

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 617.7-085

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-1-109-116>

Поступила в редакцию 15.10.2020
Received 15.10.2020

Г. Р. Семак

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

МЕТОДЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ

Аннотация. Лечение хронических дистрофических заболеваний глазной поверхности всегда требует сопутствующей коррекции болезни сухого глаза (БСГ) тяжелой степени. Целью настоящей публикации явился анализ литературных данных, иллюстрирующих современные направления развития медикаментозной терапии хронических дистрофических заболеваний глазной поверхности, сопровождающихся тяжелой БСГ нешегреновской этиологии.

Поиск тематических публикаций осуществлялся в базе данных PubMed. По запросу «(dry-eye-disease AND treatment) NOT Sjögren» (фильтр: клинические исследования, рандомизированные контролируемые клинические исследования, метаанализы) за период с 2019 г. было найдено 56 результатов.

В обзор было включено 11 публикаций, описывающих результаты клинических исследований эффективности медикаментозных методов в лечении хронических дистрофических заболеваний роговицы.

В лечении БСГ тяжелой степени преобладающим направлением исследования является купирование воспаления в тканях глазной поверхности. Из нестероидных иммуномодулирующих препаратов наиболее часто изучались циклоспорин, а том числе в виде наноэмульсии, диквафосол и бевацизумаб. Была доказана их эффективность и безопасность. В Республике Беларусь нет единого подхода к ведению пациентов с тяжелой и коморбидной БСГ. Основным направлением является активация регенеративных процессов. При этом высокую эффективность демонстрирует плазма, обогащенная ростовыми факторами тромбоцитов, и субконъюнктивальное введение низкомолекулярного натрия гиалуроната.

Ключевые слова: дистрофические заболевания глазной поверхности, болезнь сухого глаза, плазма, обогащенная ростовыми факторами тромбоцитов, циклоспорин, диквафосол, гиалуроновая кислота

Для цитирования: Семак, Г. Р. Методы медикаментозной терапии хронических дистрофических заболеваний глазной поверхности / Г. Р. Семак // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 109–116. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-1-109-116>

Galina R. Semak

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

METHODS OF DRUG THERAPY FOR SEVERE DRY EYE DISEASE

Abstract. Treatment of chronic dystrophic diseases of the ocular surface always requires concomitant correction of severe dry eye disease (DED). The purpose of this publication was to analyze the literature data illustrating the current trends in the development of drug therapy for severe dry eye disease of non-Sjögren's etiology.

The search for thematic publications was carried out in the PubMed database. The query “(dry-eye-disease AND treatment) NOT Sjögren” (filter: clinical trials, randomized controlled clinical trials, meta-analyses) found 56 results since 2019.

The review included 11 publications describing the results of clinical studies of the effectiveness of drug methods in the treatment of severe DED.

In the treatment of severe DED, the prevailing direction of research is the relief of inflammation in the ocular surface tissues. Among the non-steroidal immunomodulatory drugs, the majority of studies were dedicated to cyclosporine, including its nanoemulsion form, diquafosol and bevacizumab. Their effectiveness and safety have been proven. In the Republic of Belarus, there is no unified approach to the management of patients with severe and comorbid DED. The main focus is on the activation of regenerative processes. Platelet rich plasma and subconjunctival administration of low molecular weight sodium hyaluronate demonstrated high efficiency.

Keywords: dystrophic diseases of the ocular surface, dry eye disease, platelet rich plasma, cyclosporine, diquafosol, hyaluronic acid

For citation: Semak G. R. Methods of drug therapy for severe dry eye disease. *Vesti Natsyonal'nai akademii nauk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 1, pp. 109–116 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-1-109-116>

Введение. Глазная поверхность представляет собой сложно функционирующий многокомпонентный комплекс структур, состояние каждой из которых влияет на прозрачность роговицы и непосредственно на зрительные функции. Любые дистрофические изменения глазной поверхности сопровождаются развитием болезни сухого глаза (БСГ) различной степени тяжести. Купирование ксероза является ключевым фактором эффективности терапии дистрофических поражений глазной поверхности и улучшения зрительных функций.

БСГ – широко распространенное заболевание, значительно снижающее зрительные функции и качество жизни пациентов, что имеет выраженные социально-экономические последствия. По разным данным, симптомы, ассоциированные с БСГ, встречаются у 20–50 % населения [1, 2].

Патогенез заболевания сложный и включает несколько звеньев, потенцирующих друг друга и приводящих к нарушению гомеостаза в тканях глазной поверхности, гиперосмолярности слезы, хроническому воспалению в эпителии роговицы и конъюнктивы, нестабильности слезной пленки, нейро-сенсорным нарушениям.

Лечение БСГ должно быть комплексным, многокомпонентным и последовательным. При этом необходимо понимать, что часто оно длительное и требует применения хирургических методов. Особенно в случае, когда БСГ сопровождается другой патологией глазной поверхности: кератитами, конъюнктивитами, дистрофиями роговицы различной этиологии. Все эти состояния либо вызывают недостаточность лимбальных стволовых клеток (ЛСК) различной степени тяжести, либо являются ее следствием. Недостаточность ЛСК ведет к замедлению регенерации поврежденного роговичного эпителия, потенцирует тяжелые поражения, для лечения которых необходимо применение трансплантации роговицы.

Современные методы консервативного лечения дистрофических поражений глазной поверхности включают стратегии слезозамещения, уменьшения оттока слезы, подавления воспаления в тканях глазной поверхности и модификации микроклимата глазной поверхности [3]. Согласно результатам большого количества исследований, применение инстилляций, содержащих натрия гиалуронат, позволяет добиться как субъективного, так и объективного улучшения проявлений БСГ. Лубриканты, содержащие гиалуроновую кислоту (ГК) высокой и низкой молекулярной массы, являются первой линией терапии и эффективны в монорежиме при БСГ I–II степени тяжести. В то же время при III–IV степени БСГ (тяжелой) или коморбидной БСГ подобный подход не позволяет добиться желаемого результата и требует применения нескольких препаратов, влияющих на разные патогенетические механизмы.

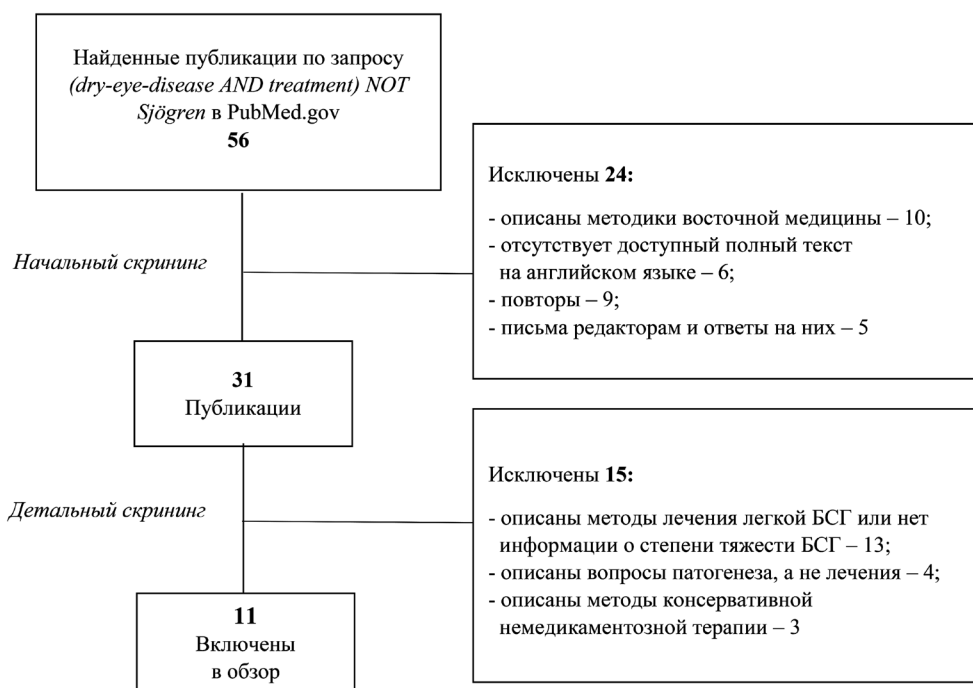
Цель настоящего обзора – анализ литературных данных, иллюстрирующих современные направления развития медикаментозной терапии хронических дистрофических заболеваний глазной поверхности, сопровождающихся тяжелой болезнью сухого глаза нешегреновской этиологии.

Материалы и методы исследования. Поиск тематических публикаций осуществлялся в базе данных PubMed. По запросу «(dry-eye-disease AND treatment) NOT Sjögren» (фильтр: клинические исследования, рандомизированные контролируемые клинические исследования, метаанализы) за период с 2019 г. было найдено 56 результатов. Из дальнейшего анализа исключались: публикации, описывающие методы восточной медицины, не имеющие доступного полного текста на английском языке, повторяющиеся статьи, статьи, касающиеся вопросов патогенеза, а не лечения БСГ, статьи, описывающие исследования лечения нетяжелой БСГ либо не содержащие информации о степени тяжести БСГ (см. рисунок).

Согласно TFOS DEWS II Management and Therapy Report, опубликованному в журнале *The Ocular Surface* в 2017 г. [13], медикаментозная терапия БСГ может быть направлена на восстановление недостаточности слезы, купирование патологии век и воспаления в тканях глазной поверхности.

Исходя из полученных результатов обзора оригинальных статей, опубликованных в 2019–2020 гг., в настоящее время в лечении БСГ тяжелой степени преобладающим направлением исследования является третий подход, означающий направленность на патогенетическое, а не симптоматическое лечение.

Гомеостаз слезной жидкости поддерживается в пределах слезной функциональной единицы (СФЕ), включающей глазную поверхность, слезные железы и иннервирующий аппарат [14]. Количество секретируемой слезы и частота мигательных движений регулируются импульсами с поверхности глаза и слизистой носа. Влияние оказывают также факторы внешней среды (влажность, скорость движения потоков воздуха, инсоляция) и сопутствующая общесоматическая патология (сахарный диабет, гипотиреоз, нарушения липидного обмена, артериальная гипертензия). В результате нарушается функционирование СФЕ, что ведет к развитию гиперосмолярности слезы, которая, являясь основным звеном патогенеза БСГ, повреждает глазную поверхность как непосредственно, так и индуцируя воспаление [15].



Алгоритм отбора статей для систематического обзора
Algorithm for selecting articles for systematic review

Результаты и их обсуждение. Результаты анализа включенных публикаций суммированы в таблице.

Считается, что гиперосмолярность запускает сигнальный каскад в клетках эпителия роговицы и конъюнктивы, приводящий к высвобождению провоспалительных цитокинов и протеаз (ИЛ-1, ИЛ-17, ИФН- γ , ФНО- α , матриксные металлопротеазы). Эти медиаторы, наряду с гиперосмолярностью как таковой, вызывают апоптоз бокаловидных и поверхностных эпителиальных клеток эпителия роговицы и конъюнктивы. Повреждение усиливается привлекаемыми в ткани глазной поверхности активированными Т-лимфоцитами [15]. Результатом воспаления являются эпителиопатия и нестабильность слезной пленки. Уменьшение времени разрыва слезной пленки увеличивает испарение водного компонента слезы, потенцирует гиперосмолярность и замыкает порочный круг патогенеза БСГ, что способствует прогрессированию дистрофии тканей глазной поверхности.

Местное применение глюкокортикоидов эффективно подавляет локальное воспаление и способствует улучшению состояния глазной поверхности [16]. Однако их использование сопряжено с побочными эффектами – офтальмогипертензией, катарактой, оппортунистическими инфекциями – даже в случае непродолжительного использования [13].

Из нестероидных иммуномодулирующих препаратов наиболее часто изучались циклоспорин, в том числе в виде наномульсии, диквафосол и бевацизумаб.

Диквафосол, являясь агонистом пуринергического рецептора P2Y₂, стимулирует секрецию муцинового и водного компонента слезной пленки [17]. В настоящее время диквафосол 3 % одобрен для лечения БСГ только в Японии и Южной Корее, хотя его способность уменьшать OSDI, увеличивать слезопродукцию и восстанавливать липидный слой слезной пленки была показана в нескольких рандомизированных клинических исследованиях [18]. Также в ряде публикаций была отмечена способность натрия гиалуроната потенцировать эффекты диквафосола [19, 20]. При этом метаанализ, включавший 4 рандомизированных клинических исследования [4], не показал достоверно более высокой эффективности бесконсервантных слезозаменителей по сравнению со слезозаменителями, содержащими консерванты. Эффект оценивался с учетом динамики показателей OSDI, пробы Ширмера, времени разрыва слезной пленки, осмолярности слезы.

Циклоспорин, ингибируя кальциневрин, предотвращает активацию Т-лимфоцитов и последующее высвобождение провоспалительных цитокинов [21]. Биодоступность циклоспорина обусловлена его гидрофобной структурой. Наномицеллярная форма обладает большей биодоступностью и стабильностью, что потенциально повышает эффективность препарата [21].

Эффективность методов медикаментозной терапии тяжелой болезни сухого глаза
Effectiveness of drug therapy methods for severe dry eye disease

Авторы	Метод лечения	Режим лечения	Сроки лечения	Время разрыва слезной пленки, с	Индекс OSDI	Проба Ширмера	Побочные эффекты
Ribeiro M. V. M. R. с соавт., 2019 (метаанализ) [4]							
Safarzadeh M. с соавт., 2016 [5]	Бесконсервантные слезозаменители (дексран 70 – 1 мг/мл, гипромеллоза – 3 мг/мл, гидроксипропил, метилцеллюлоза, хлорид натрия)	Нет данных	4 недели	Увеличение на 0,67 ($p < 0,001$)	Уменьшение на 11,66 ($p < 0,001$)	Увеличение на 0,62 мм ($p < 0,001$)	Нет данных
Nelson J. D. с соавт., 1988 [6]	Слезозаменители с консервантом (гидроксипропил метилцеллюлоза – 0,3 г, декстрана гидроксипропил – 0,1 г и бензалкония хлорид 0,01 %)	Нет данных	4 недели	Увеличение на 0,94 ($p < 0,001$)	Уменьшение на 9,54 ($p < 0,001$)	Увеличение на 0,46 мм ($p < 0,001$)	Нет данных
	Бесконсервантные слезозаменители (0,1 % натрия гиалуронат)	Нет данных	8 недель	Увеличение на 1,4 (стат. значимо)	Нет данных	Увеличение на 1,4 мм (стат. значимо)	Нет данных
	Слезозаменители с консервантом	Нет данных	8 недель	Увеличение на 1,5 (стат. значимо)	Нет данных	Увеличение на 1,3 мм (стат. значимо)	Нет данных
Nam K. с соавт., 2019 (метаанализ) [7]	Дикафосол 3 %	Нет данных	4 недели	Увеличение на 0,74 (95 % CI: 0,40–1,09) по сравнению с контрольной группой (слезозаменители с ГК)	Нет данных	Увеличение на 0,74 мм (95 % CI: 0,24–1,24) по сравнению с контрольной группой (слезозаменители с ГК)	Не было сообщений о токсичности или побочных эффектах дикафосола
Garcia-Consa V. с соавт., 2019 [8]	PRP из аутологичной плазмы	6 раз в день	30 дней	Увеличение на 1,7 ($p = 0,024$)	Уменьшение на 23,18 ($p = 0,001$)	Увеличение на 1,95 мм ($p = 0,001$)	Не отмечено
	Гиалуронат натрия 0,18 %	4 раза в день	30 дней	Увеличение на 0,2 ($p = 0,001$)	Уменьшение на 5,56 ($p = 0,001$)	Увеличение на 0,2 мм ($p = 0,001$)	Не отмечено
Sacchetti M. с соавт., 2019 [9]	Рекомбинантный человеческий фактор роста нервов (rhNGF) – 20 мг/мл	2 раза в день	4 недели	Увеличение на 2,6 ($p < 0,001$)	Уменьшение на 22,9 ($p < 0,001$)	Увеличение на 5,3 мм ($p < 0,001$)	Легкой степени: повышенная чувствительность глаз, раздражение глаз, зуд, болезненность век, затуманенность зрения
	Рекомбинантный человеческий фактор роста нервов (rhNGF) – 20 мг/мл	2 раза в день	4 недели	Увеличение на 0,5 ($p = 0,4$)	Уменьшение на 16,7 ($p < 0,001$)	Увеличение на 3 мм ($p = 0,0734$)	Раздражение конъюнктивы, чувство инородного тела, конъюнктивит (15 %)
Park C. H. с соавт., 2019 [10]	Циклоспорин 0,05 %, наноземульсия	2 раза в день	12 недель	Увеличение на 1,69 ($p < 0,0001$)	Уменьшение на 13,03 ($p < 0,0001$)	Увеличение на 1,47 мм ($p = 0,0031$)	
	Циклоспорин 0,05 %	2 раза в день	12 недель	Увеличение на 1,29 ($p = 0,0006$)	Уменьшение на 12,98 ($p < 0,0001$)	Увеличение на 2,63 мм ($p = 0,0005$)	
	Дикафосол 3 %	6 раз в день	12 недель	Увеличение на 0,73 ($p = 0,0281$)	Уменьшение на 16,11 ($p < 0,0001$)	Увеличение на 1,06 мм (стат. незначимо)	
Lievens C. с соавт., 2019 [11]	Лубрикант на основе 1 %-ной карбокси-метил-целлюлозы (с высокой вязкостью)	2 раза в день	30 дней	Увеличение на 1 ($p < 0,001$)	Уменьшение на 7,5 ($p < 0,001$)	–	Ухудшение зрения (7 %), гиперемия конъюнктивы (5 %)
Kasetsuwan N. с соавт., 2020 [12]	Бевацизумаб 0,05 %	4 раза в день	12 недель	Увеличение на 2,43 ($p < 0,001$)	Уменьшение на 11,77 ($p < 0,001$)	Увеличение на 0,39 мм (стат. незначимо)	Не отмечалось

Согласно результатам исследований, наноэмульсия циклоспорина имеет такой же эффект в лечении БСГ, как и обычная его форма. При этом ее эффект сопоставим с эффектом диквафосола [10]. В то же время было отмечено, что циклоспорин демонстрирует недостаточную эффективность в лечении БСГ послеоперационной, БСГ, индуцированной ношением контактных линз, БСГ при эндокринной офтальмопатии [21].

Двойное слепое, плацебо-контролируемое рандомизированное исследование эффективности бевацизумаба 0,05 % в виде глазных капель для лечения БСГ III–IV степени (время разрыва слезной пленки менее 5 с) показало, что на фоне инстилляций бевацизумаба чаще увеличивалось время разрыва слезной пленки, более значительно снижался индекс OSDI по сравнению с плацебо. Не было выявлено побочных эффектов применения бевацизумаба 0,05 % в виде глазных капель при лечении БСГ [22].

Исследуется также эффективность применения биологических препаратов в лечении БСГ.

Фактор роста нервов (ФРН) играет важную роль в трофике, чувствительности и заживлении роговицы и конъюнктивы [23]. Рекомбинантный человеческий ФРН продуцируется *E. coli* и разрешен к применению в лечении тяжелых нейротрофических кератитов. Инстилляции ФРН в конъюнктивальную полость позволяли достичь уменьшения степени тяжести БСГ, стабилизировали водный и муциновый слой слезной пленки. Эффект от лечения сохранялся и на протяжении 4 недель после прекращения применения препарата [23].

Описано использование препаратов из крови для лечения заболеваний переднего отрезка глазного яблока. Эффективность местного применения плазмы крови при БСГ, эрозиях и язвах роговицы объясняется высоким содержанием в ней факторов роста. Пуповинная кровь, кроме этого, является источником стволовых клеток [24]. Обзор полученных данных показал, что плазма, обогащенная ростовыми факторами тромбоцитов (PRP) эффективнее других препаратов уменьшает проявления симптомов БСГ. При этом эффекты лучше проявляются при тяжелой БСГ и длительном применении аутологичной PRP [8].

В настоящее время в Республике Беларусь нет единого подхода к ведению пациентов с тяжелой и коморбидной БСГ. При наличии большого разнообразия слезозаменителей, высокоэффективных при лечении БСГ I–II степени, врачи сталкиваются со значительными трудностями при лечении тяжелых дистрофических заболеваний глазной поверхности.

Диквафосол зарегистрирован только на территории Японии и Южной Кореи, применение циклоспорина и бевацизумаба ограничивает их высокая стоимость. Биологические препараты сложны в изготовлении и применяются пока только в исследовательских целях.

Однако очевидно, что патогенетическая направленность терапии и комплексный подход приносят большую пользу пациентам с дистрофическими поражениями глазной поверхности. Важным компонентом, на наш взгляд, является активация регенеративных процессов в тканях глазной поверхности, особенно в случаях ее хронического тяжелого поражения.

Исследования, проводимые в последние годы в нашей стране, подтверждают эффективность применения плазмы, обогащенной ростовыми факторами тромбоцитов при буллезной кератопатии, острых воспалительных заболеваниях глазной поверхности, болезни трансплантата.

В эксперименте *in vitro* было выявлено рост-стимулирующее действие 5 % плазмы, обогащенной ростовыми факторами тромбоцитов, на мезенхимальные стволовые клетки. При культивировании в присутствии препарата низкомолекулярной ГК мезенхимальные стромальные клетки приобретали более удлиненные и утолщенные отростки (псевдоподии), морфологически более контрастные, отсутствовали клетки, отлипшие от дна культурального флакона, что свидетельствует об их активном росте и отсутствии нежизнеспособных округлых клеток. Результаты эксперимента позволяют говорить о благоприятном влиянии как плазмы, обогащенной ростовыми факторами тромбоцитов, так и низкомолекулярной ГК на стволовые клетки, что особенно важно при лечении хронических дистрофических заболеваний глазной поверхности, сопровождающихся недостаточностью лимбальных стволовых клеток.

В клинических исследованиях активно изучается влияние низкомолекулярной ГК на процессы, протекающие в тканях роговицы при хронических дистрофических заболеваниях роговицы [25]. Была исследована эффективность субконъюнктивального применения низкомолекулярного натрия гиалуроната в комплексном лечении кератитов, эндотелиально-эпителиальной дистрофии, болезни трансплантата, кератопатии на фоне глаукомы. С помощью иммуногистохимического метода было показано, что экзогенно введенная ГК низкой молекулярной массы CD44-опосредованно стимулирует синтез эндогенного гиалуронана, восстанавливая гомеостаз слезной пленки, что обеспечивает дли-

тельное сохранение эффекта от терапии. При этом молекула ГК в 500–700 кДа недостаточно индуцирует синтез и активацию провоспалительного MMP9 в эпителии роговицы [26].

Терапия с применением инъекционной формы низкомолекулярного натрия гиалуроната стабилизировала водный, муциновый и липидный слои слезной пленки, способствуя тем самым разрешению проявлений БСГ. После трехкратного еженедельного введения низкомолекулярного натрия гиалуроната у пациентов с БСГ на фоне эндотелиально-эпителиальной дистрофии наблюдалось увеличение показателя пробы Ширмера на 11 мм, увеличение времени разрыва слезной пленки на 4 с, снижение индекса OSDI на 36 пунктов по сравнению с начальными уровнями (результаты статистически достоверны) [27].

Заключение. Несмотря на многочисленные исследования и быстрое появление новых методов лечения БСГ, лечение тяжелых поражений глазной поверхности остается сложной задачей. Применяемые в этих целях препараты с доказанной эффективностью часто дорогостоящи. Для достижения эффекта приходится прибегать к длительному комбинированному лечению, в том числе с применением хирургических техник.

Основным направлением в лечении тяжелых поражений глазной поверхности в Республике Беларусь является активация регенеративных процессов. При этом высокую эффективность демонстрирует плазма, обогащенная ростовыми факторами тромбоцитов, и субконъюнктивальное введение низкомолекулярного натрия гиалуроната. Применение активаторов процессов регенерации потенцирует эффекты противовоспалительного лечения, создает благоприятное микроокружение ЛСК. Это позволяет не только восстановить гомеостаз слезы, но и поддерживать его в течение длительного времени, что актуально при лечении хронических дистрофических поражений тканей глазной поверхности, в том числе для сохранения и восстановления прозрачности роговицы. Предлагаемые методы лечения БСГ неинвазивны и широко доступны.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. TFOS DEWS II definition and classification report / J. P. Craig [et al.] // *Ocul. Surf.* – 2017. – Vol. 15, N 3. – P. 276–283. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.008>
2. TFOS DEWS II epidemiology report / F. Stapleton [et al.] // *Ocul. Surf.* – 2017. – Vol. 15, N 3. – P. 334–365. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.003>
3. Nam, K. Efficacy and safety of topical 3 % diquafosol ophthalmic solution for the treatment of multifactorial dry eye disease: meta-analysis of randomized clinical trials / K. Nam, H. J. Kim, A. Yoo // *Ophthalm. Res.* – 2019. – Vol. 61, N 4. – P. 188–198. <https://doi.org/10.1159/000492896>
4. Effectiveness of using preservative-free artificial tears versus preserved lubricants for the treatment of dry eyes: a systematic review / M. V. M. R. Ribeiro [et al.] // *Arq. Bras. Oftalmol.* – 2019. – Vol. 82, N 5. – P. 436–445. <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20190097>
5. Safarzadeh, M. Comparison of the clinical efficacy of preserved and preservative-free hydroxypropyl methylcellulose-dextran-containing eyedrops / M. Safarzadeh, P. Azizzadeh, P. Akbarshahi // *J. Optometry.* – 2017. – Vol. 10, N 4. – P. 258–264. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2016.11.002>
6. Nelson, J. D. Sodium hyaluronate and polyvinyl alcohol artificial tear preparations: a comparison in patients with keratoconjunctivitis sicca / J. D. Nelson, R. L. Farris // *Arch. Ophthalmol.* – 1988. – Vol. 106, N 4. – P. 484–487. <https://doi.org/10.1001/archophth.1988.01060130530029>
7. Nam, K. Efficacy and safety of topical 3 % diquafosol ophthalmic solution for the treatment of multifactorial dry eye disease: meta-analysis of randomized clinical trials / K. Nam, H. J. Kim, A. Yoo // *Ophthalm. Res.* – 2019. – Vol. 61, N 4. – P. 188–198. <https://doi.org/10.1159/000492896>
8. Efficacy and safety of treatment of hyposecretory dry eye with platelet-rich plasma / V. Garcia-Conca [et al.] // *Acta Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 97, N 2. – P. e170–e178. <https://doi.org/10.1111/aos.13907>
9. Effect of recombinant human nerve growth factor eye drops in patients with dry eye: a phase IIa, open label, multiple-dose study / M. Sacchetti [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 104, N 1. – P. 127–135. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-312470>
10. Efficacy of topical cyclosporine nanoemulsion 0.05 % compared with topical cyclosporine emulsion 0.05 % and diquafosol 3 % in dry eye / C. H. Park [et al.] // *Korean J. Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 33, N 4. – P. 343–352. <https://doi.org/10.3341/kjo.2018.0116>
11. Evaluation of an enhanced viscosity artificial tear for moderate to severe dry eye disease: a multicenter, double-masked, randomized 30-day study / C. Lievens [et al.] // *Cont. Lens Anterior Eye.* – 2019. – Vol. 42, N 4. – P. 443–449. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2018.12.003>
12. Efficacy of topical bevacizumab 0.05 % eye drops in dry eye disease: a double-masked, randomized trial / N. Kasetsuwan [et al.] // *PLoS ONE.* – 2020. – Vol. 15, N 6. – P. e0234186. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234186>

13. TFOS DEWS II Management and Therapy Report / L. Jones [et al.] // *Ocular Surface*. – 2017. – Vol. 15, N 3. – P. 575–628. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.006>
14. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye / M. E. Stern [et al.] // *Exp. Eye Res.* – 2004. – Vol. 78, N 3. – P. 409–416. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2003.09.003>
15. TFOS DEWS II Pathophysiology Report / A. J. Bron [et al.] // *Ocular Surface*. – 2017. – Vol. 15, N 3. – P. 438–510. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.011>
16. Comparison of topical dry eye medications for the treatment of keratoconjunctivitis sicca in a botulinum toxin B-induced mouse model / K. Lekhanont [et al.] // *Cornea*. – 2007. – Vol. 26, N 1. – P. 84–89. <https://doi.org/10.1097/01.ico.0000240079.24583.a1>
17. Tetrasodium increases the concentration of mucin-like substances in tears of healthy human subjects / Chika Shigeyasu [et al.] // *Curr. Eye Res.* – 2015. – Vol. 40, N 9. – P. 878–883. <https://doi.org/10.3109/02713683.2014.967871>
18. A randomised, parallel-group comparison study of diquafosol ophthalmic solution in patients with dry eye in China and Singapore / L. Gong [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 99, N 7. – P. 903–908. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-306084>
19. Additive effect of preservative-free sodium hyaluronate 0.1 % in treatment of dry eye syndrome with diquafosol 3 % eye drops / H. S. Hwang [et al.] // *Cornea*. – 2014. – Vol. 33, N 9. – P. 935–941. <https://doi.org/10.1097/ico.0000000000000213>
20. Clinical evaluation of the additive effect of diquafosol tetrasodium on sodium hyaluronate monotherapy in patients with dry eye syndrome: a prospective, randomized, multicenter study / K. Kamiya [et al.] // *Eye*. – 2012. – Vol. 26, N 10. – P. 1363–1368. <https://doi.org/10.1038/eye.2012.166>
21. Systematic review of randomised clinical trials on topical ciclosporin A for the treatment of dry eye disease / M. Sacchetti [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 98, N 8. – P. 1016–1022. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304072>
22. Efficacy of topical bevacizumab 0.05 % eye drops in dry eye disease: A double-masked, randomized trial / N. Kaset-suwan [et al.] // *PLoS ONE*. – 2020. – Vol. 15, N 6. – P. e0234186. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234186>
23. Effect of recombinant human nerve growth factor eye drops in patients with dry eye: a phase IIa, open label, multiple-dose study / M. Sacchetti [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 104, N 1. – P. 127–135. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-312470>
24. Blood-based treatments for severe dry eye disease: the need of a consensus / F. Bernabei [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8, N 9. – P. 1478. <https://doi.org/10.3390/jcm8091478>
25. Семак, Г. Р. Низкомолекулярная гиалуроновая кислота в лечении кератопатии на фоне глаукомы [Электронный ресурс] / Г. Р. Семак, И. Ю. Жерко // *Достижения медицинской науки Беларуси* – 2019. – Режим доступа: http://med.by/dmn/book.php?book=19-14_9. – Дата доступа: 09.03.2020.
26. Особенности экспрессии биомолекулярных маркеров (CD44, mmp9, TGFβ1) в оценке эффективности лечения эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы / Г. Р. Семак [и др.] // *Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук.* – 2019. – Т. 16, № 4. – P. 477–487.
27. Семак, Г. Р. Клинические результаты использования препаратов гиалуроновой кислоты в лечении кератопатии / Г. Р. Семак, И. Ю. Жерко, Н. Г. Розуванова // *Офтальмология. Вост. Европа*. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 237–245.

References

1. Craig J. P., Nichols K. K., Akpek E. K., Caffery B., Dua H. S., Joo C.-K. [et al.]. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocular Surface*, 2017, vol. 15, no. 3, pp. 276–283. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.008>
2. Stapleton F., Alves M., Bunya V. Y., Jalbert I., Lekhanont K., Malet F. [et al.]. TFOS DEWS II epidemiology report. *Ocular Surface*, 2017, vol. 15, no. 3, pp. 334–365. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.003>
3. Nam K., Kim H. J., Yoo A. Efficacy and safety of topical 3 % diquafosol ophthalmic solution for the treatment of multifactorial dry eye disease: meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmic Research*, 2019, vol. 61, no. 4, pp. 188–198. <https://doi.org/10.1159/000492896>
4. Ribeiro M. V. M. R., Barbosa F. T., Ribeiro L. E. F., de Sousa-Rodrigues C. F., Ribeiro E. A. N. Effectiveness of using preservative-free artificial tears versus preserved lubricants for the treatment of dry eyes : a systematic review. *Arquivos brasileiros de Oftalmologia*, 2019, vol. 82, no. 5, pp. 436–445. <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20190097>
5. Safarzadeh M., Azzadeh P., Akbarshahi P. Comparison of the clinical efficacy of preserved and preservative-free hydroxypropyl methylcellulose-dextran-containing eyedrops. *Journal of Optometry*, 2017, vol. 10, no. 4, pp. 258–264. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2016.11.002>
6. Nelson J. D., Farris R. L. Sodium hyaluronate and polyvinyl alcohol artificial tear preparations: a comparison in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Archives of Ophthalmology*, 1988, vol. 106, no. 4, pp. 484–487. <https://doi.org/10.1001/archophth.1988.01060130530029>
7. Nam K., Kim H. J., Yoo A. Efficacy and safety of topical 3 % diquafosol ophthalmic solution for the treatment of multifactorial dry eye disease: meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmic Research*, 2019, vol. 61, no. 4, pp. 188–198. <https://doi.org/10.1159/000492896>
8. Garcia-Conca V., Abad-Collado M., Hueso-Abancens J. R., Mengual-Verdú E., Piñero D. P., Aguirre-Balsalobre F., Molina J. C. Efficacy and safety of treatment of hyposecretory dry eye with platelet-rich plasma. *Acta Ophthalmologica*, 2019, vol. 97, no. 2, pp. e170–e178. <https://doi.org/10.1111/aos.13907>
9. Sacchetti M., Lambiasi A., Schmid D., Schmetterer L., Ferrari M., Mantelli F., Allegretti M., Garhofer G. Effect of recombinant human nerve growth factor eye drops in patients with dry eye: a phase IIa, open label, multiple-dose study. *British Journal of Ophthalmology*, 2020, vol. 104, no. 1, pp. 127–135. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-312470>

10. Park C. H., Kim M. K., Kim E. C., Kim J. Y., Kim T. I., Kim H. K. [et al.]. Efficacy of topical cyclosporine nanoemulsion 0.05 % compared with topical cyclosporine emulsion 0.05 % and diquafosol 3 % in dry eye. *Korean Journal of Ophthalmology*, 2019, vol. 33, no. 4, pp. 343–352. <https://doi.org/10.3341/kjo.2018.0116>
11. Lievens C., Berdy G., Douglass D., Montaquila S., Lin H., Simmons P., Carlisle-Wilcox C., Vehige J., Haque S. Evaluation of an enhanced viscosity artificial tear for moderate to severe dry eye disease: a multicenter, double-masked, randomized 30-day study. *Contact Lens and Anterior Eye*, 2019, vol. 42, no. 4, pp. 443–449. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2018.12.003>
12. Kasetsuwan N., Chantalarawan K., Reinprayoon U., Uthathammarat L. Efficacy of topical bevacizumab 0.05 % eye drops in dry eye disease: a double-masked, randomized trial. *PLoS ONE*, 2020, vol. 15, no. 6, p. e0234186. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234186>
13. Jones L., Downie L. E., Korb D., Benitez-del-Castillo J. M., Dana R., Deng S. X. [et al.]. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocular Surface*, 2017, vol. 15, no. 3, pp. 575–628. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.006>
14. Stern M. E., Gao J., Siemasko K. F., Beuerman R. W., Pflugfelder S. C. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Experimental Eye Research*, 2004, vol. 78, no. 3, pp. 409–416. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2003.09.003>
15. Bron A. J., de Paiva C. S., Chauhan S. K., Bonini S., Gabison E. E., Jain S. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocular Surface*, 2017, vol. 15, no. 3, pp. 438–510. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.011>
16. Lekhanont K., Leyngold I., Suwan-Apichon O., Rangsin R., Chuck R. S. Comparison of topical dry eye medications for the treatment of keratoconjunctivitis sicca in a botulinum toxin B-induced mouse model. *Cornea*, 2007, vol. 26, no. 1, pp. 84–89. <https://doi.org/10.1097/01.icc.0000240079.24583.a1>
17. Chika Shigeyasu, Shinichiro Hirano, Yoko Akune, Masakazu Yamada. Diquafosol tetrasodium increases the concentration of mucin-like substances in tears of healthy human subjects. *Current Eye Research*, 2015, vol. 40, no. 9, pp. 878–883. <https://doi.org/10.3109/02713683.2014.967871>
18. Gong L, Sun X, Ma Z. [et al.]. A randomised, parallel-group comparison study of diquafosol ophthalmic solution in patients with dry eye in China and Singapore. *British Journal of Ophthalmology*, 2015, vol. 99, no. 7, pp. 903–908. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-306084>
19. Hwang H. S., Sung Y.-M., Lee W. S., Kim E. C. Additive effect of preservative-free sodium hyaluronate 0.1 % in treatment of dry eye syndrome with diquafosol 3 % eye drops. *Cornea*, 2014, vol. 33, no. 9, pp. 935–941. <https://doi.org/10.1097/ico.0000000000000213>
20. Kamiya K., Nakanishi M., Ishii R., Kobashi H., Igarashi A., Sato N., Shimizu K. Clinical evaluation of the additive effect of diquafosol tetrasodium on sodium hyaluronate monotherapy in patients with dry eye syndrome: a prospective, randomized, multicenter study. *Eye*, 2012, vol. 26, no. 10, pp. 1363–1368. <https://doi.org/10.1038/eye.2012.166>
21. Sacchetti M., Mantelli F., Lambiase A., Mastropasqua A., Merlo D., Bonini S. Systematic review of randomised clinical trials on topical ciclosporin A for the treatment of dry eye disease. *British Journal of Ophthalmology*, 2014, vol. 98, no. 8, pp. 1016–1022. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304072>
22. Kasetsuwan N., Chantalarawan K., Reinprayoon U., Uthathammarat L. Efficacy of topical bevacizumab 0.05 % eye drops in dry eye disease: a double-masked, randomized trial. *PLoS ONE*, 2020, vol. 15, no. 6, p. e0234186. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234186>
23. Sacchetti M., Lambiase A., Schmidl D., Schmetterer L., Ferrari M., Mantelli F., Allegretti M., Garhofer G. Effect of recombinant human nerve growth factor eye drops in patients with dry eye: a phase IIa, open label, multiple-dose study. *British Journal of Ophthalmology*, 2020, vol. 104, no. 1, pp. 127–135. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-312470>
24. Bernabei F., Roda M., Buzzi M., Pellegrini M., Giannaccare G., Versura P. Blood-based treatments for severe dry eye disease: the need of a consensus. *Journal of Clinical Medicine*, 2019, vol. 8, no. 9, p. 1478. <https://doi.org/10.3390/jcm8091478>
25. Semak G. R., Zherko I. Yu. Low molecular weight hyaluronic acid in the treatment of keratopathy with glaucoma. *Achievements of the medical science of Belarus – 2019*. Available at: http://med.by/dmn/book.php?book=19-14_9 (accessed 09.03.2020) (in Russian).
26. Semak G. R., Zakharova V. A., Kletsii S. K., Letkovskaya T. A., Zherko I. Yu. Features of the biomolecular markers expression (CD44, MMP9, TGFβ1) in assessing the effectiveness of the endothelial-epithelial corneal dystrophy treatment. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 4, pp. 477–487 (in Russian).
27. Semak G. R., Zherko I. Yu., Rozuvanova N. G. Clinical results of the hyaluronic acid use in the treatment of keratopathy. *Oftal'mologiya. Vostochnaya Evropa [Ophthalmology. Eastern Europe]*, 2019, vol. 9, no. 2, pp. 237–245 (in Russian).

Информация об авторе

Семак Галина Романовна – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: semakgalina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8505-8273>

Information about the author

Galina R. Semak – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: semakgalina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8505-8273>