

Зборовская А. В., д-р мед. наук, старший научный сотрудник, заведующая отделением воспалительной патологии глаза

Горянова И. С., врач-офтальмолог отделения воспалительной патологии глаза

Колесниченко В. В., младший научный сотрудник отделения воспалительной патологии глаза

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии имени В. П. Филатова НАМН Украины», г. Одесса, Украина

Комплексное лечение синдрома сухого глаза у пациентов с синдромом Шегрена путем применения препарата бесконсервантных капель, содержащих гиалуронат натрия 0,4 % и комплекса нутрицевтиков

Резюме

Цель исследования – повысить эффективность лечения синдрома сухого глаза у пациентов с синдромом Шегрена путем применения препарата бесконсервантных капель, содержащих гиалуронат натрия 0,4 % и комплекса нутрицевтиков.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии имени В. П. Филатова НАМН Украины». В исследование вошли 64 пациента в возрасте от 34 до 58 лет (128 глаз) с синдромом сухого глаза, который сопровождается синдром Шегрена. Обследование пациентов включало: оценку жалоб, визометрию, рефрактометрию, бактериологический посев с конъюнктивы и носоглотки, биомикроскопию, офтальмоскопию, выполнение проб Ширмера и Норна, оценку «комфортности применения капель» по анкете. Это исследование является продолжением проведенного ранее на базе ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии имени В. П. Филатова НАМН Украины» по эффективности применения глазных бесконсервантных капель, содержащих гиалуроновую кислоту 0,4 % при лечении синдрома Шегрена.

Результаты. До назначения комплексного лечения инстилляций проба Норна составляла 6,55 с (SD 1,57) при минимуме 3 с, а максимуме 9 с, медиане 6,5 с. Через 3 месяца лечения на фоне приема капель проба Норна в 1-й группе составила в среднем 14,66 (SD 1,07) против 13,86 (SD 1,07) во 2-й, однако разница статистически не достоверна ($p = 1,0$). Среднее количество необходимых зака-

пываний в день для 1-й группы составила 4,1 (SD 1,04), а для 2-й группы – 5,27 (SD 1,11).

Выводы. Применение инстилляций бесконсервантных капель, содержащих гиалуронат натрия 0,4 % (во флаконе, оснащенном инновационным многократным офтальмологическим дозатором нажимного типа (OSD)) в сочетании с применением комплекса нутрицевтиков в лечении синдрома сухого глаза у пациентов с синдромом Шегрена эффективное и позволяет достичь устойчивого и длительного эффекта.

Ключевые слова: синдром Шегрена, гиалуроновая кислота, искусственная слеза, проба Ширмера, проба Норна, синдром сухого глаза, слезная пленка.

Введение

Болезнь Шегрена – системное заболевание невыясненной этиологии, патологической основой которого является хронический аутоиммунный и лимфопролиферативный процесс в секретирующих эпителиальных железах с развитием паренхиматозного сиаладенита и сухого кератоконъюнктивита. Синдром Шегрена, или вторичный синдром Шегрена – вторичное поражение слюнных и слезных желез, развивающееся у 5–25 % больных с системными заболеваниями соединительной ткани [1]. Эта болезнь преимущественно поражает женщин среднего возраста, но также может наблюдаться у детей, мужчин и пожилых людей [8]. Патогенезом в основе развития синдрома Шегрена является разрушение эпителия экзокринных желез как следствие аномальной реакции В- и Т-клеток на аутоантигены Ro/SSA и La/SSB. Диагностические критерии включают обнаружение аутоантител в сыворотке крови пациента и гистологический анализ ткани экзокринных секретирующих желез с биопсией. Наиболее частые экстраглаукулярные проявления включают артралгию и полиартрит аутоиммунной природы. Часть пациентов имеют кожные проявления в виде васкулита с поражением мелких сосудов преимущественно нижних конечностей [18]. Терапевтические подходы к лечению предполагают как местную, так и системную терапию [7, 8]. В офтальмологической практике чаще сталкиваются с сухим кератоконъюнктивитом как проявлением синдрома или болезни Шегрена. Помимо системной терапии, назначение которой обеспечивается врачами-ревматологами, задача офтальмолога – обеспечить комфортное состояние глаза до компенсации пациента [6, 7]. Для нормального функционирования роговицы как оптической линзы ее поверхность должна быть идеально гладкой, сферичной и прозрачной. Это возможно только при увлажненной поверхности эпителия, поскольку даже локальное высыхание эпителиальной выстилки в пределах 0,3 мкм² по площади и 0,5 мкм в глубину способно нарушить зрительное восприятие [3]. При синдроме/болезни Шегрена происходит снижение секреции слезной жидкости и времени разрыва слезной пленки, что может быть исследовано объективно в пробах Ширмера (менее 10 мм за 5 мин) и Норна (16–35 лет – 18–21 с, 35–60 лет – 12–18 с, 60 лет и более – 10–12 с) [4, 5]. Конечной целью лечения сухости глаз является восстановление слезной формы до нормального состояния и уменьшение интенсивности кератоконъюнктивального эпителиального нарушения

и субъективных симптомов [9]. Учитывая системность болезни Шегрена и разнообразие симптомов не стоит пренебрегать препаратами, способными улучшить общее состояние пациента наряду с местной слезозаменительной терапией. На сегодняшний день мы имеем достаточную доказательную базу для применения различных нутрицевтиков при различных патологиях, включая офтальмологические. В 2016 году Deinema et al. было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование по эффективности перорального приема длинноцепочечных омега-3 незаменимых жирных кислот для лечения синдрома сухого глаза. В исследовании приняло участие 60 человек, разделенных на 3 группы, принимающих плацебо (оливковое масло в капсулах), масло криля и препарат, содержащий комплекс омега-3 жирные кислоты. По результатам исследования умеренный прием препарата с жирными кислотами в течении 3 месяцев привел к снижению осмолярности слезы и повышению стабильности слезной пленки [15]. При исследовании влияния куркумина на эпителиальные клетки роговицы при синдроме сухого глаза Chen et al. в 2010 году сделали вывод, что предварительная обработка куркумином (5 мкМ) полностью устраняла повышенную продукцию интерлейкина-1 β , вызванную гиперосмотической средой при моделировании состояния синдрома сухого глаза *in vitro*. Повышенное фосфорилирование p38, вызванное высокой осмолярностью, также полностью отменялось путем обработки диферулоилметаном. Данное исследование предполагает необходимость продолжения *in vivo*, но данных, полученных *in vitro*, достаточно, чтобы утверждать, что куркумин может иметь терапевтический потенциал для лечения синдрома сухого глаза [16]. Коэнзим Q₁₀ (CoQ₁₀) играет решающую роль в окислительном фосфорилировании митохондрий, выступая в качестве переносчика электронов в дыхательной цепи. CoQ₁₀ также действует как жирорастворимый антиоксидант, защищая липиды, белки и дезоксирибонуклеиновую кислоту, поврежденные окислительным стрессом [17]. Комплекс этих действий имеет протективное влияние на слезную пленку за счет стабилизации ее липидного компонента.

Целью настоящего исследования было повысить эффективность лечения синдрома сухого глаза у пациентов с синдромом Шегрена путем применения препарата бесконсервантных капель, содержащих гиалуронат натрия 0,4 % в сочетании с комплексом пероральных нутрицевтиков.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии имени В. П. Филатова НАМН Украины». В исследование вошли 64 пациента в возрасте от 34 до 58 лет (128 глаз) с синдромом сухого глаза, который сопутствует синдрому Шегрена. Примером модели выступил ранее проведенный эксперимент на базе ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии имени В. П. Филатова НАМН Украины» по эффективности применения глазных бесконсервантных капель, содержащих гиалуроновую кислоту 0,4 % при лечении синдрома Шегрена [2].

Офтальмологическое обследование пациентов включало: оценку жалоб пациентов, визометрию, рефрактометрию, бактериологический посев с конъюнктивы, биомикроскопию, офтальмоскопию, выполнение пробы Ширмера и пробы Норна. Оценивалось состояние слизистых носовой, ротовой полостей, кожных покровов и подвижность суставов совместно с ревматологом. Проводилась оценка «комфортности применения капель» по анкете, разработанной в предыдущем исследовании [2]. В анкете для каждого вопроса максимальная комфортность применения равнялась 5 баллам, а дискомфорт – 0 баллам.

Кроме того, у 12 пациентов на момент начала терапии были признаки хронического бактериального конъюнктивита. По данным бактериологического посева, у 5 пациентов определялась *Escherichia coli*, у 2 – *Staphylococcus aureus* и у 5 пациентов – *Staphylococcus epidermidis*. Этим пациентам, помимо препарата искусственной слезы, были назначены комбинированные капли, содержащие антибиотик и дексаметазон.

Все пациенты находились под наблюдением у ревматолога и получали основную терапию синдрома Шегрена, которая состояла из перорального приема гидроксихлорохина в качестве монотерапии или в сочетании с глюкокортикоидами и/или метотрексатом. Их общее состояние было удовлетворительным. Наблюдались жалобы на сухость слизистых носовой и ротовой полостей, незначительное ограничение подвижности суставов.

Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – 32 пациента, 2-я – 32 пациента. Первая группа (основная) получала инстилляцию бесконсервантных капель, содержащих гиалуронат натрия 0,4 % (во флаконе, оснащенный инновационным многоразовым офтальмологическим дозатором нажимного типа [OSD] – Гилайс), по 1 капле в каждый глаз, кратность закапываний в день – по мере необходимости и пероральный прием комплекса нутрицевтиков, содержащих омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, куркумин, витамин D и Коэнзим Q₁₀ – Оптикс-Премиум. Пациенты 2-й группы (контрольной) получали инстилляцию бесконсервантных капель, содержащих гиалуронат натрия 0,24 % (во флаконе с дозатором с нагнетающим устройством), по 1 капле в каждый глаз, кратность закапываний в день – по мере необходимости.

Эффективность терапии оценивалась по:

- времени разрыва слезной пленки;
- набранным баллам в анкете «комфортности применения капель»;
- оценке ревматологом изменений внеглазных симптомов.

Результаты и их обсуждение

До назначения комплексного лечения инстилляций проба Норна составляла 6,55 с (SD 1,57) при минимуме 3 с, а максимуме 9 с, медиане 6,5 с. Через 3 месяца лечения на фоне приема капель проба Норна в 1-й группе составила в среднем 14,66 (SD 1,07) против 13,86 (SD 1,07) во 2-й, однако разница статистически не достоверна ($p = 1,0$).

Что касается необходимого количества закапываний в день, у пациентов 1-й группы отмечалась тенденция к более редкому использованию капель, чем у па-

циентов контрольной группы, хотя разница была статистически недостоверна ($p = 0,01$). Среднее количество необходимых закапываний в день для 1-й группы составило: 4,1 (SD 1,04) при минимуме 3, максимуме 6 и медиане, равной 4. А для 2-й группы: 5,27 (SD 1,11), минимум 4, максимум 7, медиана 5.

Данные по набранным баллам в анкете «комфортности применения капель» представлены в таблице 1.

Таблица 1. Баллы анкеты «комфортности применения капель»

Пациенты	1-я группа, 1-й вопрос	2-я группа, 1-й вопрос	1-я группа, 2-й вопрос	2-я группа, 2-й вопрос	1-я группа, 3-й вопрос	2-я группа, 3-й вопрос	1-я группа, 4-й вопрос	2-я группа, 4-й вопрос
1-й пациент	4	5	5	4	4	3	4	2
2-й пациент	5	5	5	4	4	4	5	3
3-й пациент	5	5	5	5	5	4	5	5
4-й пациент	4	4	4	5	5	4	5	2
5-й пациент	5	4	4	5	4	4	5	3
6-й пациент	4	4	4	5	5	3	4	3
7-й пациент	5	4	5	5	5	4	5	4
8-й пациент	5	5	5	4	5	3	5	3
9-й пациент	5	4	4	5	4	4	4	4
10-й пациент	4	5	5	5	4	3	5	3
11-й пациент	5	5	4	4	5	3	4	3
12-й пациент	4	5	5	4	4	5	5	3
13-й пациент	4	4	4	4	4	4	5	4
14-й пациент	5	5	5	5	5	3	5	3
15-й пациент	4	5	4	4	5	4	4	5
16-й пациент	5	4	5	4	5	4	5	3
17-й пациент	5	5	4	5	4	4	4	2
18-й пациент	4	4	4	4	5	3	4	3
19-й пациент	4	5	5	5	4	4	4	3
20-й пациент	5	4	4	4	5	3	5	4
21-й пациент	5	5	5	4	5	3	4	3
22-й пациент	5	4	5	4	4	4	4	3
23-й пациент	4	5	4	4	4	3	4	4
24-й пациент	5	4	5	5	5	4	4	5
25-й пациент	4	5	5	5	4	5	5	4
26-й пациент	4	5	4	4	5	3	5	3
27-й пациент	5	5	4	5	5	4	5	3
28-й пациент	5	4	5	4	4	4	5	2
29-й пациент	5	4	5	4	5	3	5	3
30-й пациент	4	5	4	4	4	5	4	3
31-й пациент	5	5	5	5	5	3	5	3
32-й пациент	5	5	4	4	4	3	5	4
Среднее	4,6	4,5	4,5	4,4	4,5	3,6	4,6	3,3
SD	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0

Примечание. p – уровень значимости отличия; SD – стандартная ошибка среднего.

Статистической разницы между группами для баллов, набранных по первому и второму вопросам, не отмечалось ($p = 0,6$ в обоих случаях).

В случае третьего вопроса относительно комфортности нахождения в кондиционированном/отапливаемом помещении отмечалась значимая разница. Так, пациенты 1-й группы набрали 4,5 балла против 3,6 балла у пациентов 2-й группы ($p = 0,0088$).

По результатам опроса и осмотра ревматолога спустя 3 месяца терапии в первой группе у 27 пациентов из 32 отмечалось снижение дискомфорта, обусловленного сухостью слизистых носовой и ротовой полостей. Зафиксировано также повышение подвижности мелких суставов кистей и стоп. Во 2-й группе улучшение по вышеуказанным симптомам отмечалось у 12 пациентов из 32.

Через 3 месяца лечения при повторном бактериологическом посеве мазков с носоглотки патологический рост не регистрировался.

Консерванты обуславливают развитие местных токсико-аллергических глазных проявлений и оказывают негативное влияние на стабильность липидного и муцинового слоев слезной пленки. На первый план сегодня выходит влияние консервантов в составе глазных капель на активацию апоптоза клеток слизистых [11]. Для лечения хронического бактериального конъюнктивита были выбраны капли, содержащие тобрамицин и дексаметазон. По окончании лечения у 2 пациентов при бактериологическом посеве с конъюнктивы был зафиксирован умеренный рост *Staphylococcus epidermidis*.

По данным исследований, увлажняющие свойства гиалуроновой кислоты зависят от двух показателей: молекулярной массы и концентрации гиалуроната в препаратах искусственной слезы. Целевой концентрацией гиалуроновой кислоты является 0,1–0,4 % [12]. Также ряд авторов отмечают, что 0,35–0,4 % гиалуроновая кислота способна образовывать на поверхности глаза длительное увлажняющее покрытие за счет оптимального сочетания свойств вязкости и эластичности именно в такой концентрации [12–14]. Чем ниже концентрация гиалуроновой кислоты (ниже 0,4 %), тем чаще необходимо использовать препарат [10].

Гиалуроновая кислота, применяемая у пациентов основной группы, имеет высокую молекулярную массу, в сравнении с подобными препаратами, содержащими гиалуроновую кислоту средней и низкой молекулярной массы. Непрерывность формирования слезной пленки прямо пропорциональна величине молекулярной массы молекул гиалуроната натрия, которые используются в качестве инстилляций [10].

Спустя 3 месяца терапии пациенты 1-й группы отмечали улучшение общего состояния, повышение эластичности кожи, снижение сухости слизистых носовой и ротовой полостей. Уменьшилась частота приступов сухого кашля и чихания, обусловленных повышенной реактивностью органов дыхания пациентов с синдромом Шегрена. На сегодняшний день существует обширная доказательная база об эффективности нутрицевтических препаратов в отношении различных групп офтальмологических заболеваний. Их применение оправдано как на этапе

профілактики, так и во время основной терапии. В реабилитационном периоде применение комплексных препаратов, содержащих омега-3 полиненасыщенные незаменимые жирные кислоты, ускоряют период восстановления поврежденных тканей и физиологические константы для улучшения зрительной функции. Упомянутые в обзоре вещества прошли путь от БАДов до компонентов терапии и нашли широкое применение в практике огромного числа офтальмологов. Препараты, содержащие подобные комплексы, являются универсальными и могут применяться вне зависимости от рода заболевания.

Выводы

Таким образом, инстилляцией бесконсервантных капель, содержащих гиалуронат натрия 0,4 % (во флаконе, оснащенном инновационным многоцветным офтальмологическим дозатором нажимного типа (OSD)) в сочетании с пероральным приемом комплекса нутрицевтиков в лечении синдрома сухого глаза у пациентов с синдромом Шегрена достаточно эффективны. Последние потенцируют действие слезозаместительной терапии и оказывают положительные системные эффекты.

Конфликт интересов – отсутствует.

Зборовська О. В., д-р мед. наук, старший науковий співробітник, завідувач відділення запальної патології ока

Горянова І. С., лікар-офтальмолог відділення запальної патології ока

Колесніченко В. В., молодший науковий співробітник відділення запальної патології ока

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В. П. Філатова НАМН України», м. Одеса, Україна

Комплексне лікування синдрому сухого ока у пацієнтів із синдромом Шегрена шляхом застосування препарату безконсервантних крапель, що містять гіалуронат натрію 0,4 % та комплексу нутрицевтиків

Резюме

Мета дослідження – підвищити ефективність лікування синдрому сухого ока у пацієнтів із синдромом Шегрена шляхом застосування препарату безконсервантних крапель, що містять гіалуронат натрію 0,4 % та комплексу нутрицевтиків.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на базі ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В. П. Філатова НАМН України». У досліджен-

ня увійшли 64 пацієнти віком від 34 до 58 років (128 очей) із синдромом сухого ока, який супроводжує синдром Шегрена. Обстеження пацієнтів включало: оцінювання скарг, візометрію, рефрактометрію, бактеріологічний посів з кон'юнктиви та носоглотки, біомікроскопію, офтальмоскопію, виконання проб Ширмера і Норна, оцінювання «комфортності застосування крапель» за анкетною. Це дослідження є продовженням раніше проведеного на базі ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В. П. Філатова НАМН України» за ефективністю застосування очних безконсервантних крапель, що містять гіалуронову кислоту 0,4 % при лікуванні синдрому Шегрена.

Результати. До призначення комплексного лікування інстиляцій проба Норна становила 6,55 с (SD 1,57) при мінімумі 3 с, а максимумі 9 с, медіані 6,5 с. Через 3 місяці лікування на тлі приймання крапель проба Норна в 1-й групі становила в середньому 14,66 (SD 1,07) проти 13,86 (SD 1,07) у 2-й, однак різниця статистично не достовірна ($p = 1,0$). Середня кількість необхідних закрапувань на день для 1-ї групи досягала 4,1 (SD 1,04), а для 2-ї групи – 5,27 (SD 1,11).

Висновки. Застосування інстиляцій безконсервантних крапель, що містять гіалуронат натрію 0,4 % (у флаконі, оснащеному інноваційним багаторазовим офтальмологічним дозатором натискного типу (OSD)) у поєднанні із застосуванням комплексу нутрицевтиків у лікуванні синдрому сухого ока у пацієнтів із синдромом Шегрена ефективно і дає змогу досягти стійкого та тривалого ефекту.

Ключові слова: синдром Шегрена, гіалуронова кислота, нутрицевтики, штучна сльоза, проба Ширмера, проба Норна, синдром сухого ока, слізна плівка.

Oleksandra V. Zborovska, Ilija S. Horyanova, Victoria V. Kolesnichenko

The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of The National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Odesa, Ukraine

Comprehensive Treatment of Dry Eye Syndrome in Patients with Sjogren's Syndrome by Using Preservative-Free Drops Containing 0.4 % Sodium Hyaluronate and a Complex of Nutraceuticals

Abstract

The aim. To increase the effectiveness of treatment of dry eye syndrome in patients with Sjogren's syndrome with preservative-free drops which contain 0.4 % sodium hyaluronate and nutraceutical complexes nutraceuticals.

Materials and methods. The study was conducted on the basis of the Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. The study included 64 patients aged 34 to 58 years (128 eyes) with dry eye syndrome accompanied by Sjogren's syndrome. Examination of patients included: assessment of complaints, visometry, refractometry, bacterial culture of the conjuncti-

va and nasopharynx, biomicroscopy, ophthalmoscopy, Schirmer and Norn tests, assessment of «comfort of application of drops» on the questionnaire. This study is an extension of the study previously conducted at the premises of the Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of The National Academy of Medical Sciences of Ukraine on the effectiveness of preservative-free eye drops containing 0.4 % hyaluronic acid in the treatment of Sjogren's syndrome.

Results. Prior to the appointment of comprehensive treatment with instillations, the Norn test showed 6.55 s (SD 1.57) with a minimum of 3 s, a maximum of 9 s, and a median of 6.5 s. After 3 months of treatment the Norn test score in the 1st group averaged 14.66 (SD 1.07) vs. 13.86 (SD 1.07) in the 2nd group, but the difference was not statistically significant ($p=1.0$). The mean number of required instillations per day was 4.1 (SD 1.04) in the 1st group and 5.27 (SD 1.11) in the 2nd group.

Conclusion. Instillations of preservative-free drops containing sodium hyaluronate 0.4 % (in a bottle with an innovative ophthalmic squeeze dispenser (OSD)) in combination with **a nutraceutical complex** in the treatment of dry eye syndrome in patients with Sjogren's syndrome is effective and allows achieving a stable and long-term effect.

Keywords: Sjogren's syndrome, hyaluronic acid, nutraceuticals, artificial tear, Schirmer test, Norn test, dry eye syndrome, tear film.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. Vasil'ev VI. [Clinical features, diagnosis and differential diagnosis of Sjogren's disease]. Russian Medical Journal. 2008;16(10):638-648. Russian. Васильев ВИ. Клиника, диагностика и дифференциальная диагностика болезни Шегрена. РМЖ. 2008;16(10):638-648.
2. Zborovskaya AV, Dorokhova AE, Kolesnichenko VV. [Increasing the Efficiency of Treatment of Dry Eye Syndrome in Patients with Sjogren's Syndrome by Application of the Preparation of Preserved Drops Containing Sodium Hyaluronate 0.4 %]. Ukr J Ophthalmol. 2020;1(11):15-22. Ukrainian. <https://doi.org/10.30702/Ophthalmology30092020-11.1.1615-22>.
3. Polunin GS, Kurenkov VV, Safonova TN, Polunina YeG. [New clinical classification of dry eye syndrome]. Refraktsionnaya khirurgiya i oftalmologiya. 2003;3(3):53-56. Russian. Полунин ГС, Куренков ВВ, Сафонова ТН, Полунина ЕГ. Новая клиническая классификация синдрома сухого глаза. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2003;3(3):53-56.
4. Mirzakulova UR, Urazalin JB, Ibragimova RS, Aktasov NB, Ospanov MJ. [Diagnosis of Sjogren's syndrome]. Vestnik KazNMU. 2014;5:225-228. Russian.
5. Maychuk YuF, Yani EV. [Choice of pharmacotherapy for various clinical forms of dry eye disease]. Ophthalmology in Russia. 2012;9(4):58-64. Russian. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2012-4-58-64>.
6. Vasil'ev VI, Probatova NA, Varlamova Elu, Tupitsin NN, Simonova MV, Safonova TN, Bozh'eva LA, Shornikova NS, Logvinenko OA, Belenin Glu. Prognosticheskoe znachenie smeshannoï monoclonal'noï krioglobulinemii pri bolezni Shegrena [Prognostic implications of mixed monoclonal cryoglobulinemia in Sjogren's disease]. Ter Arkh. 2004;76(8):61-68. Russian. PubMed PMID: 15471400.
7. Fox RI, Stern M, Michelson P. Update in Sjögren syndrome. Curr Opin Rheumatol. 2000 Sep;12(5):391-398. <https://doi.org/10.1097/00002281-200009000-00007>.

8. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2010 Jul 28;304(4):452-460. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1014>.
9. Yamamura T, et al., inventor; PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP), assignee. [A thermo-sensitive gelling artificial tear]. Russian patent RU 2710366. 2019.
Ямамура Т. (JP), Оцука Т. (JP), Кимура М. (JP), Изукура Э. (JP), Ямамура А. (JP), авторы; ВАКАМОТО ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (JP), патентообладатель. Термочувствительная гелеобразующая искусственная слеза. Патент России RU 2710366. 2019.
10. Egorov AE, Eliseeva TO. [Hyaluronic acid as a component of tear substitutes]. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2016;16(4):224-226. Russian. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2016-16-4-224-226>.
11. Egorov EA, Romanova TB. [Influence of the components of tear substitutes on efficacy and tolerance of the treatment in patients with dry eye syndrome] *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2016;16(3):151-154. Russian. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2016-16-3-151-154>.
12. Hamano T, Horimoto K, Lee M, Komemushi S. Sodium hyaluronate eyedrops enhance tear film stability. *Jpn J Ophthalmol*. 1996;40(1):62-65. PubMed PMID: 8739501.
13. Bron AJ. Duke-Elder Lecture. Prospects for the dry eye. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1985;104 (Pt 8):801-826. PubMed PMID: 3914112.
14. Tiffany JM. Viscoelastic properties of human tears and polymer solutions. *Adv Exp Med Biol*. 1994;350:267-270. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-2417-5_45.
15. Deinema LA, Vingrys AJ, Wong CY, Jackson DC, Chinnery HR, Downie LE. A randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial of two forms of omega-3 supplements for treating dry eye disease. *Ophthalmology*. 2017 Jan;124(1):43-52. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2016.09.023>.
16. Chen M, Hu DN, Pan Z, Lu CW, Xue CY, Aass I. Curcumin protects against hyperosmoticity-induced IL-1beta elevation in human corneal epithelial cell via MAPK pathways. *Exp Eye Res*. 2010 Mar;90(3):437-443. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2009.12.004>.
17. Beharry KD, Cai CL, Siddiqui F, Chowdhury S, D'Agrosa C, Valencia GB, Aranda JV. Comparative Effects of Coenzyme Q10 or n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Retinal Angiogenesis in a Rat Model of Oxygen-Induced Retinopathy. *Antioxidants (Basel)*. 2018 Nov 9;7(11):160. <https://doi.org/10.3390/antiox7110160>.
18. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Solans R, Camps MT, Casanovas A, Sopena B, Díaz-López B, et al. Systemic involvement in primary Sjögren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS-SS Registry). *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Feb;53(2):321-31. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket349>.

Стаття надійшла в редакцію 20.06.2021 р.

Рецензія на статтю надійшла в редакцію 13.07.2021 р.