

Синдром сухого глаза у пациентов рефракционного профиля. Обзор литературы



А.В. Дога



С.А. Борзенков



И.А. Мушкова



А.Н. Каримова

М.Р. Образцова, М.Х. Хубецова, Д.С. Островский

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):617-623

Синдром сухого глаза — многофакторное заболевание глазной поверхности, в основе которого лежит развитие явлений гиперосмолярности, воспаления и нейросенсорных нарушений в дисбалансе структурных компонентов слезной пленки. Основными жалобами пациентов рефракционного профиля после проведения кераторефракционной хирургии являются ощущение сухости в глазах, инородного тела, покраснения, размытости изображения, что обусловлено клиническими проявлениями пострефракционного синдрома сухого глаза. Существуют факторы, которые способствуют развитию пострефракционного синдрома сухого глаза, такие как нейротрофическая эпителиопатия, послеоперационное воспаление, повреждение бокаловидных клеток, токсическая эпителиопатия роговицы, вызванная консервантами, содержащимися в глазных каплях, приводящими к неадекватному восстановлению слезной пленки. В клинической практике для оценки стабильности слезной пленки используют способ определения времени разрыва слезной пленки с помощью инвазивных и неинвазивных методов. В настоящее время данные лабораторной диагностики расширяют понимание патогенеза, этиологии и механизмов, лежащих в основе синдрома сухого глаза на молекулярном уровне, что облегчает диагностику, прогноз синдрома сухого глаза. К лабораторным методам оценки состояния глазной поверхности относят методы изучения биомаркеров слезной жидкости, импрессионной цитологии с анализом состояния бокаловидных клеток. В связи с этим необходимо расширить понимание основных этиопатогенетических звеньев синдрома сухого глаза, увеличить спектр диагностики состояния глазной поверхности на до- и послеоперационном этапе ведения пациентов, что позволит определять успех кераторефракционной операции и стабильное течение послеоперационного периода.

Ключевые слова: слезная пленка, синдром сухого глаза, кераторефракционная хирургия, слезная жидкость, цитокины

Для цитирования: Дога А.В., Борзенков С.А., Мушкова И.А., Каримова А.Н., Образцова М.Р., Хубецова М.Х., Островский Д.С. Синдром сухого глаза у пациентов рефракционного профиля. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2023;20(4):617-623. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-617-623>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



Dry Eye Syndrome in Refractive Patients. Literature Review

A.V. Doga, S.A. Borzenok, I.A. Mushkova, A.N. Harimova, M.R. Obratsova, M.Kh. Khubetsova, D.S. Ostrovskiy

S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Beskudnikovskiy Boulevard, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):617–623

Dry eye syndrome is a multifactorial disease of the ocular surface, which is based on the development of hyperosmolarity, inflammation and sensorineural disorders in the imbalance of the structural components of the tear film. The main complaints of refractive patients after keratorefractive surgery are a feeling of dryness in the eyes, a foreign body, redness, blurring of the image, which is due to the clinical manifestations of post-refractive dry eye syndrome. There are factors that contribute to the development of post-refractive dry eye syndrome, such as: neurotrophic epitheliopathy, postoperative inflammation, damage to goblet cells, toxic corneal epitheliopathy caused by preservatives contained in eye drops, leading to inadequate restoration of the tear film. In clinical practice, to assess the stability of the tear film, a method is used to determine the tear film rupture time using invasive and non-invasive methods. Invasive methods include: staining of the ocular surface with a solution of fluorescein during the Norn test. To date, laboratory diagnostics expands the understanding of the pathogenesis, etiology and mechanisms underlying the xerosis of the ocular surface at the molecular level, and also facilitates the diagnosis and prognosis of dry eye syndrome. Laboratory methods of the ocular surface include the study of biomarkers of lacrimal fluid, conducting impression cytology with an assessment of the condition of goblet cells. In this regard, it is necessary to have a deep understanding of the main etiopathogenetic links of dry eye syndrome, a wide range of diagnostics of the condition of the ocular surface before and after the surgical stage of patient management, which will determine the success of keratorefractive surgery and a stable course of the postoperative period.

Keywords: tear film, dry eye syndrome, keratorefractive surgery, tear fluid, cytokines

For citation: Doga A.V., Borzenok S.A., Mushkova I.A., Harimova A.N., Obratsova M.R., Khubetsova M.Kh., Ostrovskiy D.S. Dry Eye Syndrome in Refractive Patients. Literature Review. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):617–623. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-617-623>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Синдром сухого глаза (ССГ) является одной из ведущих причин заболеваний глазной поверхности в мире [1, 2]. ССГ может быть обусловлен изменением гормонального статуса, приемом лекарственных препаратов, возрастными реорганизационными и воспалительными процессами мейбомиевых желез, особенностями климатических условий проживания, микроклиматом рабочей и домашней зоны, наличием сопутствующей соматической патологии [3, 4]. Однако из-за всеобщей популяризации кераторефракционной хирургии (КРХ), позиционирующаяся как высокотехнологичная отрасль офтальмологии с предсказуемым, стабильным рефракционным результатом, способна быть триггером для формирования ятрогенного ССГ или усиления исходных признаков нарушения гомеостаза слезной пленки у пациентов рефракционного профиля [5–7]. В связи с этим у пациентов, планирующих кераторефракционную операцию, может сформироваться неудовлетворенность качеством зрительных функций после проведения лазерной коррекции зрения, что объясняется оптической ролью слезной пленки. Основными жалобами, обусловленными послеоперационным ССГ, могут быть зрительный дискомфорт, ощущение расфокусировки изображения, покраснение глаз, повышенная чувствительность к инстилляциям индифферентных препаратов [8, 9]. Таким образом, своевременный комплексный диагностический подход к определению состояния глазной поверхности у пациентов, планирующих проведение КРХ, с возможностью дооперационной нормализации

гомеостаза слезной пленки, выбора оптимальной технологии лазерной коррекции в каждом конкретном клиническом случае позволит получать профиль удовлетворенного пациента.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА СУХОГО ГЛАЗА

Отчет Международного семинара Общества по изучению слезной пленки и глазной поверхности (TFOS) по проблемам сухого глаза (DEWS) от 2017 года определил ССГ как многофакторное заболевание глазной поверхности и подчеркнул значимость явлений гиперосмолярности, воспаления и нейросенсорных нарушений в дисбалансе структурных компонентов слезной пленки [10]. Выделяют два основных направления в развитии ССГ: процессы, связанные с повышенной испаряемостью слезы с глазной поверхности, и процессы, связанные с нарушением слезопродукции и слезооттока [11]. Эти два процесса приводят к повышению осмолярности слезы, а в последующем и к развитию местной воспалительной реакции глазной поверхности, что и составляет этиопатогенетическое звено развития ССГ [11].

В основе пострефракционного ССГ лежит нарушение анатомо-физиологических связей глазной поверхности вследствие пересечения нервных волокон во время операции, недостаточность секреции слезной жидкости и липидного компонента мейбомиевых желез, что приводит к нарушению гомеостаза слезной пленки [12, 13]. Хотя происходящие нарушения слезной пленки возникают почти у всех пациентов после КРХ, но при наличии уже существующих симптомов ССГ

А.В. Дога, С.А. Борзенко, И.А. Мушкова, А.Н. Каримова, М.Р. Образцова, М.Х. Хубецова, Д.С. Островский

имеется повышенный риск развития более тяжелой стадии ксероза глазной поверхности [13, 14].

Существуют факторы, которые способствуют развитию пострефракционного ССГ, такие как нейротрофическая эпителиопатия, послеоперационное воспаление, повреждение бокаловидных клеток, токсическая эпителиопатия роговицы, вызванная консервантами, содержащимися в глазных каплях, что приводит к неадекватному восстановлению слезной пленки [15].

Хирургическое пересечение нервных волокон суббазального сплетения и стромы еще больше усугубляет послеоперационный ССГ. Это обусловлено снижением чувствительности роговицы, что приводит к подавлению частоты морганий и уменьшению базальной и рефлекторной слезопродукции [16–19]. Чем выше степень миопии, тем больше глубина абляции и, как следствие, снижение чувствительности роговицы за счет большей зоны повреждения глубоких стромальных нервов, что обуславливает замедленную регенерацию подэпителиального нервного сплетения и развитие ССГ [20].

При рефракционной экстракции лентиккулы происходит меньшее повреждающее воздействие на стромальные нервные волокна роговицы, что способствует большей стабильности слезной пленки через 3, 6 и 12 месяцев после операции по сравнению с роговичной клапанной хирургией [21–23]. Таким образом, ключевое различие между технологией роговичной клапанной хирургии (ФемтоЛазик) и технологией роговичной экстракции лентиккулы (SMILE) заключается в том, что при технологии ФемтоЛазик происходит воздействие лазерной энергии на эпителий и переднюю строму роговицы, что приводит к большей резекции чувствительных нервов роговицы, в то время как при технологии SMILE имеет место воздействие на заднее стромальное ложе с относительно большей сохранностью суббазального нервного сплетения роговицы [24, 25].

Кроме того, изменение профиля роговицы после проведения КРХ также способствует развитию ССГ, что обусловлено неравномерным распределением слезной пленки по глазной поверхности, усиливающимся при взаимодействии роговицы с измененной кривизной и пальпебральной частью век при их соприкосновении [17].

В построение водно-муцинового слоя слезной пленки свой вклад вносят бокаловидные клетки посредством секреции гликопротеинов. Уменьшение количества или нарушение функции бокаловидных клеток после проведения КРХ приводит к нарушению водно-муцинового слоя слезной пленки за счет механического сдавления глазной поверхности вакуумным кольцом, используемым при рефракционной экстракции лентиккулы или формировании роговичного клапана [26, 27].

Частое закапывание глазных капель, содержащих консерванты, может оказывать токсическое действие на конъюнктиву и роговицу, способствуя развитию ССГ [28]. Наиболее широко используемый консервант для глазных капель — бензалкония хлорид (БХ), который

растворяет липидный слой, приводит к повышенному испарению слезы и ее нестабильности на глазной поверхности [29]. БХ также вызывает разрушение бокаловидных клеток и микроворсинок эпителия, что обуславливает нарушение межклеточного взаимодействия [29].

Не менее важным критерием, определяющим состояние глазной поверхности перед проведением КРХ, является длительное или неправильное использование мягких контактных линз (МКЛ). Как правило, дискомфорт при ношении МКЛ связан с ССГ. Носители МКЛ испытывают зрительный дискомфорт за счет изменения уровня удержания слезы на глазной поверхности, связанного с трением поверхности МКЛ о поверхность глаза [30]. Было отмечено, что МКЛ полностью закрывает роговицу и заходит примерно на 2 мм на бульбарную конъюнктиву, тем самым нарушая целостность слезной пленки за счет нарушения адгезии муцина и повреждения микроворсинок эпителия роговицы [31]. Было показано, что на клеточном уровне ношение МКЛ приводит к метаплазии конъюнктивы, при этом эпителиальные клетки уплощаются и увеличиваются по форме, что отражает механическое воздействие МКЛ [32]. В связи с этим плотность бокаловидных клеток конъюнктивы снижается после 3-месячного периода ношения МКЛ. Однако это состояние обратимо после отказа от применения МКЛ [32, 33]. У пациентов, использующих МКЛ, могут быть признаки дисрегуляторного состояния глазной поверхности в виде нейротрофической эпителиопатии, замедленной реэпителизации, субэпителиальной фиброплазии, приводящих к субъективным признакам ССГ, что требует не просто отказа от ношения МКЛ, но и назначения курса консервативной терапии.

Таргетной схемой в устранении гипоксической кератопатии на фоне ношения МКЛ является использование противовоспалительной стероидной терапии, слезозаместителей, обеспечивающих увлажнение глазной поверхности и компенсирующих недостаток слезы [34]. На фармакологическом рынке в России хорошую эффективность в дополнительном увлажнении глазной поверхности представляет препарат Хилопарин-Комод®, рекомендованный к закапыванию до 6 раз в день. Данный препарат представляет собой комбинацию гиалуроната натрия, обладающего способностью удерживать воду на глазной поверхности, и гепарина, положительно влияющего на микроциркуляцию, оказывая противовоспалительное, противоотечное действие [35]. А для пролонгированного увлажнения глазной поверхности во время ночного сна можно использовать препарат Парин-Пос® в качестве средства репаративной регенерации эпителия роговицы [36].

В связи с этим должное увлажнение глазной поверхности и противовоспалительная терапия остаются решающими звеньями в патогенетическом лечении ССГ, что необходимо для облегчения реабилитационного периода и снижения риска вторичных осложнений.

Несмотря на большую вариацию этиологических факторов в развитии ССГ и общемировую популярность КРХ, одно из ведущих мест в патогенезе ССГ занимает воспалительный процесс.

При дисфункции слезной пленки и формирующемся ксеротическом процессе стимулируется продукция провоспалительных цитокинов глазной поверхности, поддерживающая хроническое иммунное воспаление, вызывающее активацию противовоспалительных цитокинов и апоптоз бокаловидных клеток [16]. При проведении КРХ происходит усиление воспалительного процесса на глазной поверхности, а послеоперационный период после КРХ протекает за счет механизмов, опосредованных простагландинами и цитокинами, которые способствуют апоптозу кератоцитов и активации про- и противовоспалительных факторов [37]. При этом запускается циклический процесс, при котором высвобождаются дополнительные провоспалительные медиаторы, включая матриксную металлопротеиназу-9 (ММР-9), вызывая дальнейший каскад воспалительных реакций на глазной поверхности [38]. ММР-9 представляет собой протеолитический фермент, выделяемый эпителиальными клетками, уровень которого повышен у пациентов с ССГ в том случае, когда имеют место дестабилизация слезной пленки и нарушения эпителизации роговицы [39].

В связи с высокой значимостью проблемы ССГ после КРХ ведутся многочисленные работы по углубленному изучению патогенеза ССГ, в частности попытки выявления цитокинов, играющих при этом ключевую роль. В литературе имеется большое количество работ, демонстрирующих, что при ССГ наблюдается повышение следующих цитокинов: IL-6, IL-23, TNF- α , IL-1 β , которые, в свою очередь, влияют на активацию других провоспалительных цитокинов, таких как IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10 [40, 41]. Вместе с тем в ряде работ все больше заявляется о том, что цитокины IL-1 β , TNF- α , IL-8, IL-10 и ММР-9 являются наиболее характерными биомаркерами при верификации ССГ и имеют прямую корреляцию с тяжестью клинической картины [42].

Таким образом, выявление звеньев этиопатогенеза ССГ является неотъемлемой частью ведения пациентов с данной патологией, что помогает адаптировать стратегии патогенетически ориентированного лечения ксероза глазной поверхности и определять выбор оптимальной технологии КРХ.

ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА СУХОГО ГЛАЗА

Основными жалобами пациентов рефракционного профиля после проведения КРО являются ощущение сухости в глазах, инородного тела, покраснения, размытости изображения, что обусловлено клиническими проявлениями пострефракционного ССГ [10, 13, 14]. Однако существуют пациенты, у которых после выполнения КРХ нет никаких субъективных клинических признаков ССГ, и их не относят к группе лиц,

страдающих индуцированной формой ССГ. Таких пациентов можно отнести в группу с доклинической формой ССГ или в группу с отсутствием клинической картины ССГ по причине нарушения чувствительности роговицы в раннем послеоперационном периоде [43].

В связи с этим глубокое понимание основных этиопатогенетических звеньев ССГ, широкий спектр диагностики состояния глазной поверхности на до- и послеоперационном этапе ведения пациентов позволяют определить успех КРО и стабильное течение послеоперационного периода.

В клинической практике для оценки стабильности слезной пленки используют способ определения времени разрыва слезной пленки (ВРСП) с помощью инвазивных и неинвазивных методов [44]. К инвазивным методам относится окрашивание глазной поверхности раствором флюоресцеина при проведении пробы Норна, а к неинвазивным — анализ ВРСП с помощью современных диагностических скрининговых модулей для оценки состояния глазной поверхности с помощью щелевой лампы Mediworks (Китай) с формированием отчета по показателям ВРСП, высоты слезного мениска, распределения липидного слоя; корнеотопографа Sirius Schwind (Германия) с дополнительным сервисом по определению ВРСП [45].

Следует отметить, что разрывы слезной пленки можно также регистрировать на экране aberromетра, на котором визуализируются кольца Плацидо с отражением суммарных среднеквадратичных аберраций и аберраций высших порядков. Если слезная пленка будет нестабильна, то это в последующем может привести к ошибкам при расчетах КРХ [44].

С помощью метода оптической когерентной томографии (ОКТ) переднего отрезка глаза можно определять высоту слезного мениска, толщину слезной пленки и поперечное сечение роговицы [46]. Нормальная высота слезного мениска обычно составляет 0,2–0,5 мм, в то время как у пациента с ССГ — менее 0,2 мм [47].

В настоящее время лабораторная диагностика расширяет возможности для понимания патогенеза, этиологии и механизмов, лежащих в основе ксероза глазной поверхности на молекулярном уровне, облегчает также диагностику, прогноз и мониторинг ССГ и предлагает использовать потенциальные мишени для разработки новых терапевтических средств по стабилизации глазной поверхности [44].

Слезная жидкость представляет собой сложную структуру, состоящую из нескольких видов биомолекул, таких как белки, пептиды, липиды, муцины и метаболиты, выделяемых слезной железой, мейбомиевыми железами, роговицей, конъюнктивой и сосудистыми структурами. За последние два десятилетия слеза стала надежным источником для идентификации биомаркеров при многих глазных заболеваниях благодаря возможности получения образцов слезы с последующей лабораторной интерпретацией результатов [45, 46].

При наличии воспалительного состояния глазной поверхности в слезной жидкости обнаруживаются повышенные концентрации цитокинов, хемокинов, факторов роста, колониестимулирующих факторов, ферментов, нейрпептидов, муцинов, белковых компонентов, которые запускают каскадный механизм воспалительного генеза с последующим нарушением барьерной функции слезной пленки [47]. Цитокины являются критическими регуляторами роста, миграции, дифференцировки и развития межклеточных контактов и потенциальными факторами, которым отводится роль биомаркеров при ССГ [47]. Выработка провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IFN- γ и TNF- α), которые опосредуют межклеточную коммуникацию, увеличивается при осмотических, воспалительных и механических повреждениях глазной поверхности [48, 49]. У каждого цитокина свои функции в запуске каскадной реакции воспалительного генеза. Например, IL-1 β , помимо того, что он является провоспалительным по своей природе, также участвует в клеточном апоптозе и гиперчувствительности к боли [50]. IL-17, который действует на различные типы клеток как провоспалительный и противомикробный цитокин, индуцирует выработку IL-6, оба цитокина активируются при ССГ [51].

В метаанализе по изучению уровня цитокинов в 60 % публикаций было отражено повышение концентраций IFN- γ , TNF- α , антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL-1RA), IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17 [51–53]. В основе триггера ССГ лежит явление гиперосмолярности слезы, которое может вызывать апоптоз в клетках конъюнктивы и роговицы, запуская воспалительный каскад. Провоспалительные цитокины активируют макрофагальную систему глазной поверхности, что способствует выработке противовоспалительных факторов и дополнительной секреции эндогенных протеаз [51]. Поскольку в здоровом глазу протеазы и ингибиторы эндогенных протеаз находятся в равновесии в слезной пленке, их дисбаланс может привести к развитию хронического воспалительного процесса. Протеазы играют ключевую роль в воспалении и считаются терапевтическими мишенями и биомаркерами при ССГ [54]. В ряде исследований было показано, что MMP-9 влияет на воспалительные пути и иммунные реакции при ССГ, а также коррелирует с тяжестью течения ССГ [54, 55].

Таким образом, исследование биомаркеров слезной жидкости в лабораторных условиях помогает уточнять этиопатогенез ССГ с последующей верификацией таргетной терапии на до- и послеоперационном этапе.

Интересным методом, позволяющим оценивать морфологические структуры роговицы, является конфокальная микроскопия. Согласно данным конфокальной микроскопии, морфологическое восстановление поверхностного нервного сплетения роговицы происходит в течение 3 месяцев после выполнения КРХ по технологии ФемтоЛазик, а формирование синапсов между нервными волокнами становятся видимым приблизительно

к 6-му месяцу после операции [56, 57]. Стромальные и центральные суббазальные пучки нервных волокон отсутствуют в первые месяцы после проведения ФемтоЛазик, поскольку они пересечены во время формирования лоскута и фотоабляции стромы [58]. Для их визуализации при проведении конфокальной микроскопии требуется до 5 лет восстановления поврежденных нервных волокон, однако их морфологические особенности характеризуются изогнутым рисунком ветвления нервных волокон [59]. При этом после выполнения КРХ по технологии SMILE морфологическое восстановление поверхностного нервного сплетения роговицы происходит в течение 4 недель.

На снимке при выполнении конфокальной микроскопии отчетливые суббазальные нервные волокна видны через 1 неделю после операции по технологии SMILE, а через 4 недели происходит значительное восстановление плотности, длины и количества суббазальных нервных волокон роговицы [60]. В метаанализе было показано, что плотность суббазальных нервных волокон через 1 месяц была выше при выполнении технологии SMILE, чем при технологии ФемтоЛазик. Однако через 6 месяцев после операции не было обнаружено существенной разницы по данным конфокальной микроскопии при обеих технологиях [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глазная поверхность постоянно подвергается воздействию агентов внешней и внутренней среды, что приводит к запуску компенсаторных и защитных механизмов, направленных на поддержание гомеостаза слезной пленки. Дисбаланс структурных компонентов слезной пленки приводит к развитию ССГ, который достигает масштабов пандемии [1, 2]. Причины развития или индуцирования ксероза глазной поверхности весьма разнообразны. Среди причин развития ятрогенно-индуцированного ССГ выделяют КРХ [6]. Большое количество проявлений и несоответствие между субъективными и объективными данными у многих пациентов обуславливают сложности в диагностике и лечении данной патологии. В связи с этим глубокое понимание возможных основных этиопатогенетических звеньев ССГ, широкий спектр оценки состояния глазной поверхности, выбор таргетной терапии имеют большое значение для достижения оптимальных клинко-функциональных результатов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

А.В. Дога — научное консультирование, редактирование статьи, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;
С.А. Борзенко — научное консультирование, редактирование статьи, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;
И.А. Мушкова — научное консультирование, редактирование статьи, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;
А.Н. Каримова — научная идея и дизайн работы, сбор данных, написание текста, редактирование статьи;
М.Р. Образцова — сбор данных, написание текста;
М.Х. Хубецова — научная идея и дизайн работы, сбор данных, написание текста, редактирование статьи;
Д.С. Островский — научная идея и дизайн работы, сбор данных, написание текста, редактирование статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Şimşek C, Doğru M, Kojima T, Tsubota K. Current management and treatment of dry eye disease. *Turk J Ophthalmol*. 2018;48(6):309–313. doi: 10.4274/tjo.69320.
- Kim KW, Han SB, Han ER, Woo SJ, Lee JJ, Yoon JC, Hyon JY. Association between depression and dry eye disease in an elderly population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(11):7954–7958. doi: 10.1167/iovs.11-8050.
- Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, Liu Z, Nelson JD, Nichols JJ, Tsubota K, Stapleton F. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):276–283. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.008.
- Gayton JL. Etiology, prevalence, and treatment of dry eye disease. *Clin Ophthalmol*. 2009;3:405–412. doi: 10.2147/oph.s5555.
- Hyman L. Myopic and hyperopic refractive error in adults: an overview. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007;14(4):192–197. doi: 10.1080/09286580701535517.
- Applegate RA, Howland HC. Refractive Surgery, Optical Aberrations, and Visual Performance. *J Refract Surg*. 1997;13:295–299. doi: 10.3928/1081-597X-19970501-16.
- Ерёменко А.И., Янченко С.В.. Эпидемиология синдрома «сухого глаза» у лиц пожилого возраста. Вестник новых медицинских технологий. 2009;16(1):150–151.
- Eremenko AI, Yanchenko SV. Epidemiology of dry eye syndrome in the elderly. *Vestnik of New Medical Technologies*. 2009;16(1):150–151 (In Russ.).
- Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, Watanabe H, Dogru M, Yamada M, Kinoshita S, Kim H-M, Tchah H-W, Hyon JY, Yoon K-C, Seo KY, Sun X, Chen W, Liang L, Li M, Liu Z. New Perspectives on Dry Eye Definition and Diagnosis: A Consensus Report by the Asia Dry Eye Society. *Ocul. Surf*. 2017;15:65–76. doi: 10.1016/j.jtos.2016.09.003.
- D'Souza S, James E, Swarup R, Mahuvakar S, Pradhan A, Gupta K. Algorithmic approach to diagnosis and management of post-refractive surgerydryeye. *Indian J Ophthalmol*. 2020 Dec;68(12):2888–2894. doi: 10.4103/ijo.IJO_1957_20.
- Novack GD, Asbell P, Barabino S, Michael VW, Joseph B, Gary NF, Goldstein M, Michael AL, Schrader S, Stapleton F. FOS DEWS II Clinical Trial Design Report. *Ocul Surf*. Author manuscript. 2017;15(3):629–649. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.009.
- Горенков Р.В., Рыбцева А.А., Агафонов Б.В., Дадасева М.Н., Ковальчук Н.А. Синдром сухого глаза в общей врачебной практике. Лекции для врачей. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(33):30–36.
- Gorenkov RV, Ryabtseva AA, Agafonov BV, Dadasheva MN, Kovalchuk NA. Dry eye syndrome in general medical practice. Lectures for doctors. Effective pharmacotherapy. 2019;15(33):30–36 (In Russ.). doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-33-30-36.
- Bower KS, Sia RK, Ryan DS, Mines MJ, Dartt DA. Chronic dry eye in photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis: Manifestations, incidence, and predictive factors. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(12):2624–2634. doi: 10.1016/j.jcrs.2015.06.037.
- Lee B, McLaren J, Eric J, Hodge D, Bourne W. Reinnervation in the cornea after LASIK. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(12):3660–3664. PMID: 12454033.
- Denoyer A, Landman E, Trinh L, Faure JF, Audin F, Baudouin C. Dry eye disease after refractive surgery: Comparative outcomes of small incision lenticule extraction versus LASIK. *Ophthalmology*. 2015;122(4):669–676. doi: 10.1016/j.optha.2014.10.004.
- Ambrósio Jr R, Tervo T, Wilson SE. LASIK-associated dry eye and neurotrophic epitheliopathy: Pathophysiology and strategies for prevention and treatment. *J Refract Surg*. 2008;24(4):396–407. doi: 10.3928/1081597X-20080401-14.
- Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC. The pathology of dry eye: The interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea*. 1998;17(6):584–589. doi: 10.1097/00003226-199811000-00002.
- Edward YW, Leung A, Rao S, Lam DS. Effect of laser in situ keratomileusis on tear stability. *Ophthalmology*. 2000;107(12):2131–2135. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00388-2.
- Konomi K, Chen LL, Tarko RS, Scally A, Schaumberg DA, Azar D, Dartt DA. Pre-operative characteristics and a potential mechanism of chronic dry eye after LASIK. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(1):168–174. doi: 10.1167/iovs.07-0337.
- Pérez-Santonja JJ, Sakla HF, Cardona C, Chipont E, Alió JL. Corneal sensitivity after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis for low myopia. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(5):497–504. doi: 10.1016/s0002-9394(98)00444-9.
- Elfadl MA, Zein HA, Eid AM, Abd Elaleem AT. The ablation depth effect on dry eye after LASIK treatment for myopia. *J Egypt Ophthalmol Soc*. 2018;111:96.
- Salomão MQ, Ambrósio R, Jr, Wilson SE. Dry eye associated with laser in situ keratomileusis: Mechanical microkeratome versus femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(10):1756–1760. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.05.032.
- Wang B, Naidu RK, Chu R, Dai J, Qu X, Zhou H. Dry eye disease following refractive surgery: A 12-month follow-up of SMILE versus FS-LASIK in high myopia. *J Ophthalmol*. 2015;2015:132417. doi: 10.1155/2015/132417.
- Hammond MD, Madigan WP, Bower KS. Refractive surgery in the United States Army. *Ophthalmology*. 2005;112(2):184–190. doi: 10.1016/j.optha.2004.08.014.
- Alfawaz AM, Algehedan S, Jastaneiah SS, Al-Mansouri S, Mousa A, Al-Assiri A. Efficacy of punctal occlusion in management of dry eyes after laser in situ keratomileusis for myopia. *Current Eye Research*. 2014;39(3):257–262. doi: 10.3109/02713683.2013.841258.
- Chao C, Golebiowski B, Stapleton F. The role of corneal innervation in LASIK-induced neuropathic dry eye. *The Ocular Surface*. 2014;12(1):32–45. doi: 10.1016/j.jtos.2013.09.001.
- Rodriguez AE, Rodriguez-Prats JL, Hamdi IM, Galal A, Awadalla M, Alió JL. Comparison of goblet cell density after femtosecond laser and mechanical microkeratome in LASIK. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(6):2570–2575. doi: 10.1167/iovs.06-1259.
- Shin SY, Lee YJ. Conjunctival changes induced by LASIK suction ring in a rabbit model. *Ophthalmic Res*. 2006;38(6):343–349. doi: 10.1159/000096229.
- Huh D, Kay KM, Kim WJ. Superficial punctate keratopathy after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg*. 2004;20(6):835–836. doi: 10.3928/1081-597X-20041101-13.
- Tamimi A, Sheikhzadeh F, Ezabadi SG, Islampanah M, Parhiz P, Fathabadi A, Poudineh M, Khanjani Z, Pourmontaseri H, Orandi S, Mehrabani R, Rahmani M, Deravi N. Post-LASIK dry eye disease: A comprehensive review of management and current treatment options. *Front Med*. 2023;11(10):1057685. doi: 10.3389/fmed.2023.1057685.
- Markoulli M, Kolanu S. Contact lens wear and dry eyes: Challenges and solutions. *Clin Optom (Auckl)*. 2017;9:41–48. doi: 10.2147/OPTO.S111130.
- Gipson IK. Distribution of mucins at the ocular surface. *Exp Eye Res*. 2004;78(3):379–388. doi: 10.1016/s0014-4835(03)00204-5.
- Doughty MJ. Contact lens wear and the goblet cells of the human conjunctiva — a review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2011;34(4):157–163. doi: 10.1016/j.clac.2011.04.004.
- Colorado LH, Alzahrani Y, Pritchard N, Efron N. Time course of changes in goblet cell density in symptomatic and asymptomatic contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(6):2560–2566. doi: 10.1167/iovs.16-19298.
- Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL, Group CPS. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology*. 2000;107(4):631–639. doi: 10.1016/s0161-6420(99)00176-1.
- Ткаченко Н.Б., Астахов С.Ю. Опыт применения «хилопарина» в клинической практике. Офтальмологические ведомости. 2014;7(4):53–62.
- Tkachenko NV, Astakhov SYu. Experience of the use of Hyloparin in clinical practice. *Oftalmologicheskie vedomosti*. 2014;VII(4):53–62 (In Russ.).
- Дора А.В., Майчук Н.В., Мушкова И.А., Бабицкая И.А. Комплексный подход к ведению пациентов с рецидивирующими эрозиями роговицы. Офтальмология. 2021;18(2):338–345. doi: 10.18008/1816-5095-2021-2-338-345.
- Doga AV, Maychuk NV, Mushkova IA, Babitskaya IA. Comprehensive Approach to the Management of Patients with Recurrent Corneal Erosions. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(2):338–345 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2021-2-338-345.
- Dong Z, Zhou X, Wu J, Zhang Z, Li T, Zhou Z, et al. Small incision lenticule extraction (SMILE) and femtosecond laser LASIK: Comparison of corneal wound healing and inflammation. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(2):263–269. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303415.
- Salomão MQ, Ambrósio R, Jr, Wilson SE. Dry eye associated with laser in situ keratomileusis: Mechanical microkeratome versus femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(10):1756–1760. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.05.032.
- Chotikavanich S, de Paiva CS, Chen JJ, Bian F, Farley WJ, Pflugfelder SC. Production and activity of matrix metalloproteinase-9 on the ocular surface increase in dysfunctional tear syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(7):3203–3219. doi: 10.1167/iovs.08-2476.
- Enriquez-De-Salamanca A, Castellanos E, Stern ME, Fernández I, Carreño E, García-Vázquez C, Herreras JM, Calonge M. Tear cytokine and chemokine analysis and clinical correlations in evaporative-type dry eye disease. *Mol. Vis*. 2010;16:862–873.
- Contreras-Ruiz L, Ghosh-Mitra A, Shatos MA, Dartt DA, Masli S. Modulation of Conjunctival Goblet Cell Function by Inflammatory Cytokines. *Mediat. Inflamm*. 2013;2013:1–11. doi: 10.1155/2013/636812.
- Kobashi H, Kamiya K, Shimizu K. Dry eye after small incision lenticule extraction and femtosecond laser-assisted LASIK: Meta-analysis. *Cornea*. 2017;36(1):85–91. doi: 10.1097/ICO.0000000000000999.
- Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, Efron N, Hirayama M, Horwath-Winter J, Kim T, Mehta JS, Messmer EM, Pepose JS, Sangwan VS, Weiner AL, Wilson SE, Wolfsohn JS. TFOS DEWS II Iatrogenic report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):511–538. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.004.
- Сафонова Т.Н., Сикач Е.И., Ожередов И.А. Современные методы исследования стабильности слезной пленки. Вестник офтальмологии. 2019;135(5):92–98. doi: 10.17116/oftalma201913505192.
- Safonova TN, Sikach EI, Ozheredov IA. Current methods of tear film stability assessment. *Vestnik Oftalmologii*. 2019;135(5):92–98 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma201913505192.
- Fan R, Chan TC, Prakash G, Jhanji V. Applications of corneal topography and tomography: A review. *Clin. Experiment. Ophthalmol*. 2018;46:133–146. doi: 10.1111/ceo.13136.
- Tung CI, Perin AF, Gumus K, Pflugfelder SC. Tear meniscus dimensions in tear dysfunction and their correlation with clinical parameters. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(2):301–310. doi: 10.1016/j.ajo.2013.09.024.
- Chester T, Garg S, Johnston J, Ayers B, Gupta P. How Can We Best Diagnose Severity Levels of Dry Eye Disease: Current Perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2023;17:1587–1604. doi: 10.2147/OPHTH.S388289.
- Wu X, Chen X, Ma Y, Lin X, Yu X, He S, Luo Ch, Xu W. Analysis of tear inflammatory molecules and clinical correlations in evaporative dry eye disease caused by meibomian gland dysfunction. *Int Ophthalmol*. 2020;40(11):3049–3058. doi: 10.1007/s10792-020-01489-z.
- Stevenson W, Chauhan SK, Dana R. Dry eye disease: an immune-mediated ocular surface disorder. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(1):90–100. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.364.

50. Blanco-Vazquez M, Vazquez A, Fernandez I, Novo-Diez A, Martinez-Plaza E, Garcia-Vazquez C, Gonzalez-Garcia MJ, Sobas EM, Calonge M, Enriquez-de-Salamanca A. Inflammation-related molecules in tears of patients with chronic ocular pain and dry eye disease. *Exp Eye Res.* 2022;219:109057. doi: 10.1016/j.exer.2022.109057.
51. Kumar NR, Praveen M, Narasimhan R, Khamar P, D'Souza Sh, Sinha-Roy A, Sethu S, Shetty R, Ghosh A. Tear biomarkers in dry eye disease: Progress in the last decade. *Indian J Ophthalmol.* 2023;71(4):1190–1202. doi: 10.4103/IJO.IJO_2981_22.
52. Liu R, Ma B, Gao Y, Ma B, Liu Y, Qi H. Tear inflammatory cytokines analysis and clinical correlations in diabetes and nondiabetes with dry eye. *Am J Ophthalmol.* 2019;200:10–15. doi: 10.1016/j.ajo.2018.12.001.
53. Roda M, Corazza I, Bacchi-Reggiani ML, Pellegrini M, Taroni L, Giannaccare G, Versura P. Dry Eye Disease and Tear Cytokine Levels-A Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 28;21(9):3111. doi: 10.3390/ijms21093111.
54. Decraecker L, Boeckstaens G, Denadai-Souza A. Inhibition of Serine Proteases as a Novel Therapeutic Strategy for Abdominal Pain in IBS. *Front. Physiol.* 2022;13:948. doi: 10.3389/fphys.2022.880422.
55. Ramos-Llorca A, Scarpellini C, Augustyns K. Proteases and Their Potential Role as Biomarkers and Drug Targets in Dry Eye Disease and Ocular Surface Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2022;23(17):9795. doi: 10.3390/ijms23179795.
56. Erie JC. Corneal wound healing after photorefractive keratectomy: A 3-year confocal microscopy study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2003;101:293–333.
57. Linna TU, Vesaluoma MH, Perez-Santonja JJ, Petroll WM, Alio JL, Tervo TM. Effect of myopic LASIK on corneal sensitivity and morphology of subbasal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(2):393–397.
58. Calvillo MP, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. Corneal reinnervation after LASIK: Prospective 3-year longitudinal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(11):3991–3406. doi: 10.1167/iovs.04-0561.
59. Stachs O, Zhivov A, Kraak R, Hovakimyan M, Wree A, Guthoff R. Structural-functional correlations of corneal innervation after LASIK and penetrating keratoplasty. *J Refract Surg.* 2010;26(3):159–167. doi: 10.3928/1081597X-20100224-01.
60. Bandeira F, Yusoff NZ, Yam G, Mehta JS. Corneal re-innervation following refractive surgery treatments. *Neural Regen Res.* 2019;14(4):557–565. doi: 10.4103/1673-5374.247421.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Дога Александр Викторович
доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по
научно-клинической работе
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-2519-8941>

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Борзенко Сергей Анатольевич
доктор медицинских наук, академик РАЕН, заведующий Центром фундаментальной
офтальмологии
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-9160-6240>

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Мушкова Ирина Альфредовна
доктор медицинских наук, заведующая отделом лазерной рефракционной хи-
рургии
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-5601-8280>

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Каримова Аделя Насибуллаевна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела лазерной реф-
ракционной хирургии
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-6926-7780>

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Образцова Мария Романовна
аспирант
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-9933-9754>

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Хубетова Мадина Хетаговна
кандидат медицинских наук, заведующая глазным тканевым банком
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-6378-8750>

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Островский Дмитрий Сергеевич
кандидат медицинских наук, научный сотрудник
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-2817-7102>

ABOUT THE AUTHORS

S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Doga Aleksandr V.
MD, Professor, deputy director
Beskudnikovskiy Blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2519-8941>

S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Borzenok Sergey A.
MD, Academician of the Russian Academy of Sciences, head of the Center for
fundamental ophthalmology
beskudnikovskiy Blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation
[http://orcid.org/0000-0001-9160-6240](https://orcid.org/0000-0001-9160-6240)

S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Mushkova Irina A.
MD, head of the Laser refractive surgery department
Beskudnikovskiy Blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5601-8280>

S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Karimova Adela N.
PhD, senior researcher of the Laser refractive surgery department
Beskudnikovskiy Blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-6926-7780>

S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Obraztsova Maria R.
postgraduate
Beskudnikovskiy Blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-9933-9754>

S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Khubetsova Madina K.
PhD, head of the eye tissue bank
Beskudnikovskiy Blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-6378-8750>

S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Ostrovskiy Dmitriy S.
PhD, research officer
Beskudnikovskiy Blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-2817-7102>