реакций при его применении, что является актуальным в отношении пациентов с ССГ на фоне системных аутоиммунных и инфекционных заболеваний, а также на фоне длительного приема лекарственных препаратов, вызывающих сухость глаз (антиглаукомные, бета-блокаторы, антигистаминные, спазмолитики, антидепрессанты, оральные контрацептивы, диуретики).

С учетом роли оксидативного стресса в развитии ССГ на фоне системных заболеваний назначение местных инстилляций препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами, представляется патогенетически обоснованным. Пожалуй, единственным средством с подобными свойствами является препарат Артелак Баланс, содержащий в своем составе помимо 0,15% ГК антиоксидант цианокобаламин (витамин В₁₂). Versura et al. сообщают о результатах использования Артелак Баланс у пациентов со средней степенью выраженности симптомов ССГ в течение 2 мес. Авторы отмечают объективное уменьшение параметров воспаления глаз (руководствуясь результата-

ми теста Ширмера, определения времени разрыва и осмолярности слезной пленки) и субъективное уменьшение выраженности симптомов дискомфорта [52].

В литературе встречаются данные об эффективном применении Артелак Баланс у пациентов с ССГ средней степени тяжести на фоне вирусного гепатита С [42]. Авторы отмечают снижение выраженности симптомов ССГ, объясняя положительный эффект от применения данного препарата защитой эпителия глазной поверхности от повреждения свободными радикалами и улучшением метаболических процессов в тканях глаза [42]. Следует обратить внимание на тот факт, что Артелак Баланс содержит нежный консервант (OxudTM), который распадается на воду, кислород и соль при контакте с глазной поверхностью, что исключает патологическое воздействие консерванта на структуры глаза [52].

Подводя итог, следует отметить, что пациенты с системной аутоиммунной патологией, хроническими генерализованными инфекциями нуждаются в постоянном наблюдении не только врачами профильных специальностей, но и офтальмологами. С учетом тяжести течения системных заболеваний как инфекционной, так и неинфекционной природы нередко симптомы поражения глазной поверхности остаются незамеченными, и, как следствие, отсутствует медикаментозное сопровождение ССГ. Таким образом, возникает риск прогрессирования ксерофтальмии с развитием тяжелых и крайне тяжелых форм ССГ, труднее поддающихся терапии. Кроме того, наличие недиагностированного ССГ ухудшает качество жизни пациентов с тяжелой системной патологией.

Принимая во внимание тот факт, что ключевую роль в патогенезе ССГ у пациентов с системными инфекционными и неинфекционными заболеваниями играет оксидативный стресс, развивающийся вследствие воспаления на местном уровне, следует использовать не только слезозаместительные препараты для купирования симптомов ксерофтальмии, но и антиоксидантные препараты. Таким образом, для лечения ССГ у пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями и хроническими генерализованными инфекциями патогенетически значимым представляется использование препаратов Артелак Всплеск и Артелак Баланс.

Литература/References

1. Саркисов Д.С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. М.: Медицина, 1987 [Sarkisov D.S. Structural basis of adaptation and compensation of impaired functions. Moscow: Medicine, 1987 (in Russ)].
2. Research in dry eye: report of the Research Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. The ocular surface. 2007;5:1–204.
3. Milner M.S., Beckman K.A., Luchs J.I. et al. Dysfunctional tear syndrome: dry eye disease and associated tear film disorders — new strategies for diagnosis and treatment. Current opinion in ophthalmology. 2017;1:3–47. doi: 10.1097/01.icu.0000512373.81749.b7.
4. Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 [Brzesky V.V., Egorova G.B., Egorov E.A. «Dry eye» syndrome and diseases of the eye surface: a clinic, diagnosis, treatment. Moscow: GEHOTAR-Media, 2016 (in Russ)].
5. Rodríguez-Pomar C., Pintor J., Colligris B. et al. Therapeutic inhibitors for the treatment of dry eye syndrome. Expert opinion on pharmacotherapy. 2017;18(17):1855–1865. doi: 10.1080/14656566.2017.1403584.
6. Oliveira H.F., de Souza T.R., Carvalho C.N. et al. Serologic profile and clinical markers of Sjogren syndrome in patients with rheumatoid arthritis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015; Jun;119(6):628–635. doi: 10.1016/j.oooo.2015.02.479.
7. El-Shereef R.R., Mohamed A.S., Hamdy L. Ocular manifestation of systemic lupus erythematosus. Rheumatology international. 2013;33(6):1637–1642. doi: 10.1007/s00296-011-2296-x.
8. Coll J., Rives A., Grino M.C. et al. A. Prevalence of Sjögren's syndrome in autoimmune diseases. Annals of the rheumatic diseases. 1987;46(4): 286–289.
9. Tzioufas A.G., Kapsogeorgou E.K., Moutsopoulos H.M. Pathogenesis of Sjögren's syndrome: what we know and what we should learn. Journal of autoimmunity. 2012;39(1–2): 4–8 doi: 10.1016/j.jaut.2012.01.002.

10. Nguyen C. Q., Cha S. R., Peck A. B. Sjögren's syndrome (SjS) -like disease of mice: the importance of B lymphocytes and autoantibodies. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*. 2007;12:1767-1789.
11. Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., Font J. The overlap of Sjögren's syndrome with other systemic autoimmune diseases. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2007;36(4): 246-255.
12. Hajjabbasi A., Shenavar Masooleh I., Alizadeh Y. et al. Secondary Sjogren's syndrome in 83 patients with rheumatoid arthritis. *Acta medica Iranica*. 2016;54(7):448-453.
13. Uhlig T., Kvien T. K., Jensen J. L. et al. Sicca symptoms, saliva and tear production, and disease variables in 636 patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1999;58(7):415-422.
14. Майчук Д. Ю., Пронкин И. А., Колубелова Ю. В. Анализ этиологии нитчатого кератита, сочетание его с системной патологией и этиопатогенетические подходы к терапии. *Офтальмохирургия*. 2014;4:35-40 [Maychuk D.Y., Pronkin I. A., Kolubelova Y. V. Filamentary keratitis etiology analysis, its combination with systemic diseases and etiopathogenic treatment regimens. *Ophthalmosurgery*. 2014;4:35-40 (in Russ.)].
15. Jensen J. L., Bergem H. O., Gilboe I. M. et al. Oral and ocular sicca symptoms and findings are prevalent in systemic lupus erythematosus. *Journal of oral pathology and medicine*. 1999;28(7):317-322.
16. Read R. W. Clinical mini-review: Systemic lupus erythematosus and the eye. *Ocular immunology and inflammation*. 2004;12(2):87-99.
17. Nguyen Q. D., Foster C. S. Systemic lupus erythematosus and the eye. *International ophthalmology clinics*. 1998;38(1):33-60.
18. Duru N., Altinkaynak H., Uysal B. S. et al. Increased tear film osmolarity in systemic lupus erythematosus. *Seminars in ophthalmology*. 2017;32(5):582-587. doi: 10.3109/08820538.2015.1131838.
19. Paroli M. P., Riso D., Pinca M. et al. Chorioretinopathy and discoid plaque-like lesions of the eyelids as useful indicators of systemic lupus erythematosus (SLE) progression. *Lupus*. 2001;10:571-575.
20. Chan C. C., Gery I., Kohn L. D., Nussenblatt R. B. et al. Periocular inflammation in mice with experimental systemic lupus erythematosus. A new experimental blepharitis and its modulation. *Journal of immunology*. 1995;154(9):4830-4835.
21. Braley-Mullen H., Yu S. NOD.H-2h4 mice: an important and underutilized animal model of autoimmune thyroiditis and Sjogren's syndrome. *Advances in immunology*. 2015;126:1-43. doi: 10.1016/bs.ai.2014.11.001.
22. Chiorini J. A., Cihakova D., Ouellette C. E. et al. Sjogren syndrome: Advances in the pathogenesis from animal models. *Journal of Autoimmunity*. 2009;3(3-4):190-196.
23. Manoussakis M. N., Kapsogeorgou E. K. The role of intrinsic epithelial activation in the pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Journal of Autoimmunity*. 2010;35(3):219-224. doi: 10.1016/j.jaut.2010.06.011.
24. Mitsias D. I., Kapsogeorgou E. K., Moutsopoulos H. M. Sjogren's syndrome: why autoimmune epithelitis? *Oral diseases*. 2006;12(6):523-532.
25. Moutsopoulos H. M., Papadopoulos G. K. Possible viral implication in the pathogenesis of Sjogren's syndrome. *The European journal of medicine*. 1992;1(4):219-223.
26. Katsifis G. E., Moutsopoulos N. M., Wahl S. M. T lymphocytes in Sjogren's syndrome: contributors to and regulators of pathophysiology. *Clinical reviews in allergy and immunology*. 2007;32(3):252-264.
27. Ramos-Casals M., Garcia-Carrasco M., Brito Zerón M. P. et al. Viral etiopathogenesis of Sjogren's syndrome: role of the hepatitis C virus. *Autoimmunity reviews*. 2002;1(4):238-243.
28. Biswas J., Sudharshan S., Anterior segment manifestations of human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome. *Indian journal of ophthalmology*. 2008;56(5):363-375.
29. Burtin T., Guepratte N., Bourges J. L. et al. Abnormalities of the ocular surface in patients with AIDS. *Journal français d'ophtalmologie*. 1998;21(9):637-642.
30. Geier S. A., Libera S., Klaus V. et al. Sicca syndrome in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Ophthalmology*. 1995;102(9):1319-1324.
31. Cantrill H. L., Henry K., Jackson B. et al. Recovery of human immunodeficiency virus from ocular tissues in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology*. 1988;95(10):1458-1462.
32. Fujikawa L. S., Salahuddin S. Z., Ablashi D. et al. Human T-cell leukemia/lymphotropic virus type III in the conjunctival epithelium of a patient with AIDS. *American journal of ophthalmology*. 1985;100(4):507-509.
33. Fujikawa L. S., Salahuddin S. Z., Ablashi D. et al. HTLV-III in the tears of AIDS patients. *Ophthalmology*. 1986;93(12):1479-1481.
34. Kestelyn P., Van de Perre P., Sprecher-Goldberger S. Isolation of the human T-cell leukemia/lymphotropic virus type III from aqueous humor in two patients with perivasculitis of the retinal vessels. *International ophthalmology*. 1986;9(4):247-251.
35. Qavi H. B., Green M. T., SeGall G. K. et al. Frequency of dual infections of corneas with HIV-1 and HHV-6. *Current eye research*. 1992;11(4):315-323.
36. Balne P. K., Agrawal R., Au V. B. et al. Dataset of tear film cytokine levels in dry eye disease (DED) patients with and without HIV infection. *Data in brief* 2016;10:14-16.
37. Rao K., Farley W. J., Pflugfelder S. C. Association between high tear epidermal growth factor levels and corneal subepithelial fibrosis in dry eye conditions. *Investigative ophthalmology and visual science*. 2010;51(2):844-849. doi: 10.1167/iovs.09-3875.
38. Логай И. М., Петруня А. М., Фролов В. М. Патология органа зрения при заболеваниях печени. Одесса, 1998 [Logay I. M., Petrunya A. M., Frolov V. M. Eye pathology in diseases of the liver. Odessa, 1998 (in Russ.)].
39. Jorgensen C., Legouffe M. C., Perney P. et al. Sicca syndrome associated with hepatitis C virus infection. *Arthritis and Rheumatism*. 1996;39(7):1166-1171.
40. Rajalakshmy A. R., Malathi J., Madhavan H. N. HCV core and NS3 proteins mediate toll like receptor induced innate immune response in corneal epithelium. *Experimental eye research*. 2014;128:117-128. doi: 10.1016/j.exer.2014.09.011.
41. Jacobi C., Wenkel H., Jacobi A. et al. Hepatitis C and ocular surface disease. *American journal of ophthalmology*. 2007;144(5):705-711.
42. Акберова Г. Э., Чернакова Г. М., Клещева Е. А. и др. Роговично-конъюнктивальный кератит при вирусном гепатите С: особенности течения и аспекты терапии. *РМЖ. «Клиническая офтальмология»*. 2016;17(3):127-131 [Akberova G. E., Chernakova G. M., Kleshcheva E. A. et al. Dry eye syndrome in chronic hepatitis C: clinical features and therapy. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2016;17(3):127-131 (in Russ.)].
43. Siagris D., Pharmakakis N., Christofidou M. et al. Keratoconjunctivitis sicca and chronic HCV infection. *Infection*. 2002;30(4):229-233.
44. Cohen J. I. Epstein-Barr virus infection. *The New England journal of medicine*. 2000;343(7):481-492.
45. Pflugfelder S. C., Crouse C. A., Atherton S. S. Ophthalmic manifestations of Epstein-Barr virus infection. *International ophthalmology clinics*. 1993;33(1):95-101.
46. Whittingham S., McNeilage J., Mackay I. R. Primary Sjögren's syndrome after infectious mononucleosis. *Annals of internal medicine*. 1985;102(4):490-493.
47. Pflugfelder S. C., Wilhelmus K. R., Osato M. S. et al. The autoimmune nature of aqueous tear deficiency. *Ophthalmology*. 1986;93(12):1513-1517.
48. Pflugfelder S. C., Crouse C., Pereira I. et al. Amplification of Epstein-Barr virus genomic sequences in blood cells, lacrimal glands, and tears from primary Sjögren's syndrome patients. *Ophthalmology*. 1990;97(8):976-984.
49. Бржеский В. В., Калинина И. В., Калинина Н. М. и др. Роль оксидативно-стресса в патогенезе синдрома сухого глаза и возможности его коррекции. *Глаз*. 2016;6(106):9-15 [Brzesky V. V., Kalinina I. V., Kalinina N. M., et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of dry eye syndrome and the possibility of its correction. *Eye*. 2016;6(106):9-15 (in Russ.)].
50. Wakamatsu T. H., Dogru M., Tsubota K. Tearful relations: oxidative stress, inflammation and eye diseases. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2008;71(6):72-79.
51. Ковалевская М. А., Майчук Д. Ю., Бржеский В. В. и др. Синдром «красного глаза». М., 2010 [Kovalevskaya M. A., Maichuk D. Yu., Brzesky V. V. et al. «Red eye» syndrome. М., 2010 (in Russ.)].
52. Versura P., Profazio V., Giannaccare G. et al. Discomfort symptoms reduction and ocular surface parameters recovery with Artelac Rebalance treatment in mild-moderate dry eye. *European journal of ophthalmology*. 2013;23(4):488-495. doi: 10.5301/ejo.5000267.

Сведения об авторах: Чернакова Галина Мэлсовна — к.м.н., доцент. ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. 127486, Российская Федерация, г. Москва, Бескудниковский бульв., д. 59а. Клещева Елена Александровна — к.м.н., врач-офтальмолог. ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 123995, Российская Федерация, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1. Контактная информация: Клещева Елена Александровна, e-mail: klelen@mail.ru. Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 30.04.2018.

About the authors: Galina M. Chernakova — PhD, assistant professor. S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution. 59a, Beskudnikovskaya str., Moscow, 127486, Russian Federation. Elena A. Kleshcheva — PhD, ophthalmologist. Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 123995, Russian Federation. **Contact information:** Elena A. Kleshcheva, e-mail: klelen@mail.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 30.04.2018.