

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВГО «АСОЦІАЦІЯ ДИТЯЧИХ
ОФТАЛЬМОЛОГІВ ТА ОПТОМЕТРИСТІВ УКРАЇНИ»

СИНДРОМ СУХОГО ОКА
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

ЗМІСТ

Склад робочої групи	3
МЕТА НАСТАНОВИ МОДЕЛІ НАЙКРАЩОЇ ПРАКТИКИ® (МНП)	6
МЕТОДИ ТА КЛЮЧІ ДО КЛАСУ РЕКОМЕНДАЦІЙ	7
ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ДОПОМОГИ	9
ВСТУП	10
ВИЗНАЧЕННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ.....	10
ПОПУЛЯЦІЯ ПАЦІЄНТІВ	10
КЛІНІЧНІ ЦІЛІ	10
ПІДГРУНТЯ.....	10
ПОШИРЕНІСТЬ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ	11
ПАТОГЕНЕЗ.....	12
ПОВ'ЯЗАНІ СТАНИ.....	12
ТИПОВИЙ ПЕРЕБІГ	15
ПРОЦЕС НАДАННЯ ДОПОМОГИ	15
КРИТЕРІЇ РЕЗУЛЬТАТІВ СТАНУ ПАЦІЄНТА.....	15
ДІАГНОСТИКА	16
Анамнез	17
Обстеження	19
Діагностичні тести	20
КЛАСИФІКАЦІЯ СИНДРОМУ СУХОГО ОКА.....	22
ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТА	22
ССО легкого ступеня	24
ССО помірного ступеня.....	25
ССО тяжкого ступеня	28
Обстеження при спостереженні	29
НАДАВАЧ МЕДИЧНИХ ПОСЛУГ І УМОВИ НАДАННЯ ПОСЛУГ	29
КОНСУЛЬТУВАННЯ І НАПРАВЛЕННЯ	30
СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНІ МІРКУВАННЯ	30
ДОДАТОК 1. ГОЛОВНІ КРИТЕРІЇ ЯКОСТІ ОФТАЛЬМОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ.....	33
ДОДАТОК 3. СИНДРОМ ШЕГРЕНА.....	37
ДОДАТОК 4. ДІАГНОСТИЧНІ ТЕСТИ	39
ПОВ'ЯЗАНІ АКАДЕМІЧНІ МАТЕРІАЛИ.....	43
Список літератури.....	44

Склад робочої групи

Риков Сергій Олександрович	завідувач кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, голова ВГО «Асоціація дитячих офтальмологів та оптометристів України», д.мед.н., професор, голова робочої групи;
Шаргородська Ірина Василівна	професор кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор;

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Ліщишина Олена Михайлівна	начальник відділу стандартизації медичних послуг департаменту оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.мед.н., ст.н.с.;
Рубцова Євгенія Ігоревна	експерт відділу стандартизації медичних послуг департаменту оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	заступник начальника відділу стандартизації медичних послуг департаменту оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти

Бездітко Павел Андрійович	доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри офтальмології Харківського національного медичного університету
---------------------------------	---

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2022 рік

Список скорочень

ААО	–	Американська академія офтальмології – The American Academy of Ophthalmology
АНА	–	антинуклеарне антитіло
АПФ	–	ангіотензинперетворюючий фермент
ВІЛ	–	вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВПГ	–	вірус простого герпесу
ДІ	–	довірчий інтервал
ДМЗ	–	дисфункція мейбомієвих залоз
ІІ	–	інтерлейкіни
ІФН	–	інтерферон
ЕКЕК	–	екстракапсулярна екстракція катаракти
КН	–	клінічна настанова
КТ	–	комп'ютерна томографія
МКХ-10	–	Міжнародна класифікація хвороб ВООЗ 10-го перегляду
ММП	–	матричні металопротеїнази
МНП	–	модель найкращої практики
МОЗ України	–	Міністерство охорони здоров'я України
МРТ	–	магнітно-резонансна томографія
РКД	–	рандомізоване контрольоване дослідження
РФ	–	ревматоїдний фактор
ССД	–	синдром слъозної дисфункції
ССО	–	синдром сухого ока
ШС	–	штучні слъози
FDA	–	Управління з продовольства і медикаментів США (U.S. Food and Drug Administration)
GVHD	–	хвороба «трансплантат проти господаря»
LASIK	–	лазерна кератопластика (laser-assisted in-situ keratomileusis)
SIGN	–	Шотландська міжуніверситетська мережа настанов
SSA (B)	–	антитіла до синдрому Шегрена А (В)
TFBUT	–	час розриву пофарбованої флюоресцеїном слъозної плівки

Передмова від розробників клінічної настанови

Синдром сухого ока (ССО) досить поширене захворювання, «хвороба цивілізації», пов'язана з науково-технічним прогресом. За різними оцінками, від 10 до 30 % дорослого населення страждають ССО, і близько 75 % скарг пацієнтів під час візиту до офтальмолога пов'язані із симптомами сухого кератокон'юнктивіту. ССО знижує зорову працездатність людини, викликає дискомфорт, погіршує якість життя, і якщо тривалий час ігнорувати його прояви, може призвести до тяжких захворювань ока, які спричиняють стійке зниження і навіть втрату зору.

Дана клінічна настанова (КН) розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованому в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (із змінами) та є перекладом українською з дозволу Американської академії офтальмології настанови:

American Academy of Ophthalmology Cornea/External Disease Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Dry Eye Syndrome. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2018. www.aaopt.org/ppp.

В якості додаткових інформаційних джерел розробниками даної клінічної настанови були використані документи

All Wales Medicines Strategy Group. Dry Eye Syndrome Guidance. December 2016.

Clinical Management Guidelines. Dry eye (Keratoconjunctivitis Sicca) (KCS). The College of Optometrists 2018.

Дана КН не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення щодо вибору конкретної клінічної процедури або плану діагностики чи лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та інших обставин для проведення діагностики та лікування в конкретному закладі охорони здоров'я.

Клінічна настанова є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів, які надають як первинну, так і вторинну та третинну медичну допомогу.

МЕТА НАСТАНОВИ МОДЕЛІ НАЙКРАЩОЇ ПРАКТИКИ® (МНП)

В якості послуги своїм членам та громадськості Американська академія офтальмології розробила серію настанов моделі найкращої практики (МНП), які **визначають характеристики та компоненти якісної офтальмологічної допомоги**. В додатку 1 описані основні критерії якості офтальмологічної допомоги.

Настанови рекомендованих моделей найкращої практики® базуються на найкращих наявних наукових доказах, які інтерпретуються радою досвідчених медичних працівників. У деяких випадках, наприклад, коли доступні результати ретельно проведених клінічних досліджень, ці дані є особливо переконливими та надають чітке керівництво. В інших випадках рада повинна покладатися на своє колективне судження та оцінку наявних доказів.

Ці документи представляють керівництво для моделі практики, а не для допомоги конкретному пацієнту. Хоча вони, як правило, задовольняють потреби більшості пацієнтів, ці настанови можуть не найкращим чином відповідати потребам всіх пацієнтів. Дотримання МНП не забезпечить успішних результатів у кожній ситуації. Ці моделі практики не повинні розглядатися як такі, що включають всі належні методи допомоги, які обґрунтовано спрямовані на отримання найкращих результатів, або виключають інші такі методи допомоги. Можуть знадобитися різні підходи для різних потреб пацієнтів. Лікар повинен зробити вичерпне судження про доцільність допомоги конкретному пацієнту з урахуванням усіх обставин цього пацієнта. Американська академія офтальмології готова надавати допомогу своїм членам у вирішенні етичних дилем, що виникають у ході офтальмологічної практики.

Настанови МНП® не є медичними стандартами, яких слід дотримуватися у всіх конкретних ситуаціях. Академія спеціально відмовляється від будь-якої відповідальності за шкоду та інші будь-які ураження через недбалість і, навпаки, від будь-яких і всіх претензій, які можуть виникнути внаслідок використання будь-яких рекомендацій або іншої інформації, що тут міститься.

Посилання на деякі препарати, інструменти та інші продукти надаються лише для ілюстративних цілей і не призначені для їхнього схвалення. Такий матеріал може містити інформацію про використання, яке не вважають стандартним у громаді, яке відображає призначення, що не входить до схваленої FDA США інструкції або є схваленим для використання лише в обмежених умовах дослідження. FDA заявила, що відповідальністю лікаря є визначити статус FDA для кожного препарату або пристрою, який він хоче використати, за відповідною згодою пацієнта, згідно з чинним законодавством країни.

Інновації в медицині є важливими для забезпечення майбутнього здоров'я американської громадськості, і Академія заохочує розробку нових діагностичних і терапевтичних методів, які поліпшать допомогу при очних захворюваннях. Важливо визнати, що справжня медична досконалість досягається лише тоді, коли при розгляді потреби пацієнтів є головними.

Всі настанови моделі найкращої практики® переглядаються їхньою опікунською радою щорічно або раніше, якщо розробки правомірні та відповідно оновлюються. Для того, щоб гарантувати, що всі МНП є чинними, кожна з них діє протягом 5 років з дати, коли її "схвалено", якщо її не замінено новим переглядом. Настанови найкращої практики фінансуються Академією без комерційної підтримки. Автори та рецензенти МНП є добровольцями і не отримують фінансову компенсацію за внесок у документи. МНП переглядаються зовнішніми експертами та зацікавленими сторонами перед публікацією, включаючи представників споживачів. МНП розроблені відповідно до Кодексу Ради щодо медичних спеціальностей для взаємодії з компаніями. Академія має взаємини з промисловими процедурами (доступні на <http://one.ao.org/CE/PracticeGuidelines/PPP.aspx>), щоб відповідати цьому Кодексу.

Потенційними користувачами МНП з ССО є офтальмологи.

МЕТОДИ ТА КЛЮЧІ ДО КЛАСУ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Настанови МНП® повинні бути клінічно відповідними та достатньо конкретними для надання корисної інформації для практиків. Якщо є докази на підтримку рекомендації щодо допомоги, слід чітко визначити її клас, який характеризує силу доказів. Для цього були використані методи Шотландської міжуніверситетської мережі настанов¹ (SIGN) та визначення класів рекомендацій, розробки та оцінки²(GRADE). GRADE є систематичним підходом до оцінки сили сукупності доступних для підтримки рекомендацій з конкретного клінічного питання доказів. До числа організацій, які прийняли GRADE, входять SIGN, BOOЗ, Агентство з досліджень та політики у сфері охорони здоров'я та Американський коледж лікарів³.

◆ Всі дослідження, що використовуються для формування рекомендацій щодо допомоги, індивідуально класифікують за силою доказів, і цей клас зазначений при цитуванні дослідження.

◆ Для оцінювання класу окремого дослідження використано шкалу на основі SIGN¹. Визначення та рівні доказів для оцінки класу окремих досліджень наступні:

I++	Високоякісні метааналізи, систематичні огляди рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) або РКД з дуже низьким ризиком систематичної похибки
I+	Добре проведені метааналізи, систематичні огляди РКД або РКД з низьким рівнем ризику систематичної похибки
I-	Метааналізи, систематичні огляди РКД або РКД з високим рівнем ризику систематичної похибки
II ++	Високоякісні систематичні огляди досліджень випадок-контроль або когортних досліджень Високоякісні дослідження випадок-контроль або когортні дослідження з дуже низьким ризиком спотворюючих факторів або систематичної похибки та високою вірогідністю того, що зв'язок є причинним

II +	Добре проведені дослідження випадок-контроль або когортні дослідження з низьким ризиком спотворюючих факторів або систематичної похибки та помірною вірогідністю того, що зв'язок є причинним
II-	Дослідження випадок-контроль або когортні дослідження з високим ризиком спотворюючих факторів або систематичної похибки та значним ризиком того, що зв'язок не є причинним
III	Неаналітичні дослідження (наприклад, повідомлення про випадки, серію випадків)

◆ Рекомендації з надання допомоги формуються на основі сукупності доказів. Класи якості сукупності доказів визначаються GRADE², наступним чином:

Належна якість	Подальші дослідження дуже малоймовірно змінять нашу впевненість у оцінці ефекту
Помірна якість	Подальші дослідження, ймовірно, матимуть суттєвий вплив на нашу впевненість у оцінці ефекту і можуть змінити оцінку
Недостатня якість	Подальші дослідження, ймовірно, матимуть суттєвий вплив на нашу впевненість в цій оцінці ефекту і, ймовірно, змінять оцінку Будь-яка оцінка ефекту є дуже непевною

◆ Ключові рекомендації з надання допомоги визначаються GRADE² наступним чином:

Сильна рекомендація	Використовується, коли бажані ефекти втручання явно перевершують або чітко не перевершують небажані ефекти
Дискреційна рекомендація (за власним розсудом)	Використовується, коли вибір є менш певним або через низьку якість доказів або тому, що докази свідчать, що бажані та небажані ефекти є тісно збалансованими

◆ У розділі «Основні результати та рекомендації з допомоги» перелічені пункти, визначені радою МНП як такі, що мають особливе значення для зору та впливу на якість життя.

◆ Всі рекомендації щодо допомоги в цій настанові МНП були класифіковані за описаною вище системою. Уточнити класи конкретних рекомендацій можна у тексті настанови.

◆ Пошук літератури для оновлення настанови МНП був проведений у лютому 2017 року та червні 2018 року в PubMed та Кокранівській бібліотеці. Детальнішу інформацію про пошук літератури можна отримати на сайті www.aao.org/ppp

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ДОПОМОГИ

Синдром сухого ока (ССО) є загальним станом ока, що впливає на якість життя людини через дискомфорт або порушення зору. Сухість очей може погіршити результати оперативного втручання на рогівці, з приводу катаракти та корекції рефракції.

Жоден окремий тест не є достатнім для встановлення діагнозу сухого ока. Сукупність даних кількох тестів може значно покращити розуміння клініцистами стану пацієнта.

Фармакологічне лікування і процедури асоціюються з поліпшенням симптомів та клінічних ознак у пацієнта і є необхідними в більшості випадків.

Продукти омега-3 жирних кислот без етилових ефірів були рекомендовані та широко використовуються при лікуванні сухості очей. Однак, проспективне багатоцентрове замасковане великомасштабне дослідження, в якому вивчали вплив вживання 3000 мг жирних омега-3 кислот протягом 12 місяців, не показали будь-яких переваг щодо симптомів або ознак у пацієнтів в порівнянні з плацебо⁴.

Місцеве лікування циклоспорином здавна використовувалося при лікуванні сухості очей і продемонструвало клінічну користь. Циклоспорин для місцевого застосування в деяких випадках призводить до тривалої безрецидивної ремісії симптомів і ознак у пацієнта.^{5,6}

Ліфітеграст - це антагоніст антигену-1, асоційований з функцією лімфоцитів, розроблений для лікування синдрому сухого ока (також відомого як хвороба сухого ока), але точний механізм дії Lifitegrast при сухому оці невідомий. Місцевий ліфітеграст 5% був схвалений Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) для лікування сухості очей. Оpubліковані дослідження демонструють користь у прояві ознак (забарвлення рогівки і кон'юнктиви), а також симптомів (оцінка сухості очей і дискомфорт очей) протягом періоду від 3 міс.⁷⁻⁹ Хоча прийом лікарського засобу здається безпечним протягом 12 місяців, довгострокова ефективність і побічні ефекти невідомі.¹⁰

Пацієнтів із ССО, для яких розглядають кераторефракційну хірургію, особливо LASIK, слід попереджати, що сухість ока після операції може погіршитися. Симптоми сухого ока є поширеними в перші кілька місяців після хірургічного втручання і, як правило, з часом зникають. Пацієнти можуть безпечно пройти втручання LASIK, якщо попередньо існуючий стан сухого ока контролювати перед операцією.

Сухість очей є однією з основних причин незадоволеності пацієнта після операції з приводу катаракти.¹¹ Симптоми сухості очей, що продовжуються

після нормального післяопераційного періоду 3 місяці, можуть спостерігатися в близько третини людей.¹² За вихідними параметрами поверхні ока і слъзної плівки можна прогнозувати ризик для пацієнтів.¹³ Тому всі пацієнти, які перенесли операцію з приводу катаракти, повинні бути оцінені та проліковані від сухості перед операцією.

Приблизно у 1/10 пацієнтів з клінічно значущим сухим оком в основі лежить синдром Шегрена. Недавній мета-аналіз показав, що серед аутоімунних захворювань первинний синдром Шегрена є найбільш сильно асоційованим фактором ризику розвитку злякисних новоутворень з частотою виникнення 18,9% (95% ДІ, 9,4-37,9).¹⁴ Тому своєчасна діагностика і належне ведення пацієнтів з основним синдромом Шегрена має значення.

ВСТУП

ВИЗНАЧЕННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ

Синдром сухого ока (код МКХ-9 375.15; МКХ-10 H04.12x [(x) = 1 при ураженні правого ока; 2 – лівого ока; 3 – уражені обидва ока]) Захворювання сухого ока (також відоме як синдром сухого ока) відноситься до групи порушень слъзної плівки, які обумовлені зниженим виробництвом сліз або нестійкістю слъзної плівки, що асоціюється з дискомфортом в очах і / або візуальними симптомами і запальним захворюванням поверхні ока.

ПОПУЛЯЦІЯ ПАЦІЄНТІВ

Популяція пацієнтів включає людей будь-якого віку, які мають симптоми та ознаки, що вказують на сухість очей, такі як подразнення очей, почервоніння, виділення слизу, коливання зору і зменшення слъзного меніска або закупорених мейбомієвих залоз.

КЛІНІЧНІ ЦІЛІ

- Встановити діагноз сухого ока і відрізнити його від інших причин подразнення та почервоніння, які можуть ускладнити як допомогу пацієнту, так і дослідження слъзної недостатності;
- Визначити локальні та системні причини ССО;
- Рекомендувати відповідну терапію;
- Знизити дискомфорт;
- Попередити погіршення симптомів та клінічних ознак;
- Просвітити пацієнта і залучити його до лікування цього захворювання.

ПІДРУНТЯ

Сухість очей як самостійно, так і в поєднанні з іншими станами, є частою причиною подразнення очей, що спонукає пацієнтів звертатися по офтальмологічну допомогу¹⁵. Незважаючи на те, що ці симптоми часто

поліпшуються при лікуванні, захворювання зазвичай не піддається лікуванню, що може стати причиною розчарування пацієнта і лікаря. Важливо відзначити, що сухість очей також є причиною зниження зорової функції¹⁶⁻¹⁹ і може поставити під загрозу результати хірургії рогівки, катаракти та корекції рефракції.

ПОШИРЕНІСТЬ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ

Епідеміологічна інформація стосовно ССО обмежена через відсутність однорідності її визначення, а також через неможливість за будь-яким окремим діагностичним тестом чи набором діагностичних тестів підтвердити або виключити цей стан. Синдром сухого ока – це загальний стан, який викликає дискомфорт і непрацездатність різного ступеня. Хоча клінічні дослідження підтверджують його частоту (у 17% з послідовності 2127 нових амбулаторних пацієнтів після комплексного обстеження був діагностований ССО), такі дослідження не можуть відображати загальну популяцію¹⁷. дворазовим збільшенням випаровування з поверхні ока з більш високими рівнями випадання мейбомієвих залоз, а також з поганою товщиною ліпідного шару сльозної плівки.⁷⁷ Операція на орбітах / повіках, випромінювання та травми також можуть призвести до сухості очей. Збільшення часу перед екраном (наприклад, відеомонітор, телевізор, стільникові телефони тощо) може знизити швидкість миготіння і посилити сухість очей і захворювання очної поверхні у дорослих і дітей⁷⁸. Популяційне дослідження, що проводилося в Мельбурні, Австралія, з використанням інших діагностичних критеріїв показало вищі відсотки у 926 учасників віком від 40 до 97 років: з низьким показником тесту Ширмера – 16,3% ≤ 8 мм, з високим показником бенгальського рожевого – 10,8% ≥ 4 мм²¹. Поширеність ССО за самооцінкою 3722 учасників дослідження ока Beaver Dam у Вісконсині варіювала від 8,4% у осіб віком молодше 60 років до 19,0% у осіб віком старше 80 років, при загальній поширеності 14,4%²². Дослідження чоловічого здоров'я показало, що поширеність ССО у чоловіків зростає з 3,90% у віці 50-54 років при порівнянні з 7,67% у віці старше 80 років ($n = 25444$). ССО визначали як зареєстрований клінічний діагноз або постійну чи часту наявність симптомів сухості і подразнення²³. В подібному дослідженні жіночого здоров'я у понад 39000 жінок поширеність ССО у віці молодше 50 років складала 5,7% зі зростанням до 9,8% у віці старше 75 років. У цьому опитуванні визначення ССО було таким самим⁹. Частина 224 пацієнтів з виявленим у клінічних дослідженнях ССО значно більш імовірно мала прояви внаслідок надмірного випаровування при дисфункції мейбомієвих залоз (ДМЗ), ніж через недостатність сльозного зволоження у його точному значенні²⁵.

Оцінки поширеності ССО на основі даних про лікування дають значно нижчі відсотки. Дослідження, що оцінює дані медичних страхових позовів майже 10 мільйонів заявників у регульованих страхових планах медичного обслуговування, показало, що ССО діагностували або лікували оклюзією сльозної точки у 0,4-0,5% заявників^{23,24,26}.

Запропоновано багато чинників ризику ССО. Старший вік та жіноча стать були визначені чинниками ризику сухого ока^{21,22,26-29}. Японське дослідження

виявило поширеність ССО у японських офісних працівників, що користуються дисплеями візуального відображення³⁰. Було також показано, що одночасне використання у хворих на глаукому препаратів, що містять бензалконію хлорид, є фактором ризику^{31,32}. Артрит оцінювали в якості фактору ризику в двох дослідженнях і у обох його визнали пов'язаним з підвищеним ризиком сухого ока^{21,22}. Дослідження ока Beaver Dam з'ясувало, що після врахування віку і статі, з підвищеним ризиком ССО також були пов'язане куріння і застосування полівітамінів, тоді як використання кофеїну асоціювалося зі зниженням цього ризику²². Доповнення до дослідження Beaver Dam²⁹ виявило, що додатковими чинниками ризику сухого ока є застосування антигістамінних препаратів, антидепресантів і протизапальних засобів, а також пероральних кортикостероїдів. Інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту асоціювалися з меншим ризиком. У дослідженні жіночого здоров'я 25655 жінок постменопаузального віку гормональна замісна терапія та, особливо, застосування естрогенів, окремо асоціювалися з підвищеним ризиком клінічно діагностованого ССО або його тяжких симптомів³³. Більш недавні звіти показали зв'язок між ін'єкцією ботулотоксину та ССО³⁴⁻³⁶. Багато станів, таких як нейротрофічний кератит після ВПГ-інфекції або LASIK, включають аспекти зниження утворення сліз і збільшення втрат при випаровуванні.

ПАТОГЕНЕЗ

Поверхня ока і секретуючі слюзні залози функціонують як єдине ціле²⁸. Захворювання чи порушення функціонування цієї функціональної одиниці призводить до нестабільної та недостатньо підтримуваної слюзної плівки, що викликає симптоми подразнення ока та можливе ушкодження епітелію поверхні ока. Порушення функціонування цього елемента ока може виникнути у зв'язку зі старінням, зі зниженням підтримувальних чинників (таких як андрогенні гормони), при системних запальних захворюваннях (таких як синдром Шегрена або ревматоїдний артрит), захворюваннях поверхні ока (наприклад, кератит, викликаний вірусом простого герпесу (ВПГ) або після хірургічних операцій, які порушують аферентний чутливий трійчастий нерв (наприклад, LASIK), та при системних захворюваннях або ліках, які порушують еферентні холінергічні нерви, що стимулюють секрецію слюзи³⁹. Зменшення слюзної секреції та кліренс ініціюють реактивне запалення очної поверхні, що включає як розчинні, так і клітинні медіатори^{40,41}. Клінічні та базові дослідження показують, що це запалення відіграє певну роль у патогенезі сухого ока (див. Рис. 1)^{42,43}.

ПОВ'ЯЗАНІ СТАНИ

Викликані сухим оком симптоми можуть загостритись через застосування таких системних лікарських засобів як діуретики, антигістамінні препарати, антихолінергічні засоби, антидепресанти та системні ретиноїди (наприклад, ізотретиноїн)^{22,23,29,31,44-47}. Закапування будь-яких очних ліків, особливо коли їх застосовують часто (наприклад, більше чотирьох крапель на добу), може заважати нормальній підтримці слюзної плівки та викликати симптоми сухого ока. Крім того, фактори навколишнього середовища, такі як зниження вологості

та збільшення вітру, повітряні протяги, кондиціонування повітря чи використання обігрівачів, можуть посилити очний дискомфорт у пацієнтів з ССО. Екзогенні подразники і алергени можуть загострювати ці симптоми, хоча їх і не вважають причиною ССО.

Рис. 1. Медіатори запалення при сухому оці

Модифіковано з дозволу Craig JP et al. TFOS DEWS II report executive summary. Ocul Surf. 2017;15:802-812.



ІЛ – інтерлейкін, ІФН – інтерферон, ММП - матричні протеїнкінази

Розацеа є захворюванням шкіри та ока, яке частіше спостерігається у осіб зі світлою шкірою⁴⁸, але може виникнути у осіб будь-якого расового походження. Характерними ознаками шкіри обличчя є еритема, телеангіектазія, папули, пустули, опуклість сальних залоз та ринофіма. Розацеа може бути

важкою для діагностики у темношкірих пацієнтів через складність візуалізації телеангіектазії або почервоніння обличчя⁴⁸і у дітей, оскільки очні симптоми можуть з'являтися до появи шкірних симптомів розацеа, що призводить до помилкового діагнозу^{49,50}. Хоча розацеа частіше зустрічається у жінок, у чоловіків вона може бути більш тяжкою^{51,52}. Оскільки у багатьох пацієнтів спостерігають лише легкі ознаки розацеа, такі як телеангіектазія та легка гіперемія обличчя, цю хворобу часто не виявляють, особливо у дітей, які можуть мати хронічний рецидивний блефаро-кератокон'юнктивіт, точкові ерозії, периферичний кератит, ДМЗ або рецидивуючу халазію і мають маловиразні ознаки розацеа⁵³. У дітей з розацеа ока часто уражена рогівка, наявна асиметрія очного захворювання, а також у них можна очікувати загрозливе погіршення зору. Шкірна розацеа у дітей зустрічається менш часто і поширеною є пов'язана з нею атопія^{54,55}. Діти з діагнозом ячменю в анамнезі мають підвищений ризик розвитку розацеа у дорослому віці⁵⁶.

За наявності пов'язаного системного захворювання, такого як синдром Шегрена, запальна клітинна інфільтрація екзокринних залоз (включаючи слюзну залозу) призводить до недостатньої продукції слини та слюзи (див. додаток 3). У близько 10% пацієнтів ССО з клінічно значущою недостатністю слюзної рідини спричинено первинним синдромом Шегрена^{57,58}. Первинний синдром Шегрена є мультисистемним розладом з системним залученням і підвищеним ризиком розвитку лімфоми⁵⁹. Приблизно у 5% пацієнтів з синдромом Шегрена може розвинутися лімфоїдне злоякісне новоутворення⁶⁰. Недавній метааналіз виявив, що серед ревматичних захворювань первинний синдром Шегрена є найбільш пов'язаним чинником ризику розвитку злоякісного новоутворення з показником захворюваності 18,9 (95% ДІ = 9,4-37,9), що означає збільшення захворюваності до 320 випадків на 100000 пацієнто-років¹⁴. Тому офтальмологи, які надають допомогу пацієнтам з клінічно значущою сухістю ока, повинні мати високу настороженість щодо синдрому Шегрена та низький поріг серологічного дослідження для діагностичних цілей.

Недостатність слюзної рідини може розвинутися при інших системних станах, що приводять до інфільтрації слюзних залоз та заміни секреторних ацинусів, таких як лімфома, саркоїдоз^{61,62}, гемохроматоз та амілоїдоз⁵³ ССО можуть розвиватися у пацієнтів з системними вірусними інфекціями; це спостерігали у пацієнтів з ретровірусною інфекцією, вірусом Епштейн-Барра⁶⁴, Т-клітинним лімфотропним вірусом людини типу 1 та вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ)⁶⁵. Сухе око діагностували у 21% групи хворих на СНІД⁶⁶, а стан, відомий як дифузний інфільтративний синдром лімфаденопатії спостерігали у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, більшість з яких були дітьми⁶⁵. Знижена слюзна секреція та зменшена концентрація слюзного лактоферина спостерігалася у пацієнтів з гепатитом С^{67,68}. Набряк слюзної залози, сухість очей та синдром Шегрена асоційовані з первинною і стійкою вірусною інфекцією Епштейн-Барра^{64,69-71}. Про ССО було повідомлено у реципієнтів трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин разом з розвитком хвороби трансплантат-проти-господаря (GVHD) або без неї^{72,73}. При хронічній GVHD наявні

інфільтрація та фіброз слъозних залоз і кон'юнктиви як результат взаємодії Т-клітин з фібробластиами^{72,74,75}. Такі захворювання як пемфігоїд слизової оболонки ока та синдром Стівенса-Джонсона викликають недостатність слъозниділення через запалення, рубцювання та руйнування келихоподібних клітин кон'юнктиви. Атопія може спричиняти сухість ока, що виникає при блефариті, рубцюванні кон'юнктиви або при застосуванні антигістамінних засобів. У більш загальному сенсі, оскільки ССО найчастіше зустрічають у жінок в постменопаузальному віці, у пацієток більш молодого віку та у чоловіків необхідно розглядати підозру системних або місцевих пов'язаних станів. Пов'язані з ССО стани повіки включають неправильне положення повіки, лагофтальм і блефарит, а також нервово-м'язові розлади, які впливають на кліпання (наприклад, хвороба Паркінсона, параліч Белла)⁷⁶. Вплив миготіння на слъозну плівку і поверхню очей - це область сучасних досліджень. Нещодавно було показано, що неповне мигання пов'язано з дворазовим збільшенням випаровування з поверхні ока з більш високими рівнями випадання мейбомієвих залоз, а також з поганою товщиною ліпідного шару слъозної плівки⁷⁷. Операція на орбітах / повіках, випромінювання та травми також можуть призвести до сухості очей. Збільшення часу перед екраном (наприклад, відеомонітор, телевізор, стільникові телефони тощо) може знизити швидкість миготіння і посилити сухість очей і захворювання очної поверхні у дорослих і дітей⁷⁸.

ТИПОВИЙ ПЕРЕБІГ

ССО різняться за тяжкістю, тривалістю та етіологією⁷⁹. У більшості пацієнтів цей стан не загрожує зору і характеризується періодичною розмитістю зору і неприємними симптомами подразнення, як правило, погіршеними наприкінці дня. У деяких осіб такі фактори, як системні лікарські засоби, що зменшують продукцію слъози, або екологічні умови, які збільшують випаровування слъозної рідини, можуть призвести до гострого зростання тяжкості симптомів. Ліквідація цих чинників часто призводить до помітного поліпшення і навіть може мати лікувальний ефект. Хвороба може проявлятися хронічно, що характеризується коливанням тяжкості симптомів та/або поступовим збільшенням тяжкості симптомів з плином часу.

Зворотна плоскоклітинна метаплазія кон'юнктиви та точкові епітеліальні ерозії кон'юнктиви і рогівки розвиваються у багатьох пацієнтів з клінічно значущим ССО. Зрідка у пацієнтів з тяжкою сухістю ока розвиваються такі ускладнення, як кератинізація поверхні, рубцювання, потоншення або неоваскуляризація рогівки, мікробна або стерильна виразка рогівки з можливою перфорацією, а також значна втрата зору⁸⁰.

ПРОЦЕС НАДАННЯ ДОПОМОГИ КРИТЕРІЇ РЕЗУЛЬТАТІВ СТАНУ ПАЦІЄНТА

Критерії результатів лікування сухого ока є наступними:

- Зменшити або послабити ознаки та симптоми сухого ока, такі як подразнення ока, почервоніння або слизові виділення
- Підтримувати та поліпшувати зорову функцію

- Знизити структурні ушкодження або запобігти їхньому розвитку

ДІАГНОСТИКА

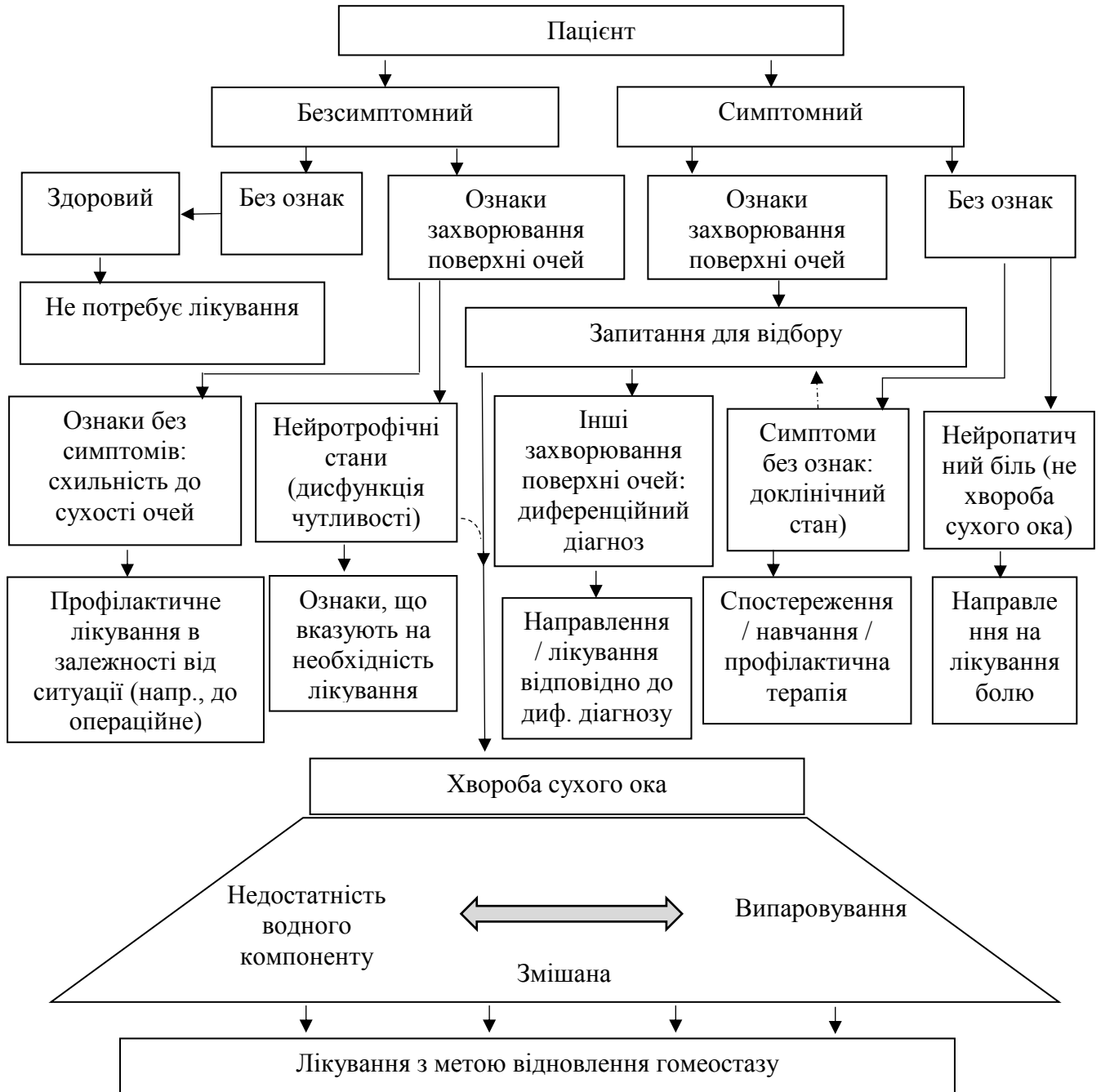
При багатьох захворюваннях поверхні ока виникають схожі на ССО симптоми, в тому числі відчуття чужорідного тіла, легкий свербіж, подразнення та болючість. Діагностувати ССО допомагає визначення характеристик таких чинників як несприятливе середовище (наприклад, повітряні подорожі, знаходження біля кондиціонера, низька вологість), тривала зорова напруга (наприклад, читання, використання комп'ютера) або відомості про допоміжні засоби при сухості ока (симптоматичне полегшення з використанням штучних сліз (ШС)). Для підтвердження діагнозу використовуються додаткові клінічні спостереження та тести. Схема діагностичної класифікації представлена на Рис. 2.

У 2017 році Міжнародна робоча група з сухого ока (DEWS) II опублікувала свою доповідь щодо синдрому сухого ока, після того як понад 150 експертів і науковців доклали величезних зусиль для вивчення різних аспектів хвороби сухого ока і уточнення визначення захворювання. Вони розглянули десяток оновлених публікацій, які були розглянуті для цього другого консенсусу. Слід зазначити, що зусилля були ініційовані Товариством слъозної плівки і поверхні ока (TFOS) і отримали необмежені пожертвування на виробництво для виконання дворічного завдання⁸¹.

Учасники DEWS II погодилися з тим, що два головних чинника – недостатність продукції слъозної рідини і надмірна втрата її випару – можуть незалежно один від одного викликати ССО. Вони також можуть бути одночасно і обидва сприяти симптомам та ознакам сухого ока. Останні докази свідчать, що сухість ока через надмірне випаровування більш поширена, ніж комбінований механізм сухого ока. Сама лише недостатність слъозної рідини є найменш поширеним проявом сухого ока, і про це слід пам'ятати²⁵. Більшість пацієнтів мають декілька причин ССО. Багато станів, такі як нейротрофічний кератит після ВПП-інфекції або LASIK, включають аспекти зниження утворення сліз і збільшення втрат при випаровуванні.

Рис. 2. Класифікація хвороби сухого ока

Відтворено з дозволу Craig JP et al. TFOS DEWS II report executive summary. Ocul Surf. 2017;15:802-812.



Анамнез

Питання про наступні елементи історії хвороби пацієнта можуть принести корисну інформацію. Є кілька анкет, які можуть бути корисні при заповненні історії хвороби пацієнта^{50,82}.

- Симптоми та ознаки (наприклад, подразнення, сльозотеча, пекучість, сухість або відчуття стороннього тіла, легкий свербіж, світлобоязнь, розмитість зору, непереносимість контактних лінз, почервоніння, слизові виділення,

підвищена частота кліпання, втомлюваність очей, добові відхилення, симптоми, які погіршуються наприкінці дня).

- Подразнювальні умови (наприклад, вітер, повітряна подорож, знижена вологість, тривале навантаження на очі, пов'язане зі зменшенням частоти кліпання, наприклад, читання та використання комп'ютера).

- Довготривалість симптомів.

Анамнез патології ока може містити інформацію про наступне:

- Використання місцевих лікарських препаратів, їхня частота та вплив на симптоми (наприклад, ШС, промивання очей, антигістамінні препарати, ліки проти глаукоми, судинозвужувальні ліки, кортикостероїди, гомеопатичні препарати або рослинні препарати);

- Використання контактних лінз, графік носіння і догляд;

- Алергічний кон'юнктивіт;

- Хірургічні операції на оці в анамнезі (наприклад, попередня кератопластика, операція з приводу катаракти, кераторефракційна хірургія);

- Хвороби поверхні ока (наприклад, ВПГ, вірус вітряної віспи, пемфігус слизової оболонки ока, синдром Стівенса-Джонсона, аніридія, хвороба трансплантат-проти-господаря);

- Операція на слъозному каналі;

- Операція на повіках (наприклад, попереднє виправлення птозу, блефаропластика, виправлення ентропіону/ектропіону);

- Параліч Белла.

Анамнез може враховувати наступні елементи:

- Куріння або пасивне куріння;

- Дерматологічні захворювання (наприклад, розацеа, псоріаз);

- Техніка та частота миття обличчя, включаючи гігієну повік та вій;

- Атопія;

- Системні запальні захворювання (наприклад, синдром Шегрена, GVHD, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, склеродермія);

- Інші системні стани (наприклад, лімфома, саркоїдоз);

- Системні лікарські засоби (наприклад, антигістамінні, діуретики, гормони та гормональні антагоністи, антидепресанти, антиаритмічні серцеві препарати, ізотретиноїн, дифеноксилат/атропін, бета-адреноблокатори, хіміотерапія, будь-який інший препарат з антихолінергічним ефектом);

- Травма (наприклад, механічна, хімічна, термічна);

- Хронічні вірусні інфекції (наприклад, гепатит С, ВІЛ);

- Хірургічні операції не на оці (наприклад, трансплантація кісткового мозку, операції на органах голови та шиї, операція з приводу невралгії трійчастого нерва);

- Опромінення очної ямки;

- Неврологічні захворювання (наприклад, хвороба Паркінсона, параліч Белла, синдром Рілі-Дей, невралгія трійчастого нерва);

- Неочні симптоми:

- Сухість у роті, зубні протези, виразки у роті;

- Втома⁴
- Біль в суглобах /м'язові болі.
- Менопауза/

Обстеження

Всі пацієнти повинні проходити комплексне обстеження ока з рекомендованими інтервалами⁸³. Воно повинно включати оцінку слюзної плівки та очної поверхні, зокрема, у передопераційних пацієнтів з катарактою та рефракційної хірургії. Додаткова оцінка пацієнта з симптомами, пов'язаними з сухістю очей, повинна включати в себе подальші дослідження, які стосуються сухості очей⁸³.

Метою зовнішнього обстеження та біомікроскопічного дослідження щілинною лампою є наступне:

- Задokumentувати ознаки сухого ока;
- Оцінити якість, кількість і стабільність слюзної плівки;
- Визначити інші причини подразнення ока.

При зовнішньому обстеженні слід звернути особливу увагу на наступне:

- Шкіра (наприклад, склеродермія, притаманні розацеа зміни обличчя, себорея);
- Повіки: неповне закриття / неправильне положення, неповне або нечасте кліпання, відставання або ретракція повіки, еритема країв повіки, анормальні відкладення або секрет, ентропіон, ектропіон;
- Структури очних придатків: збільшення слюзних залоз;
- Екзофтальм;
- Функціонування черепно-мозкових нервів (наприклад, черепного нерва V [трийчастого], черепного нерва VII [лицевого]);
- Руки: деформації суглобів, характерні для ревматоїдного артриту, синдром Рейно, скалкові крововиливи під нігтями.

При біомікроскопічному обстеженні щілинною лампою слід зосереджуватися на наступному:

- Слюзна плівка: висота меніска, некротична тканина, підвищена в'язкість, слизові нитки та піна, час і візерунок розриву слюзної плівки;
- Вії: трихіаз, дистихіаз, мадароз, відкладення;
- Передня та задня поверхня повіки: аномалії мейбомієвих залоз (наприклад, метаплазія отвору, зменшення виділення секрету, атрофія), характер секрету мейбомієвої залози (наприклад, мутний, потовщений, пінний, недостатній), васкуляризація слизово-шкірного з'єднання, кератинізація, рубцювання;
- Слюзний канал: прохідність і розташування, наявність і розташування пробок;
- Кон'юнктива:
 - Нижнє склепіння і тарзальна кон'юнктива (наприклад, слизові нитки, рубцювання, еритема, сосочкова реакція, збільшення фолікула, кератинізація, вкорочення, симблефарон)

- Бульбарна кон'юнктива (всі чотири квадранти) (наприклад, точкове забарвлення бенгальським рожевим, лісаміновим зеленим або флюоресцеїновим барвниками; гіперемія; локалізована сухість; кератинізація, хемоз, халазія, фолікули);
- Рогівка: локалізована сухість між повіками, точкові ерозії епітелію, оцінені забарвленням бенгальським рожевим, флюоресцеїном або лісаміновим зеленим, точкове забарвлення бенгальським рожевим або флюоресцеїновим барвниками, філаменти, епітеліальні дефекти, порушення базальної мембрани, слизові бляшки, кератинізація, формування паннуса, витончення, інфільтрати, виразки, рубцювання, неоваскуляризація, свідчення операції на рогівці або рефракційної хірургії.

Діагностичні тести

У кожного пацієнта з клінічно значущим ССО слід ретельно обстежити системний стан. Діагностичне тестування базується на огляді систем та інших клінічних даних. Високий ступінь настороги є доцільним стосовно пацієнтів з клінічно значущим ССО і сухістю ротової порожнини. Пацієнтам з підозрою на синдром Шегрена слід призначити серологічне дослідження на антитіла до синдрому Шегрена А (SSA або anti-Ro), на антитіла до синдрому Шегрена В (SSB або anti-La), ревматоїдний фактор і антинуклеарні антитіла. В даний час доступний новий тест для надання медичної допомоги, який включає традиційну серологію, а також додаткові біомаркери (білок слини 1 [SP1], карбоангідразу 6 [CA6] і секреторний білок привушної залози [PSP]) для виявлення синдрому Шегрена. Необхідні додаткові дослідження, щоб визначити, чи є ці біомаркери, особливо CA6, індикаторами раннього синдрому Шегрена або іншої форми аутоімунного захворювання сухого ока. Пацієнтів, з підозрою на тиреоїдну офтальмопатію, слід перевірити на антитіла до антитиреоїдної пероксидази і антитиреоглобуліну. Візуалізація очної ямки, КТ або МРТ, може використовуватися для оцінки потовщення зовнішніх очних м'язів у пацієнтів із захворюваннями щитовидної залози. Пацієнтам з хронічним кон'юнктивітом з вузловими проявами або рубцюванням (вузловим кон'юнктивітом або субепітеліальним фіброзом) належить виконати біопсію кон'юнктиви. Стислий перелік діагностичних тестів, призначених для виявлення можливих базових системних станів у пацієнтів з ССО, див. у Таблиці 1.

ТАБЛИЦЯ 1 Діагностичні тести, що призначають для виявлення можливих системних станів у пацієнтів з ССО

Підозрювані стани	Діагностичні тести
Синдром Шегрена	SSA, SSB, АНА, РФ, SP1, CA6, PSP
Тиреоїдна офтальмопатія	Антитіла антитиреоїдної пероксидази, антитіла антиреоглобуліну; орбітальна візуалізація (КТ або МРТ)
Саркоїдоз	Сироватковий лізоцим, АПФ, КТ грудної клітини для визначення поширення захворювання (за необхідністю консультація пульмонолога), біопсія кон'юнктиви ⁹¹

Рубцевий пемфігоїд	Біопсія кон'юнктиви шляхом світлової мікроскопії, а також імунофлюоресцентне або імуногістохімічне дослідження
--------------------	--

АПФ = ангіотензин-перетворювальний фермент; АНА = антинуклеарне антитіло; РФ = ревматоїдний фактор; SSA = антитіла до синдрому Шегрена А (anti-Ro); SSB = антитіла до синдрому Шегрена В (anti-La), PSP = привушний секреторний білок, SP = білок слини, СА = карбоангідраза, КТ = комп'ютерна томографія, МРТ = магнітно-резонансна томографія.

Осмолярність слъозної рідини вважається показником захворювання на ССО⁸⁵, і для клініцистів нещодавно став доступним відповідний комерційний пристрій. Кілька досліджень з використанням цього пристрою продемонстрували збільшення осмолярності слъозної рідини у пацієнтів з недостатністю виділення слъозної рідини або сухості ока через випаровування^{86,87}, і він був схвалений FDA для використання для лабораторного тестування в пункті надання медичної допомоги (point-of-care testing) з метою діагностики сухого ока. Рівні осмолярності слъозної плівки демонструють перемінний зв'язок з клінічними ознаками або симптомами, що іноді ускладнює інтерпретацію результатів цього тесту^{88,89}. Результати тесту слід розглядати в контексті симптомів і інших клінічних результатів. Замість того, щоб покладатися виключно на єдину міру осмолярності сліз, кореляція з клінічними висновками або відмінностями в осмолярності з плином часу або при різних умовах є більш інформативною для підтвердження діагнозу сухого ока. Дійсно, останні дослідження підтверджують, що здорові суб'єкти мають надзвичайно стійку осмолярність слъозної плівки, тоді як значення осмолярності слъози у суб'єктів з сухістю очей швидко стають нестабільними і втрачають гомеостаз при змінах навколишнього середовища⁸⁵. Ці дані підтверджують давнє переконання, що нестабільність слъозної плівки внаслідок підвищеного випаровування сліз, що призводить до гіперосмолярності (тобто випаровування сухого ока) є основним механізмом захворювання. (Див. Додаток 4 для отримання додаткової інформації про діагностичні тести)

Комерційно доступний тест з матричною металопротеїназою-9 (ММР-9) для догляду за хворими може також використовуватися в якості допомоги в діагностиці сухого ока. Якісний характер цього тесту може бути використаний для оцінки зміни стану хвороби. Хоча тест не відрізняє сухі очі від інших запальних захворювань поверхні ока, він може допомогти в лікуванні.⁹⁰ Швидкий час розриву слъози може вказувати на нестабільну слъозну плівку з нормальною продукцією водного компоненту слъози, також може бути мінімальне або зовсім відсутнє забарвлення поверхні ока.⁹² Обстеження на предмет захворювання очної поверхні включає один або кілька наступних тестів: осмолярність, ММР-9, метод Ширмера без анестезії, зникнення флуоресцеїнового барвника, час розриву слъози, фарбування поверхні ока (бенгальським рожевим, флуоресцеїном або лісаміновим зеленим) і слъозної залози. Якщо розглядається тест Ширмера з анестезією, між фарбуванням та тестом Ширмера слід зробити перерву у кілька хвилин. У таблиці 2 наведені характерні результати кожного діагностичного тесту для кожного стану. Якщо є підозра на дисфункцію трійчастого нерва, слід оцінити чутливість рогівки.⁹³

Лабораторну та клінічну оцінку можливих аутоімунних розладів слід розглядати для пацієнтів з вираженим ССО, іншими ознаками та симптомами аутоімунних розладів (наприклад, сухість у роті) або з аутоімунним розладом у сімейному анамнезі.

ТАБЛИЦЯ 2. Характерні результати діагностичного тестування ССО

Тест	Характерні результати
Осмолярність слюзової рідини	Підвищений; варіабельність тесту до тесту; відмінності між очима вважається ненормальним ⁸⁶⁻⁸⁹
Матріксна металпротеїназа-9	Вказує на наявність запалення, яке визначає лікування
Продукція слюзової рідини (тест Ширмера)	10 мм та менше для тесту Ширмера з анестезією вважається ненормальним ^{94,95}
Тест кліренсу флюоресцеїну/індекс слюзової функції	Результат тесту порівнюють зі стандартною кольоровою шкалою ⁹⁶
Час розриву слюзової плівки	Менш, ніж 10 секунд вважається ненормальним
Фарбування поверхні ока	Типовим є забарвлення зони експозиції (відкритої очної щілини) рогівки та бульбарної кон'юнктиви
Функція слюзової залози	Зменшена концентрація лактоферина в слюзовій рідині

КЛАСИФІКАЦІЯ СИНДРОМУ СУХОГО ОКА

ССО загалом класифікують за комбінацією симптомів та ознак. Для цілей даної настанови МНП вирізняють ССО легкого, середнього і тяжкого ступеня, виходячи як з симптомів, так і ознак, але з акцентом на симптомах, порівняно з ознаками⁹⁷. Така класифікація не є точною, оскільки через природу хвороби ССО характеристики кожного рівня перетинаються.

Пацієнти з ССО легкого ступеня можуть мати такі симптоми: подразнення, свербіж, біль, дискомфорт ока, печучість або періодичне розмиття зору. Діагноз ССО легкого ступеня складно встановити через відсутність узгодженої кореляції між зареєстрованими симптомами та клінічними ознаками⁹⁸. Пацієнти можуть називати сухістю дизестезію, пов'язану з носінням контактних лінз або іншою причиною, навіть при нормальній слюзовій функції^{99,100}. Більш ефективно полегшити симптоми пацієнта можна, якщо офтальмолог зможе відрізнити пов'язані з ССО стани від інших причин. Оскільки більшість станів ССО мають хронічний перебіг, встановленню клінічного діагнозу у більшості випадків сприяють повторні спостереження та відомості про симптоми.

Пацієнти з ССО помірного ступеня мають більший дискомфорт і частоту симптомів і негативний вплив на зорову функцію може бути більш послідовним.

Пацієнти ССО тяжкого ступеня мають дуже часті симптоми, які можуть стати постійними, а також симптоми потенційної втрати зору.

ССО також поділяють на дві форми: недостатня продукція слюзової рідини і надмірне випаровування слюзової рідини. Ці стани співіснують у більшості пацієнтів з цим захворюванням.

ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТА

Хворі на ССО часто мають багато факторів, які сприяють розвитку цього синдрому. Необхідно лікувати всі фактори, що піддаються лікуванню.

Заміщення слъози часто не досягає успіху, якщо його застосовують лише як єдине лікування і не розглядають додаткові чинники хвороби.

Офтальмолог повинен повідомити пацієнтам про природу і хронічний характер ССО. Слід встановити та обговорити з пацієнтом реалістичні очікування щодо досягнення терапевтичних цілей. Просвіта пацієнта є важливим аспектом успішного ведення цього стану.

У таблиці 3 перераховані способи лікування захворювань сухого ока в залежності від ступеня тяжкості захворювання. Конкретні методи лікування можуть бути обрані з будь-якої категорії, незалежно від рівня тяжкості захворювання та залежно від досвіду лікаря і переваг пацієнта.

Таблиця 3. Покрокові рекомендації щодо лікування хвороби сухого ока^{*†‡}

<p>Крок 1</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Навчання щодо стану, його ведення, лікування та прогнозу ▪ Модифікація локального оточення ▪ Навчання щодо можливої модифікації харчових продуктів (включаючи додавання незамінних жирних кислот пероральним шляхом) ▪ Визначення та потенційна модифікація / усунення порушень прийому системних та топічних лікарських засобів ▪ Очні лубриканти різних типів (якщо є дисфункція мейбомієвих залоз, тоді розглядають ліпидовмісні добавки) ▪ Гігієна повік і теплі компреси різних типів
<p>Крок 2</p> <p><i>Якщо наведені вище варіанти не підходять, розгляньте:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Очні лубриканти без консервантів для мінімізації токсичності, викликаной консервантами ▪ Масло чайного дерева для лікування Demodex (якщо є) ▪ Збереження слъози <ul style="list-style-type: none"> - оклюзія слъозної точки - окуляри зі зволожувальними камерами / захисні окуляри ▪ Нічні процедури (такі як пристрої з мазями або зі зволожувальними камерами) ▪ У медичному кабінеті фізичне нагрівання і експресія мейбомієвих залоз (включаючи апаратну терапію, таку як LipiFlow, або інтенсивне імпульсне опромінення) ▪ У медичному кабінеті інтенсивна імпульсна світлова терапія при дисфункції мейбомієвих залоз ▪ Призначення лікарських засобів[§] <ul style="list-style-type: none"> - місцево антибіотик або комбінацію антибіотик + кортикостероїд на край повіки при передньому блефариті (якщо є) - місцевий кортикостероїд (обмежена тривалість дії) - місцеві стимулятори секреції - місцеві імуномодулюючі препарати (такі, як циклоспорин) - місцеві препарати антагоністів антигену-1, асоційованих з функцією лімфоцитів (такі, як ліфітеграс

- пероральні макроліди або тетрациклінові антибіотики
Крок 3 <i>Якщо наведені вище варіанти не підходять, розгляньте:</i>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Пероральні стимулятори секреції ▪ Аутологічні / алогенні сироваткові очні краплі ▪ Терапевтичні варіанти контактних лінз <ul style="list-style-type: none"> - м'які бандажні лінзи - жорсткі склеральні лінзи
Крок 4 <i>Якщо наведені вище варіанти не підходять, розгляньте:</i>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Місцеві кортикостероїди для більш тривалої дії ▪ Трансплантати амніотичної мембрани ▪ Хірургічна оклюзія слъзної точки ▪ Інші хірургічні підходи (наприклад, тарзорафія, трансплантація слинних залоз)

Відтворено з дозволу Jones et al. TFOS DEWS II management and therapy report. Ocul Surf. 2017;15(3):609

* Серед пацієнтів існують потенційні варіації в спектрі захворювання і варіанти лікування, перераховані вище, не призначені для певних виключень. Серйозність і етіологія захворювання сухого ока визначатимуть діапазон і кількість варіантів лікування, обраних з одного або декількох кроків.

† Один або кілька варіантів одночасно в кожній категорії можуть розглядатися на цьому етапі стану захворювання сухого ока. Опції в категорії не ранжуються в залежності від важливості і можуть бути однаково дійсними.

‡ Слід зазначити, що наявні докази на підтримку різних варіантів лікування відрізняються і неминуче будуть нижче для нових варіантів. Таким чином, кожен варіант лікування повинен розглядатися відповідно до рівня доказів, доступних на момент початку лікування.

§ Використання призначених лікарських засобів необхідно розглядати в контексті індивідуальних проявів у пацієнта і відносного рівня доказів, що підтверджують їх використання для цих конкретних показань, оскільки ця група агентів істотно відрізняється за механізмом дії.

Коментар робочої групи:

Олія чайного дерева як лікарський засіб станом на 01.06.2019 в Україні не зареєстрована.

ССО легкого ступеня

Через непослідовну кореляцію між зареєстрованими симптомами і клінічними ознаками⁹⁸, а також відносно низьку специфічність та/або чутливість клінічних тестів^{101,102} пацієнтам з підозрілими симптомами без ознак слід призначати пробне лікування ШС, якщо інші потенційні причини подразнення ока виключені. Для ведення пацієнтів з клінічним діагнозом ССО легкого ступеня слід зосередитися на таких потенційно подразнювальних екзогенних чинниках як антигістаміни або діуретики, куріння сигарет та пасивне куріння, а також факторах навколишнього середовища, таких як повітряні протяги (наприклад, використання вентиляторів на стелі) і середовища з низьким рівнем вологості. Виявлено, що куріння сигарет асоціюється з ССО через шкідливий вплив на ліпідний шар прирогівкової слъзної плівки і слъзних протеїнів^{103,104}.

Корисним може бути зволоження навколишнього повітря і уникнення повітряних протягів за допомогою щитків і шляхом зміни характеру повітряного потоку на роботі, вдома і в автомобілі. Такі заходи, як опускання екрана комп'ютера нижче рівня ока, щоб зменшити апертуру повік¹⁰⁵, планування регулярних перерв і збільшення частоти кліпання може зменшити дискомфорт, пов'язаний з роботою на комп'ютері та читанням.

Залежно від збільшення вираженості ССО належить збільшувати зволоження ока топічними засобами. Можна використовувати емульсії, гелі та мазі. Використання ШС може бути збільшено, але практична користь від частого закапування ШС залежить від способу життя або функціональної спроможності пацієнта. Загалом кращими є замінники сльози без консервантів; проте, ШС з консервантами можуть бути достатніми для пацієнтів з ССО легкого ступеня і здоровою поверхнею ока. Якщо замінники сльози застосовують часто і постійно (наприклад, більше чотирьох раз на добу), рекомендуються ШС без консервантів. Нещодавній систематичний огляд літератури показав, що штучні сльози є безпечним та ефективним методом лікування сухого ока.¹⁰⁶ (I+, належна якість, сильна) У літературі зазначено, що більшість штучних сліз може мати порівнянну ефективність. Хоча автори попередили, що були суттєві невідповідності в дизайні дослідження і звітах про результати дослідження.

Такі чинники ССО як блефарит або мейбоміт також необхідно лікувати (див. настанову МНП для блефариту¹⁰⁷). Аномалії повіки, що виникають в результаті блефариту¹⁰⁷, трихіазу або неправильного положення повіки (наприклад, лагофтальму, ентропіона/ ектропіона), мають бути виправлені.

ССО помірного ступеня

Для ССО помірного ступеня на додачу до методів лікування ССО легкого ступеня можуть бути корисними лікарські засоби, хірургічні процедури та інші методи лікування.

На додаток до терапії зволоження ока можна розглянути протизапальну терапію. Циклоспорин є пептидом, отриманим з грибка, що запобігає активації та нуклеарній транслокації цитоплазматичних чинників транскрипції, необхідних для активації Т-клітин і продукції цитокінів запалення. Він також пригнічує мітохондріальні шляхи апоптозу. У клінічних дослідженнях, представлених для схвалення FDA, топічний циклоспорин 0,05% показав статистично значуще збільшення на 10 мм результатів тесту Ширмера в порівнянні з транслоказою після 6 місяців у пацієнтів зі зниженою продукцією сльози, припустимо обумовленою запаленням ока. Цей ефект був відзначений у 15% пацієнтів, які отримували циклоспорин, у порівнянні з 5% пацієнтів, які отримували транслоказу. Хоча ці краплі, як правило, добре переносяться, про їхню пекучість для ока повідомили 17% пацієнтів¹⁰⁸. Подальше невелике дослідження показало ефективність 0,05% циклоспорину при лікуванні сухого ока у пацієнтів, які перенесли оклюзію сльозного каналу¹⁰⁹. Недавнє дослідження оцінювало ефективність місцевого циклоспорину 0,05% у пацієнтів з ССО легкого, помірного та тяжкого ступеня. Воно показало успішність лікування у 74%, 72% та 67% пацієнтів відповідно¹¹⁰. Без зниження корисності ефекту доза

може бути зменшена до одного разу на день у частини пацієнтів після одного повного року лікування двічі на день¹¹¹. Ретроспективне невелике клінічне дослідження повідомило про тривале поліпшення ознак сухого ока, але не про симптоми з медіаною спостереження 23 (7–51) місяці застосування місцевого циклоспорину тривалістю в середньому 20 (8–41) місяців^{5,6}. Останній систематичний огляд відповідних опублікованих досліджень показали, що очні краплі 0,05% циклоспорину двічі на день значно покращили як об'єктивні, так і суб'єктивні результати у пацієнтів з сухістю очима. Місцевий циклоспорин може бути засобом, що модифікує хворобу сухого ока. Точний механізм дії ліфітеграсу при лікуванні хвороби сухого ока невідомий. Вважається, що механізм передбачає блокування взаємодії між асоційованим з лімфоцитами антагоністом антигену-1 (LFA-1) та його лігандними молекулами внутрішньоклітинної адгезії 1 (ICAM-1); ICAM-1, який зростає при сухому оці¹¹², зв'язується з LFA-1, поверхневим білком, знайденим на лімфоцитах. Ця взаємодія сприяє формуванню імунологічного синапсу, який призводить до активації Т-клітин і міграції до тканин-мішеней. Місцевий 5% ліфітеграс було схвалено FDA для лікування сухого ока. Опубліковані дослідження свідчать про поліпшення ознак (фарбування рогівки та кон'юнктиви), а також симптомів (оцінка сухості очей та дискомфорту очей) протягом 3 місяців використання ліфітеграсу. Незважаючи на те, що препарат здається безпечним протягом 12 місяців, довгострокові ефекти невідомі¹⁰.

Коментар робочої групи:

Лікарський засіб ліфітеграс станом на 01.06.2019 в Україні не зареєстровано.

Як повідомлялося, кортикостероїди зменшують симптоми подразнення ока, знижують фарбування флюоресцеїном рогівки і зменшують філаментозний кератит¹¹³⁻¹¹⁵. (I+, належна якість, сильна) У одному дослідженні попереднє лікування пацієнтів місцевим кортикостероїдом без консервантів впродовж 2 тижнів перед оклюзією слізозного каналу зменшило симптоми подразнення ока та забарвлення рогівки флюоресцеїном¹¹⁶. Комерційно доступний лотепреднол етабонат 0,5% був використаний у проспективному рандомізованому дослідженні, і після застосування протягом 2 тижнів полегшив симптоми та гіперемію кон'юнктиви у пацієнтів, але не показав ефекту при фарбуванні поверхні ока, тесті Ширмера чи застосуванні ШС. Продовження лікування до 4 тижнів не продемонструвало додаткового корисного ефекту або збільшення профілю побічних наслідків¹¹³. Лікування малими дозами місцевих кортикостероїдів можна застосовувати нечастими інтервалами впродовж короткого періоду часу (тобто кілька тижнів) для призупинення запалення поверхні ока. Пацієнтів, яким призначили кортикостероїди з приводу ССО, слід контролювати, щоб запобігти виникненню таких побічних ефектів як збільшення внутрішньоочного тиску і утворення катаракти.

Коментар робочої групи:

Лікарський засіб лотепредол станом на 01.06.2019 в Україні не зареєстровано.

Застосування добавок ефірних жирних кислот для лікування сухості очей, як було повідомлено^{117,118}, є потенційно корисним^{119,120}. Важливою перешкодою у проведенні високоякісних випробувань цих добавок є відсутність стандартизації в нерегульованій, як правило, промисловості щодо складу добавок. Нещодавнє великомасштабне замасковане проспективне дослідження не продемонструвало переваги застосування пероральних жирних кислот протягом 12 місяців порівняно з плацебо⁴. У цьому дослідженні спеціально досліджено корисність добавок омега-3 у пацієнтів з сухістю очей від помірного до важкого ступеня. Були інші повідомлення про деяке поліпшення у пацієнтів з блефаритом, коли в якості допоміжної терапії використовували добавки омега-3¹²¹.

Якщо лікарські засоби зволоження неефективні або непрактичні, для пацієнтів з недостатністю виділення слюзової рідини розглядають оклюзію слюзного каналу. Кокранівський огляд семи рандомізованих контрольованих досліджень виявив обмежені докази, що силіконові obturatori можуть забезпечити симптоматичне полегшення у пацієнтів з ССО тяжкого ступеня¹²². (I+, належна якість, дискреційна) Оклюзія слюзного каналу може бути виконана непоглинальними матеріалами, такими як силіконові або термічно лабільні полімерні obturatori, які розміщують в отворі слюзного каналу пацієнтів, які потребують довготривалої оклюзії. Ефективність при збільшенні меншого слюзного меніску була схожою з оклюзією верхньої або нижньої слюзової протоки¹²³. Силіконові obturatori, розміщені в слюзній точці, демонструють поліпшення ознак і симптомів ССО, хоча у деяких пацієнтів вони можуть подразнювати поверхню кон'юнктиви через свою форму^{122, 124-126}. Силіконові obturatori мають перевагу в тому, що їх можна зняти, якщо у пацієнта розвиваються симптоми надмірної слюзотечі або подразнення. Їх можна не знімати протягом багатьох років без ускладнення, за умови їхнього відповідного розміру. Слід використовувати найбільший відповідний obturator для зменшення ймовірності екструзії. Одне дослідження показало, що 56% силіконових obturatori залишалися на місці через 2 роки, але з пацієнтів, які спонтанно їх загубили, 34% повідомляли про каналікулярний стеноз через 2 роки¹²⁷. Пацієнтам, які отримують користь від obturatori у слюзних точках, але спонтанно гублять їх, втрачені obturatori можна замінити або назавжди закрити їхні канали шляхом теплової каутерії чи альтернативними засобами. Obturatori слюзової точки, що змінили свою локацію в слюзній системі, можуть пройти крізь всю систему, але були зареєстровані обструкції з вторинним інфікуванням^{128,129}. Зрідка необхідним стає їх хірургічне видалення. Термально-лабільні полімерні obturatori вставляють всередину каналця. Їхня перевага в тому, що вони не подразнюють очної поверхні. Проте, їх пов'язують з виникненням епіфори, каналікуліту, дакріоциститу та кератиту^{128,130}.

Бічні щитки окулярів та зволожувальні камери є доступними неінвазивними методами лікування. Окуляри такого типу часто носять

мотоциклісти і альпіністи, і їх можна придбати в магазинах або в Інтернет-магазинах. Вставки з гідроксипропілцелюлози з повільним вивільненням іноді корисні для пацієнтів, які не можуть застосувати штучні сльози^{131,132}. Інше доступні методики включають інтраназальну нейростимуляцію¹³³ і слизову оболонку губи і трансплантації малих слинних залоз¹³⁴.

Коментар робочої групи

На момент розробки даної клінічної настанови в Україні відсутні медичні вироби зволожувальні вкладки для очей з гідроксипропілцелюлозою.

ССО тяжкого ступеня

Крім методів лікування ССО легкого та помірного ступеня для лікування ССО тяжкого ступеня можна розглядати наступні методи лікування.

Для лікування ССО тяжкого ступеня також призначають пероральні ліки, особливо для пацієнтів з комбінованою сухістю очей та сухістю у роті (синдром Шегрена)¹³⁵⁻¹³⁷. Холінергічні агоністи пілокарпін і цевімелін були схвалені FDA для лікування симптомів сухості ротової порожнини у пацієнтів з синдромом Шегрена. Ці ліки зв'язуються з мускариновими рецепторами, які стимулюють секрецію слинних і потових залоз і поліпшують продукцію сльозної рідини. Більшість клінічних досліджень показали кращий ефект для зменшення сухості в роті, ніж для сухості ока^{135,138}. Пацієнти, які отримували пілокарпін у дозі 5 мг перорально чотири рази на день, відчули значно більше загальне поліпшення у здатності сфокусувати очі під час читання та зменшення симптомів розмитого зору у порівнянні з пацієнтами, що отримували плацебо¹³⁵. Найпоширенішим побічним ефектом від цього лікування була надмірна пітливість, яку спостерігали у понад 40% пацієнтів. Два відсотки пацієнтів, що приймали пероральний пілокарпін, вийшли з дослідження через цей та інші пов'язані з ліками побічні ефекти. Цевімелін є ще одним пероральним холінергічним агоністом, який, як було встановлено, зменшує симптоми подразнення ока і поліпшує продукцію сльозної рідини¹³⁷. Цей засіб може мати менш несприятливі системні побічні ефекти, ніж пероральний пілокарпін.

Повідомлялося, що краплі аутологічної сироватки поліпшують симптоми подразнення ока, а також фарбування кон'юнктиви і рогівки у хворих на синдром Шегрена¹³⁹ і GVHD¹⁴⁰. Недавній систематичний огляд повідомив про поліпшення симптомів з аутологічною сироваткою порівняно зі штучними сльозами в короткостроковій перспективі¹⁴¹. (I+, належна якість, сильна) Для пацієнтів, у яких повторний забір крові неможливий, алогенні сироваткові очні краплі виявилися ефективною та безпечною альтернативою^{142,143}.

Філаментозний кератит можна лікувати за допомогою видалення слизових ниток або нанесення місцевих муколітичних засобів, таких як ацетилцистеїн 10% чотири рази на день. Слизові нитки можуть бути видалені аплікатором з бавовняним наконечником, сухою целюлозною губкою або ювелірними щипцями. М'які контактні лінзи є ефективними у запобіганні рецидиву філаментозного кератиту, але погано переносяться, якщо пацієнт має ССО тяжкого ступеня. Якщо у пацієнта асоційована нейротрофічна кератопатія,

контактні лінзи слід застосовувати з обережністю через ризик інфікування. Слід розглянути введення амніотичної мембрани в рефрактерних випадках, але з урахуванням короткочасного ефекту.

Коментар робочої групи

Лікарські засоби цевімелін, аутологічна сироватка у формі крапель, а також пілокарпін для перорального застосування, ацетилцистеїн у формі очних крапель станом на 01.06.2019 в Україні не зареєстровані.

Постійної оклюзії слезного каналу можна досягти за допомогою термо- або лазерної коагуляції. Загалом лазерна коагуляція є не настільки ефективною для досягнення постійної повної оклюзії і дорожчою ніж термокоагуляція. Головним недоліком оклюзії слезної точки є те, що вона не є легко зворотною. Перед плануванням коагуляційної оклюзії спочатку слід виконати пробну оклюзію непостійним імплантом, щоб перевірити можливість розвитку епіфори. Силіконові оклюзійні obturatori є найкориснішими для цієї мети. Рекомендується поступовий підхід до коагуляційної оклюзії, тобто каутерізувати не більше одного obturatori в кожному оці за один сеанс лікування. Для зменшення випаровування слезної рідини пацієнтам з ССО тяжкого ступеня, у яких інші методи лікування не були успішними, можна виконати обмежену тарзорафію¹⁴⁴.

Жорсткі газопроникні склеральні лінзи успішно застосовуються при лікуванні ССО тяжкого ступеня протягом багатьох років¹⁴⁵⁻¹⁴⁷. Широке застосування склеральних лінз¹⁴⁸ може бути обмеженим через складність їхнього пристосування (особливо за наявності рубцювання кон'юнктиви), бажання та здатність пацієнта носити лінзи і їхню високу вартість. М'які контактні лінзи можуть мати певну користь і переноситися пацієнтом лише у окремих випадках, але вони можуть забезпечити симптоматичне полегшення, особливо в ситуації філаментозного кератиту. Від використання контактних лінз слід утримуватись через ризик розвитку інфекції рогівки.

Обстеження при спостереженні

Метою обстежень при спостереженні є оцінка відповіді на терапію як основу для зміни або корегування лікувальних методів, моніторинг ураження очей і забезпечення страхування. Частота і обсяг обстежень під час спостереження залежать від ступеня тяжкості захворювання, терапевтичного підходу і відповіді на терапію. Наприклад, пацієнти з пов'язаною з ССО стерильною виразкою рогівки можуть потребувати щоденного медичного нагляду.

НАДАВАЧ МЕДИЧНИХ ПОСЛУГ І УМОВИ НАДАННЯ ПОСЛУГ

Оскільки ССО може бути пов'язаним з системними імунологічними розладами та використанням системних медикаментів, для належної діагностики і ведення хворого потрібні широкі медичні навички та навчання. Пацієнтів з

ССО, які обстежуються не офтальмологом, слід негайно направляти до офтальмолога при виникненні будь-якої із наведених нижче ознак:

- ◆ Помірний або сильний біль
- ◆ Відсутність відповіді на терапію
- ◆ Інфільтрація або виразка рогівки
- ◆ Втрата зору

КОНСУЛЬТУВАННЯ І НАПРАВЛЕННЯ

Найважливішими аспектами догляду за хворими на ССО є просвіта пацієнтів щодо хронічного характеру процесу цього захворювання та надання конкретних інструкцій щодо схем лікування. Корисно періодично проводити повторне оцінювання дотримання пацієнтом лікування та розуміння захворювання, ризиків пов'язаних структурних змін, а також, за необхідності, повторно інформувати пацієнта. Пацієнт і лікар разом можуть встановлювати реалістичні очікування щодо ефективності лікування.

Пацієнти з ССО тяжкого ступеня мають більший ризик непереносимості контактних лінз та пов'язаних з цим ускладнень. Пацієнтів з вже існуючим ССО слід попереджати, що кераторефракційна хірургія, особливо LASIK, може погіршити стан сухого ока¹⁴⁹. Пацієнти з ССО, яким планують кераторефракційну хірургію, повинні отримати лікування ССО перед проведенням хірургічної операції¹⁵⁰. Неконтрольований ССО є протипоказанням до кераторефракційної хірургії¹⁵¹.

Направлення пацієнта з ССО до фахівця може бути необхідним, залежно від тяжкості стану та його відповіді на лікування. При ССО середнього і тяжкого ступеня, за відсутністю відповіді на лікування або за підозри на системне захворювання, рекомендується своєчасне направлення до офтальмолога, який добре обізнаний і має досвід у веденні таких станів. Направлення до терапевта або ревматолога може розглядатися для пацієнтів з системною імунною дисфункцією або для тих, кому потрібна імуносупресивна терапія. Пацієнти з такими системними захворюваннями як первинний синдром Шегрена, вторинний синдром Шегрена (пов'язаний з хворобою сполучної тканини) або хвороба сполучної тканини, така як ревматоїдний артрит, повинні отримувати лікування у відповідного медичного спеціаліста. Групи підтримки пацієнтів, такі як Фонд синдрому Шегрена (www.sjogrens.org), можуть допомогти пацієнтам пристосуватися до цього стану. Деякі пацієнти можуть скористатися фаховим консультуванням як допомогою у психологічній адаптації до стану хронічного захворювання.

СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНІ МІРКУВАННЯ

ССО є поширеним станом ока. В Японії показник поширення складає 33%¹⁵². У Сполучених Штатах два великі обсерваційні перехресні дослідження «Здоров'я жінок» та «Дослідження здоров'я, проведене лікарями» показали, що поширеність встановленого лікарем ССО або тяжких симптомів ССО у жінок складає 7,8%, а у чоловіків віком 50 років і старше – 4,3%^{23,24}. Дані позовів з бази даних регульованого страхового медичного обслуговування США (що

відображає лише осіб, які звертаються за медичною допомогою та мають діагноз ССО) показують, що поширеність клінічно діагностованих випадків ССО становить 0,4-0,5% в цілому і що вона вища серед жінок та осіб похилого віку²⁶.

Подібна оцінка була отримана з дослідження моделювання результатів ведення ССО¹⁵³. У цьому дослідженні дані з різних джерел були використані для оцінки медичних витрат і результатів ССО. Поширеність ССО в популяції, що отримує типовий медичний супровід, оцінювалася приблизно на рівні 1%. З цих випадків близько 60% були легкого ступеня, 30% – помірною і 10% – тяжкого ступеня. З осіб з ССО легкого ступеня лише близько 20% звертаються по медичну допомогу в порівнянні з 50% тих, хто має захворювання помірною ступеня, і 100% хворих на ССО тяжкого ступеня. Це дозволяє припустити, що приблизно 0,4% осіб у популяції, що отримує типовий медичний супровід, звертаються по медичну допомогу з приводу ССО і мають діагноз ССО.

ССО значно обтяжує як пацієнта, так і суспільство. Дослідження показують, що ССО пов'язані зі значним впливом на зорову функцію, таку як читання та управління транспортним засобом¹⁵⁴, щоденну діяльність, соціальне та фізичне функціонування, продуктивність праці та якість життя¹⁵⁵. Дослідження сухості очей та якості життя виявили зниження якості життя для всіх ступенів тяжкості сухості очей, що вплинуло на якість життя при важкій сухості очей, порівнянне з таким при помірній стенокардії¹⁵⁶. Одне дослідження когорти пацієнтів із сухістю очей виявило значний зв'язок з тривогою та депресією. Кілька інших досліджень продемонстрували зв'язок між депресією та симптомами сухого ока (з або без ознак сухого ока), незалежних від лікарських засобів, що застосовуються для лікування депресії.¹⁵⁷ Інші дослідження показують, що пацієнти з сухими очима частіше повідомляють про біль, обмеження повсякденного життя і зниження якості життя.^{32,155,160} Зокрема, на якість життя, пов'язане з зором, суттєво впливає сухість очей через погіршення здатності до читання¹⁷⁻¹⁹.

Існуючі, хоча й незначні, дані про економічні аспекти ССО говорять, що економічний вплив є істотним. Прямі медичні видатки (наприклад, відвідування лікаря, рецептурні та безрецептурні ліки, спеціальні окуляри, зволожувачі, лікувальні процедури), прямі немедичні видатки (наприклад, транспортування пацієнта), непрямі витрати (наприклад, втрачений робочий час та продуктивність праці, зміни типу праці) і нематеріальні витрати (наприклад, зниження якості життя, втрата вільного часу, порушення соціального, емоційного і фізичного функціонування) визначають загальні витрати на лікування ССО як для пацієнта, так і для суспільства^{161,162}. Три дослідження показали, що вплив ССО на користування медичними послугами є значним, особливо у пацієнтів з синдромом Шегрена^{163,165}. У різних дослідженнях було показано, що наявність ССО у пацієнтів, особливо з синдромом Шегрена, перешкождала роботі в середньому 184-200 днів на рік. Також ССО спричиняв від 2 до 5 днів відсутності на роботі на рік^{163,165,166}, з приблизною втратою продуктивності більше ніж на 5000 доларів США на одного пацієнта на один рік.

В іншому дослідженні, в якому брали участь 2171 пацієнт з ССО, набраний з онлайн-баз даних, були розглянуті як прямі витрати (наприклад, очні змазки,

циклоспорин, обтуратори слъозних каналъців, візити до лікаря та харчові добавки), так і непрямі витрати на допомогу (тобто втрата продуктивності через відсутність на робочому місці). Аналіз показав оціночне значення середньорічних видатків на лікування хворого на ССО \$ 783 (від \$757 до \$ 809 у аналізі чутливості), і оцінив загальне навантаження такого лікування на систему охорони здоров'я США у 3,84 мільярда доларів. З точки зору суспільства середня вартість ведення ССО оцінюється в 11302 доларів США на одного пацієнта і 55,4 мільярда доларів США для всього суспільства США¹⁶⁷.

Дослідження, проведене в Англії, повідомило, що в 2014 році було виписано понад 6,4 мільйона одиниць на суму понад 27 мільйонів фунтів стерлінгів¹⁶⁸.

Коментар робочої групи

На момент розробки даної клінічної настанови в Україні відсутні дані щодо поширеності ССО та соціально-економічних аспектів лікування цього стану.

Синдром сухого ока є хронічним станом, який не виліковується. Низка методів терапії, в основному паліативної, демонструють зменшення симптомів ССО. Хоча виглядає ймовірним, що ці лікувальні методи також будуть поліпшувати якість життя та продуктивність праці і зменшувати загальний обсяг використання медичних послуг, кілька клінічних досліджень оцінювали повідомлені пацієнтами результати (наприклад, якість життя) або економічні дані, зокрема вартість терапії. Довготривале топічне лікування ССО є дороговартісним, а при слъозному заміщенні ці витрати, як правило, не покриваються страхуванням.

ДОДАТОК 1. ГОЛОВНІ КРИТЕРІЇ ЯКОСТІ ОФТАЛЬМОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ

Надання якісної допомоги є найголовнішим етичним обов'язком лікаря і є основою довіри суспільства до лікарів.

Рада трастів АМА, 1986

Якісну офтальмологічну допомогу надають таким шляхом і з такою майстерністю, які найкраще відповідають інтересам пацієнта. В наступному обговоренні надані характеристики головних елементів такої допомоги.

Офтальмолог є насамперед лікарем. Як такий, офтальмолог демонструє співчуття і турботу про людину і використовує науку та мистецтво медицини, щоб полегшити страх і страждання пацієнта. Офтальмолог прагне розвивати та підтримувати клінічні навички на найвищому реалістичному рівні, що відповідає потребам пацієнтів, шляхом навчання та безперервної освіти. Офтальмолог оцінює ці навички та медичні знання відповідно до потреб пацієнта і реагує відповідним чином. Офтальмолог також гарантує, що малозабезпечені пацієнти отримують необхідну допомогу безпосередньо або через направлення до відповідних осіб та закладів, які нададуть таку допомогу, і він підтримує таку діяльність, яка сприяє здоров'ю і запобігає захворюванню та інвалідності.

Офтальмолог визнає, що захворювання ставить пацієнтів у не вигідне і залежне становище. Офтальмолог поважає гідність і цілісність своїх пацієнтів і не експлуатує їх вразливість.

Якість офтальмологічної допомоги має, поміж інших, такі оптимальні атрибути:

- Сутність системи якісної допомоги – це важливі партнерські стосунки між пацієнтом і лікарем. Офтальмолог прагне ефективно спілкуватися зі своїми пацієнтами, уважно вислуховуючи їхні потреби та тривоги. У свою чергу, офтальмолог повідомляє своїм пацієнтам про природу і прогноз їхнього стану та про належні й відповідні терапевтичні методи. Це потрібно для забезпечення їхньої значимої участі (відповідно до їхнього унікального фізичного, інтелектуального та емоційного стану) у прийнятті рішень стосовно їхнього ведення та медичної допомоги, покращує їхню мотивацію та дотримання узгодженого плану лікування, а також допомагає пом'якшити їхні страхи та стурбованість.

- Офтальмолог використовує своє найкраще судження щодо вибору та строків відповідних діагностичних та терапевтичних заходів, а також періодичності обстежень та спостережень з належним врахуванням невідкладності та характеру стану пацієнта і його унікальних потреб і побажань.

- Офтальмолог виконує лише ті процедури, яким він належним чином навчений, у яких має досвід і компетентність або, коли це необхідно, отримує чинсью допомогу, залежно від ступеня невідкладності проблеми та доступності й досяжності альтернативних надавачів послуг.

- Пацієнтам забезпечують доступ до необхідної та відповідної офтальмологічної допомоги та її безперервність, що може бути описано наступним чином:

○Офтальмолог лікує пацієнта з належним врахуванням своєчасності, відповідності та власної здатності надавати таку допомогу.

○Офтальмолог, який виконує хірургічну операцію, забезпечує відповідні умови для належної передопераційної та післяопераційної допомоги пацієнту.

○Коли офтальмолог недоступний для свого пацієнта, він забезпечує відповідну альтернативну офтальмологічну допомогу з використанням адекватних механізмів інформування пацієнта про існування такої допомоги та процедури її отримання.

○Офтальмолог направляє пацієнтів до інших офтальмологів і надавачів очної допомоги на основі своєчасності та доцільності такого направлення, потреби пацієнта, компетенції та кваліфікації особи, до якої направлено пацієнта, а також доступу і досяжності.

○Офтальмолог звертається до відповідної консультації з належним врахуванням характеру очної або іншої медичної чи хірургічної проблеми. Консультантів пропонують відповідно до їхнього вміння, компетенції та доступності. Вони отримують найповніший і найточніший звіт про проблему, необхідний для забезпечення дієвої та ефективної консультації або втручання, і, в свою чергу, реагують адекватно та своєчасно.

○Офтальмолог підтримує повноту і точність медичної документації.

○За відповідним запитом офтальмолог забезпечує повне і точне відтворення медичних записів про пацієнта, які він має.

○Офтальмолог своєчасно та ефективно переглядає результати консультацій і лабораторних досліджень, і вживає відповідних заходів.

○Офтальмолог та його помічники у наданні медичної допомоги ідентифікують себе та свій фах.

○Пацієнту, чий стан не реагує на лікування та для якого не існує подальшого лікування, офтальмолог надає належну фахову підтримку, консультування, реабілітаційні та соціальні послуги та направлення, якщо вони є доречними і доступними.

- Перед терапевтичними або інвазивними діагностичними процедурами офтальмолог належним чином знайомиться зі станом пацієнта шляхом збору відповідного анамнезу та проведення відповідних передопераційних досліджень. Крім того, він дає пацієнтові змогу прийняти поінформоване рішення шляхом надання точного і правдивого пояснення діагнозу; природи, мети, ризиків, користі та ймовірності успіху запропонованого лікування і альтернативного лікування; а також ризиків та користі від непроведення лікування.

- Офтальмолог розсудливо переймає нові технології (наприклад, ліки, пристрої, хірургічні методики) відповідно до їхньої вартості та потенційної користі порівняно з існуючими альтернативами і їхньої продемонстрованої безпеки та ефективності.

- Офтальмолог підвищує якість допомоги, яку він надає, періодично переглядаючи та оцінюючи свою особисту ефективність у відповідності з встановленими стандартами та переглядаючи або належним чином змінюючи свої практичні навички і методики.

- Офтальмолог покращує офтальмологічну допомогу, спілкуючись з колегами, через відповідні професійні канали і отримані шляхом клінічних досліджень та практики знання. Це включає повідомлення колегам про випадки незвичайних або несподіваних ускладнень і проблем, пов'язаних з новими ліками, пристроями або процедурами.

- Офтальмолог надає допомогу в належним чином укомплектованому та обладнаному приміщенні, достатньому для роботи з потенційними очними та системними ускладненнями, що потребують негайної уваги.

- Офтальмолог також забезпечує офтальмологічну допомогу у спосіб, який є економічно ефективним, без неприпустимого компрометування затверджених стандартів якості.

Переглянуто: Радою

Затверджено: Опікунською радою

12 жовтня 1988 року

2 - й друк: січень 1991 року

3 - й друк: серпень 2001 року

4- й друк: липень 2005 року

Коментар робочої групи

Представлений у додатку 1 документ є задекларованими АОА критеріями якості офтальмологічної допомоги, що надається фахівцями у США. В Україні на момент розробки даної клінічної настанови аналогічних документів професійними асоціаціями або організаціями поки не приймалось.

ДОДАТОК 2. МІЖНАРОДНА СТАТИСТИЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА ПРОБЛЕМ, ПОВ'ЯЗАНИХ ЗІ ЗДОРОВ'ЯМ (МКХ) КОДИ

Сухе око включає об'єкти з наступними класифікаціями МКХ-10:

	МКХ-10 КМ
Сухе око, неуточнене, права слъозна залоза	H04.121
Сухе око, неуточнене, ліва слъозна залоза	H04.122
Сухе око, неуточнене, слъозна залоза з обох сторін	H04.123
Сухе око, сухий кератокон'юнктивіт (не вказано як Шегрена)	H16.22-
Сухе око, синдром Шегрена, сухий синдром	M35.00
Сухе око, синдром Шегрена, з кератокон'юнктивітом	M35.00

КМ = клінічна модифікація, що використовується в США; МКХ = Міжнародна класифікація хвороб; (-) = 1, праве око; 2, ліве око; 3, двосторонній

Додаткова інформація:

- У деяких категоріях МКХ-10 застосовуються сім символів. Застосовувати сьомий символ слід для всіх кодів в категорії або як зазначено в примітках в табличному списку. 7-й символ завжди повинен бути 7-м символом у полі даних. Якщо код, який вимагає 7-го символу, не становить 6 символів, заповнювач X повинен використовуватися для заповнення порожніх символів.

- Для двосторонніх уражень остаточний характер кодів в МКХ-10 свідчить про латеральність. Якщо двосторонній код не надається, а умова є двосторонньою, слід призначити окремі коди як для лівої, так і для правої сторони. Невизначені коди слід використовувати лише тоді, коли немає іншого варіанту коду.

- Коли діагностичний код вказує латеральність, незалежно від того, в якій його частині міститься (наприклад, 4-а цифра, 5-а цифра або 6-а цифра):

- Права завжди 1

- Ліва завжди 2

- Двостороння завжди 3

ДОДАТОК 3. СИНДРОМ ШЕГРЕНА

Синдром Шегрена визначається як сухість очей та сухість ротової порожнини, пов'язані з системною імунною дисфункцією. У 10% пацієнтів з клінічно значимим ССО є синдром Шегрена^{57,58}. У значної частки пацієнтів його можуть не виявити під час їхнього звернення до офтальмологічної клініки зі скаргами на сухість очей.

Синдром Шегрена характеризується інфільтрацією слъозних і слинних залоз лімфоцитами з вторинним порушенням функції залози. Пацієнти з первинним синдромом Шегрена мають не класифіковані системні захворювання та симптоми, які можуть включати артралгію, міалгію або втому. Пацієнти з первинним синдромом Шегрена також можуть мати пов'язану дисфункцію щитовидної залози або аутоімунний тиреоїдит¹⁶⁹. Пацієнти з вторинним синдромом Шегрена мають виражене аутоімунне захворювання, таке як ревматоїдний артрит, склеродермія або системний червоний вовчак. Епідеміологічне дослідження, проведене в Швеції, повідомило, що поширеність синдрому Шегрена становить приблизно 0,4%¹⁷⁰. Грецьке епідеміологічне дослідження повідомило про щорічну захворюваність на синдром Шегрена 5,3 на 100000 і поширеність 92,8 випадків на 100000 при співвідношенні жінки: чоловіки 20:1¹⁷¹. Дослідження в Словенії оцінювало щорічну захворюваність на первинний синдром Шегрена 3,9 на 100000¹⁷². У жінок набагато частіше виявляють синдром Шегрена, ніж у чоловіків^{172,173}. Синдром Шегрена слід підозрювати, якщо виявлено конституційний дефіцит продукції слъози у жінок не похилого віку, особливо якщо його початок буває швидким і/або вираженим. Діагностика та лікування основних системних імунних порушень може знижувати захворюваність і навіть може зберегти життя. Пацієнти з синдромом сухого ока, пов'язаного з синдромом Шегрена, можуть розвинути інші очні прояви імунної дисфункції, включаючи склерит, кератит, увеїт. Пацієнти також мають підвищений ризик потенційно небезпечних для життя судинних лімфопроліферативних розладів. Дослідження показали, що пацієнти зі знизеним рівнем С4 на час діагностики синдрому Шегрена, мали підвищений ризик розвитку лімфоми^{175,176}.

Запропоновано об'єктивні критерії для діагностики та класифікації синдрому Шегрена. Останні критерії класифікації ґрунтуються на зваженій сумі п'яти елементів: позитивні антитіла до синдрому Шегрена і до осередкового лімфоцитарного сіалоаденіту з оцінкою фокусу ≥ 1 вогнища / 4 мм², кожен отримує 3 бали; оцінка аномального забарвлення поверхні ока ≥ 5 (або бал Вайстервельда ≥ 4), результат тесту Ширмера ≤ 5 мм / 5 хвилин і нестимульована швидкість потоку слини $\leq 0,1$ мл / хв, кожен отримує 1 бал. Особи з ознаками і / або симптомами, що вказують на синдром Шегрена, який має загальний бал ≥ 4 за цими пунктами, відповідає критеріям первинного синдрому Шегрена^{177,178}.

Група експертів, за підтримки Фонду синдрому Шегрена, також опублікувала набір клінічних настанов щодо ведення пацієнтів із сухим оком, пов'язаним синдромом Шегрена. «Оцінка пацієнтів повинна включати симптоми як дискомфорту, так і порушень зору, а також визначення відносного внеску дефіциту продукцією водного компоненту слъози та втрати випаровуваного

об'єму сліз. Об'єктивні параметри стабільності сльозної плівки, осмолярності сльози, ступеня захворювання країв повік і пошкодження поверхні ока слід використовувати для визначення ступеня тяжкості захворювання сухого ока, щоб допомогти у виборі відповідних варіантів лікування. Навчання пацієнтів з урахуванням характеру проблеми, обтяжуючих факторів і цілей лікування має вирішальне значення для успішного ведення. Штучні замінники сльози, контроль запалення сльозних залоз і поверхні очей, а також можлива стимуляція продукції сліз є варіантами лікування, які використовуються відповідно до характеру і тяжкості хвороби сухого ока»¹⁷⁹. Нещодавно був опублікований огляд результатів лікування пацієнтів з сухим оком, вторинним по відношенню до синдрому Шегрена¹⁸⁰. Незважаючи на недостатність строгих клінічних досліджень на підтримку рекомендацій з терапії, місцева протизапальна терапія і стратегії збереження сльози виявилися ефективними. (I +, належна якість, сильна) Ефективність пероральних стимуляторів секреції була вище при лікуванні сухості рота, ніж сухості очей. Хоча пероральний гидроксихлорохин зазвичай призначають пацієнтам з синдромом Шегрена для полегшення втоми і артралгії, в літературі відсутні переконливі докази ефективності цього лікування сухості очей. Інший систематичний огляд контрольованих досліджень підтвердив переваги пероральних стимуляторів секреції (пілокарпін та севімелін) для ознак (переважно в ротовій порожнині) і місцевих протизапальних засобів (циклоспорин) для середнього або важкого сухого ока¹⁸¹. (I +, належна якість, сильна) Інгібітори фактора некрозу пухлини були визнані ефективними, а докази ефективності ритуксимабу не були переконливими. (I +, належна якість, сильна)

ДОДАТОК 4. ДІАГНОСТИЧНІ ТЕСТИ

Цей додаток підсумовує застосовність використовуваних в теперішній час тестів для діагностики розладів сльозної плівки та очної поверхні. Ці тести включають тест на час розриву сльозної плівки для оцінки стійкості сльозної плівки, фарбування поверхні ока для визначення хвороби поверхні ока, тест Ширмера та кліренс флюоресцеїну для визначення продукції та кліренсу сльозної рідини, а також тест осмолярності сльози.

ТЕСТ НА ЧАС РОЗРИВУ СЛЬОЗНОЇ ПЛІВКИ

Час розриву сльозної плівки визначається шляхом нанесення флюоресцеїнового барвника в нижньому склепінні кон'юнктиви, а потім оцінюється стійкість прекорнеальної сльозної плівки⁹². Тест проводиться шляхом зволоження флюоресцеїнової смужки стерильним без консервантів фізіологічним розчином та нанесенням її на нижню тарзальну кон'юнктиву. Флюоресцеїн-анестетичні комбінації крапель не є ідеальними для цієї мети, оскільки анестетик може вплинути на результат тесту. Після кількох блимань сльозна плівка досліджується біомікроскопією за допомогою широкого пучка щільної лампи з синім кобальтовим фільтром. Проміжок часу між останнім блиманням і появою першої випадкової темної плями розриву забарвленої флюоресцеїном сльозної плівки є часом розриву плівки. Час розриву сльозної плівки слід оцінювати перед закапуванням будь-яких очних крапель та перед будь-якими маніпуляціями з повіками.

Повторний розрив сльозної плівки в тій же ділянці може свідчити про локалізовані аномалії передньої нижньої мембрани. Час розриву менше 10 секунд вважається аномальним⁹². Швидкий час розриву сльозної плівки спостерігається як при недостатності сльозної рідини, так і у випадку ДМЗ⁷⁶.

ФАРБУВАННЯ ОЧНОЇ ПОВЕРХНІ

Для оцінки очної поверхні можна використовувати флюоресцеїн, бенгальський рожевий або лісаміновий зелений барвники.

Флюоресцеїн забарвлює ділянки епітелію рогівки та кон'юнктиви там, де є достатні порушення міжклітинних з'єднань, щоб барвник проникнув у тканину¹⁸². Для фарбування сльозної плівки використовують зволожені фізіологічним розчином флюоресцеїнові смужки або 1-2% розчин флюоресцеїну натрію. Після закапування барвника поверхню ока досліджують через біомікроскоп, використовуючи синій кобальтовий фільтр. Забарвлення може стати більш очевидним через 1-2 хвилини і більш інтенсивним, коли застосовується жовтий фільтр. Легке забарвлення флюоресцеїном може спостерігатися в нормальному оці і може бути більш помітним вранці. При ССО спостерігається точкове або плямисте забарвлення флюоресцеїном в зоні експозиції плівки (у відкритій очній щілині), при цьому забарвлення легше візуалізується на рогівці, ніж на кон'юнктиві.

Фарбування сльозної плівки бенгальським рожевим барвником може бути виконане з використанням зволоженої сольовим розчином смужки або 1% розчином. (Пацієнти повинні бути поінформовані, що ці краплі можуть

подразнювати очі.) Сольові краплі, що використовуються для зволоження смужки, повинні залишатися в контакті з нею принаймні хвилину, щоб досягти адекватної концентрації бенгальського рожевого для фарбування очної поверхні. Забарвлення бенгальським рожевим є більш інтенсивним на кон'юнктиві, ніж на рогівці. Цей барвник фарбує клітини очної поверхні, які не мають слизової оболонки, а також некротичні тканини сльозної плівки¹⁸²; забарвлення можливо буде простіше спостерігати за допомогою фільтра без червоного кольору.

Лісаміновий зелений барвник має профіль фарбування подібний до фарбування бенгальським рожевим¹⁸³⁻¹⁸⁵, але спричиняє менше подразнення ока^{184,185}. Він не рекомендований для оцінки епітеліальної хвороби рогівки.

Дифузне забарвлення рогівки та кон'юнктиви зазвичай спостерігається при вірусному кератокон'юнктивіті та реакції на медикаменти. Забарвлення нижньої рогівки і бульбарної кон'юнктиви зазвичай спостерігається у пацієнтів зі стафілококовим блефаритом, ДМЗ, лагофтальмосом та експозицією, тоді як забарвлення верхньої бульбарної кон'юнктиви, як правило, спостерігається при верхньому лімбічному кератокон'юнктивіті. Забарвлення зони експозиції (між повіками) рогівки та бульбарної кон'юнктиви, як правило, спостерігається при недостатності сльозного зволоження^{186,187}.

Чутливість рогівки перевіряється до того, як краплі потраплять в око, особливо місцеві анестетики. За допомогою бавовняного аплікатора з закрученим наконечником для проведення бавовняних волокон до певної точки можна перевіряти чутливість. Нормальна чутливість - будь-який дотик бавовняних волокон викликає відчуття. Нейротрофічну кератопатію можна грубо оцінити за кількістю бавовняних волокон, необхідних для того, щоб викликати відчуття. Історично склалося так, що естезіометр Cochet-Bonnet - це пристрій, який кількісно перевіряє чутливість на рогівці, використовуючи нейлонову нитку, яку можна відвести, створюючи більш жорстку нитку. Чим менше значення, тим менше волокно піддається впливу, що вказує на зниження чутливості рогівки.

ТЕСТ ШИРМЕРА

Для оцінки продукції сльозної рідини може бути виконаний тест Ширмера, але добре відомо, що він дає різні результати і не повинен використовуватися як єдиний критерій діагностики сухого ока. Він виконується шляхом прикладання вузької фільтр-паперової смужки до нижнього сльозного мішка. Продукцію сльозної рідини вимірюють довжиною зволоженої смужки в міліметрах під час тесту, як правило, впродовж 5 хвилин¹⁸⁷. Тест Ширмера може проводитися з використанням або без використання місцевої анестезії. Тест Ширмера з анестезією, який також називається тестом базової секреції, за повідомленнями дає більш мінливі результати, ніж тест Ширмера без анестезії¹⁰². Результат тесту Ширмера з анестезією 10 мм та менше, як правило, вважають аномальним^{94,95}. Якщо застосовується місцева анестезія, надлишок рідини слід обережно видалити зі сльозного мішка перед прикладанням фільтрувального паперу. Хоча для цього тесту не встановлено абсолютного порогового значення, зволоження менше 10 мм стрічки за 5 хвилин при тестуванні без анестезії свідчить про

аномалію у пацієнта⁹². Хоча окремі аномальні результати можуть бути неспецифічними, послідовні узгоджені слабкі результати наполегливо припускають недостатність виділення сльозної рідини.

ТЕСТ КЛІРЕНСУ ФЛЮОРЕСЦЕЇНУ / ІНДЕКС СЛЬОЗНОЇ ФУНКЦІЇ

Кліренс або обіг сльози на очній поверхні можна оцінити за допомогою низки тестів, включаючи тест кліренсу флюоресцеїну та індекс сльозної функції^{96,189}. Ці тести виконуються закапуванням вимірної кількості флюоресцеїнового барвника на поверхню ока, потім оцінюється кліренс барвника, візуально порівнюючи залишковий барвник у нижньому сльозному меніску за допомогою смужки Ширмера, поміщеної на поверхню ока, зі стандартною кольоровою шкалою^{96,189}. Цей тест оцінює продукцію сльозної рідини, об'єм сльози та її дренаж. Було виявлено, що він демонструє кращу кореляцію зі ступенем тяжкості симптомів подразнення очей і забарвлення флюоресцеїном рогівки, ніж тест Ширмера^{190,191}.

ТЕСТ ОСМОЛЯРНOSTІ СЛЬОЗИ

Осмолярність сльози вже давно вважається ключовою ознакою сухого ока¹⁹²⁻¹⁹⁴. Проте, цей тест не отримав популярності доти, доки у 2009 році FDA не був затверджений пристрій (TearLab, San Diego, CA) для використання для лабораторного тестування в пункті надання медичної допомоги для діагностики ССО. З того часу було опубліковано низку досліджень про корисність цього пристрою. Даний огляд літератури демонструє суперечливі результати. Є ціла низка досліджень, опублікованих незалежними дослідниками, що свідчать про те, що осмолярність має найсильнішу кореляцію зі ступенем тяжкості хвороби з усіх окремих об'єктивних вимірювань в клінічних дослідженнях^{86,195-198} та прогнозує відповідь на терапевтичні втручання⁹⁹⁻²⁰¹. Проте, осмолярність сльози також була піддана критиці іншими дослідниками через відсутність кореляції з симптомами та іншими об'єктивними ознаками ССО^{89,202}.

За точки відсічення 312 мОсм / л гіперосмолярність сльози має чутливість 73% і специфічність 92% для діагностики сухого ока.⁸⁶ На відміну від цього, інші клінічні тести, які зазвичай використовуються під час діагностики сухого ока мають або більш низьку чутливість (забарвлення рогівки – 54%; забарвлення кон'юнктиви – 60%; оцінка мейбомієвої залози – 61%) або низьку специфічність (час розриву сльозної плівки – 45%; тест Ширмера – 51%). Однак, ці значення окремо не є особливо корисними і їх слід розглядати в контексті симптомів та інших клінічних даних. Замість того, щоб покладатися виключно на абсолютне число, отримане за допомогою одноразового вимірювання, кореляція з клінічними висновками або відмінностями в осмолярності з плином часу або за різних умов здається більш важливим для підтвердження діагнозу сухого ока. Дійсно, останні дослідження підтверджують, що здорові суб'єкти мають надзвичайно стабільну осмолярність сльозної плівки, тоді як значення осмолярності сльози у суб'єктів з сухістю очей швидко стають нестабільними і втрачають гомеостаз із змінами навколишнього середовища.⁸⁵

Останнє масштабне проспективне клінічне дослідження показало, що пацієнти з симптомами сухого ока, але які не мають значних аномалій поверхні очей або слізної плівки, здається, мають більш варіабельні значення осмолярності, ніж у контрольної групи, що потенційно вказує на те, що зміни осмолярності передують клінічним результатам.²⁰³ Для діагностики сухості очей у пацієнтів з більш легким захворюванням потрібне проведення декількох вимірювань з плином часу.⁸⁵

Ще однією перевагою тесту осмолярності є те, що для ревматолога або лікаря загальної практики, коли неможливо провести комплексне зовнішнє обстеження або оцінку за допомогою щілинної лампи, цей тест може бути корисним. Більше досліджень і досвід вимірювання цим пристроєм допоможе визначити його важливість і клінічну значимість.

Коментар робочої групи

В Україні для проведення тесту осмолярності слюзи застосовуються аналізатори осмолярності інших виробників.

ПОВ'ЯЗАНІ АКАДЕМІЧНІ МАТЕРІАЛИ**Basic and Clinical Science Course**

External Disease and Cornea (Section 8, 2013–2014)

Patient Education Brochures

Dry Eye (2012)

Dry Eye (Spanish – Ojo Seco) (2012)

Patient Education Communication Tools

Digital-Eyes™ Ophthalmic Animations for Patients Subscription (2009) (also available in Spanish)

Patient Education PowerPoint® Presentations

The Eye Over Time (2009)

Preferred Practice Pattern® Guidelines – Вільний доступ на www.aaopt.org/ppp.

Comprehensive Adult Medical Eye Evaluation (2010)

Список літератури

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *SIGN 50: a guideline developer's handbook*. Edinburgh: SIGN; 2015. (SIGN publication no. 50). [November 2015]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926.
3. GRADE Working Group. Organizations that have endorsed or that are using GRADE. <http://www.gradeworkinggroup.org/>. Accessed June 19, 2018.
4. The Dry Eye Assessment and Management Study Research Group. n-3 Fatty acid supplementation for the treatment of dry eye disease. *N Engl J Med*. 2018;378(18):1681-1690.
5. Straub M, Bron AM, Muselier-Mathieu A, Creuzot-Garcher C. Long-term outcome after topical ciclosporin in severe dry eye disease with a 10-year follow-up. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(11):1547-1550.
6. Wilson SE, Perry HD. Long-term resolution of chronic dry eye symptoms and signs after topical cyclosporine treatment. *Ophthalmology*. 2007;114(1):76-79.
7. Sheppard JD, Torkildsen GL, Lonsdale JD, et al. Lifitegrast ophthalmic solution 5.0% for treatment of dry eye disease: results of the OPUS-1 phase 3 study. *Ophthalmology*. 2014;121(2):475-483.
8. Holland EJ, Luchs J, Karpecki PM, et al. Lifitegrast for the treatment of dry eye disease: results of a phase III, randomized, double-masked, placebo-controlled trial (OPUS-3). *Ophthalmology*. 2017;124(1):53-60.
9. Tauber J, Karpecki P, Latkany R, et al. OPUS-2 Investigators. Lifitegrast ophthalmic solution 5.0% versus placebo for treatment of dry eye disease: results of the randomized phase III OPUS-2 study. *Ophthalmology*. 2015;122(12):2423-2431.
10. Donnenfeld ED, Karpecki PM, Majmudar PA, et al. Safety of lifitegrast ophthalmic solution 5.0% in patients with dry eye disease: a 1-year, multicenter, randomized, placebo-controlled study. *Cornea*. 2016;35(6):741-748.
11. Woodward MA, Randleman JB, Stulting RD. Dissatisfaction after multifocal intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(6):992-997.
12. Iglesias E, Sajjani R, Levitt RC, Sarantopoulos CD, Galor A. Epidemiology of Persistent Dry Eye-Like Symptoms After Cataract Surgery. *Cornea*. 2018;37(7):893-898.
13. Choi YJ, Park SY, Jun I, et al. Perioperative Ocular Parameters Associated With Persistent Dry Eye Symptoms After Cataract Surgery. *Cornea*. 2018;37(6):734-739.
14. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005;165(20):2337-2344.
15. Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, West S. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol*. 1997;124(6):723-728.
16. Karakus SM, P.; Agrawal, D; Heinrich, C.; Ramulu, PY; Akpek, EH. Impact of

Dry Eye on Prolonged Reading. *Optometry and Vision Science*. In Press.

17. Mathews PM, Ramulu PY, Swenor BS, Utine CA, Rubin GS, Akpek EK. Functional impairment of reading in patients with dry eye. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(4):481-486.
18. Sun MJ, Rubin GS, Akpek EK, Ramulu PY. Impact of Glaucoma and Dry Eye on Text-Based Searching. *Transl Vis Sci Technol*. 2017;6(3):24.
19. van Landingham SW, West SK, Akpek EK, Munoz B, Ramulu PY. Impact of dry eye on reading in a population-based sample of the elderly: the Salisbury Eye Evaluation. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(5):639- 644.
20. Hikichi T, Yoshida A, Fukui Y, et al. Prevalence of dry eye in Japanese eye centers. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995;233(9):555-558.
21. McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, Stanislavsky YL, Taylor HR. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology*. 1998;105(6):1114-1119.
22. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(9):1264-1268.
23. Schaumberg DA, Dana R, Buring JE, Sullivan DA. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(6):763-768.
24. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(2):318-326.
25. Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN, Sullivan BD. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea*. 2012;31(5):472-478.
26. Yazdani C, McLaughlin T, Smeeding JE, Walt J. Prevalence of treated dry eye disease in a managed care population. *Clin Ther*. 2001;23(10):1672-1682.
27. Viso E, Rodriguez-Ares MT, Gude F. Prevalence of and associated factors for dry eye in a Spanish adult population (the Salnes Eye Study). *Ophthalmic Epidemiol*. 2009;16(1):15-21.
28. Xu L, You QS, Wang YX, Jonas JB. Associations between gender, ocular parameters and diseases: The Beijing Eye Study. *Ophthalmic Res*. 2010;45(4):197-203.
29. Moss SE, Klein R, Klein BE. Long-term incidence of dry eye in an older population. *Optom Vis Sci*. 2008;85(8):668-674.
30. Uchino M, Schaumberg DA, Dogru M, et al. Prevalence of dry eye disease among Japanese visual display terminal users. *Ophthalmology*. 2008;115(11):1982-1988.
31. Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2008;17(5):350-355.
32. Rossi GC, Tinelli C, Pasinetti GM, Milano G, Bianchi PE. Dry eye syndrome-related quality of life in glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19(4):572-579.
33. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA*. 2001;286(17):2114-2119.
34. Ababneh OH, Cetinkaya A, Kulwin DR. Long-term efficacy and safety of

- botulinum toxin a injections totreat blepharospasm and hemifacial spasm. *Clin Experiment Ophthalmol.*2014(42):254-261.
- 35.Ozgun OK, Murariu D, Parsa AA, Parsa FD. Dry eye syndrome due to botulinum toxin type-A injection:guideline for prevention. *Hawaii J Med Public Health.* 2012;71(5):120-123.
- 36.Manfredi M, Scoditti U, Angelini M, et al. Dry mouth as an initial sign of food-borne botulism: a casereport and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;111(4):e15-18.
- 37.Zou X, Lu L, Xu Y, et al. Prevalence and clinical characteristics of dry eye disease in community-basedtype 2 diabetic patients: the Beixinjing eye study. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(1):117.
- 38.Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC. The pathology of dry eye: theinteraction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea.* 1998;17(6):584-589.
- 39.Bacman S, Berra A, Sterin-Borda L, Borda E. Muscarinic acetylcholine receptor antibodies as a newmarker of dry eye Sjogren syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(2):321-327.
- 40.Solomon A, Dursun D, Liu Z, Xie Y, Macri A, Pflugfelder SC. Pro- and anti-inflammatory forms ofinterleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*2001;42(10):2283-2292.
- 41.Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, Smith JA, Gipson IK. Analysis of topical cyclosporine treatment ofpatients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol.* 2000;118(11):1489-1496.
- 42.Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five-yearreview. *Cornea.* 2000;19(5):644-649.
- 43.Pflugfelder SC. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(2):337-342.
- 44.Seedor JA, Lamberts D, Bergmann RB, Perry HD. Filamentary keratitis associated with diphenhydraminehydrochloride (Benadryl). *Am J Ophthalmol.* 1986;101(3):376-377.
- 45.Mader TH, Stulting RD. Keratoconjunctivitis sicca caused by diphenoxylate hydrochloride with atropinesulfate (Lomotil). *Am J Ophthalmol.* 1991;111(3):377-378.
- 46.Bergmann MT, Newman BL, Johnson NC, Jr. The effect of a diuretic (hydrochlorothiazide) on tearproduction in humans. *Am J Ophthalmol.* 1985;99(4):473-475.
- 47.Cumurcu T, Sezer E, Kilic R, Bulut Y. Comparison of dose-related ocular side effects during systemicisotretinoin administration. *Eur J Ophthalmol.* 2009;19(2):196-200.
- 48.Browning DJ, Rosenwasser G, Lugo M. Ocular rosacea in blacks. *Am J Ophthalmol.* 1986;101(4):441-444.
- 49.Kellen R, Silverberg NB. Pediatric rosacea. *Cutis.* 2016;98(1):49-53.

50. American Academy of Ophthalmology Cornea/External Disease Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Blepharitis. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2018. www.aao.org/ppp.
51. Berg M, Liden S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol.* 1989;69(5):419-423.
52. Chalmers DA. Rosacea: recognition and management for the primary care provider. *Nurse Pract.* 1997;22(10):18, 23-18, 30.
53. Viswalingam M, Rauz S, Morlet N, Dart JK. Blepharokeratoconjunctivitis in children: diagnosis and treatment. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(4):400-403.
54. Cetinkaya A, Akova YA. Pediatric ocular acne rosacea: long-term treatment with systemic antibiotics. *Am J Ophthalmol.* 2006;142(5):816-821.
55. Donaldson KE, Karp CL, Dunbar MT. Evaluation and treatment of children with ocular rosacea. *Cornea.* 2007;26(1):42-46.
56. Bamford JT, Gessert CE, Renier CM, et al. Childhood stye and adult rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(6):951-955.
57. Akpek EK, Klimava A, Thorne JE, Martin D, Lekhanont K, Ostrovsky A. Evaluation of patients with dry eye for presence of underlying Sjogren syndrome. *Cornea.* 2009;28(5):493-497.
58. Liew MS, Zhang M, Kim E, Akpek EK. Prevalence and predictors of Sjogren's syndrome in a prospective cohort of patients with aqueous-deficient dry eye. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(12):1498-1503.
59. Voulgarelis M, Skopouli FN. Clinical, immunologic, and molecular factors predicting lymphoma development in Sjogren's syndrome patients. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007;32(3):265-274.
60. Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjogren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(6):989-1010.
61. James DG. Ocular Sarcoidosis. *Br J Ophthalmol.* 1964;48:461-470.
62. Drosos AA, Constantopoulos SH, Psychos D, Stefanou D, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. The forgotten cause of sicca complex; sarcoidosis. *J Rheumatol.* 1989;16(12):1548-1551.
63. Fox RI. Systemic diseases associated with dry eye. *Int Ophthalmol Clin.* 1994;34(1):71-87.
64. Merayo-Llodes J, Baltatzis S, Foster CS. Epstein-Barr virus dacryoadenitis resulting in keratoconjunctivitis sicca in a child. *Am J Ophthalmol.* 2001;132(6):922-923.
65. Itescu S. Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus infection--a Sjogren's-like disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 1991;17(1):99-115.
66. Lucca JA, Farris RL, Bielory L, Caputo AR. Keratoconjunctivitis sicca in male patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Ophthalmology.* 1990;97(8):1008-1010.

67. Abe T, Nakajima A, Matsunaga M, Sakuragi S, Komatsu M. Decreased tear lactoferrin concentration in patients with chronic hepatitis C. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(6):684-687.
68. Siagris D, Pharmakakis N, Christofidou M, et al. Keratoconjunctivitis sicca and chronic HCV infection. *Infection*. 2002;30(4):229-233.
69. Pflugfelder SC, Roussel TJ, Culbertson WW. Primary Sjogren's syndrome after infectious mononucleosis. *JAMA*. 1987;257(8):1049-1050.
70. Whittingham S, McNeilage J, Mackay IR. Primary Sjogren's syndrome after infectious mononucleosis. *Ann Intern Med*. 1985;102(4):490-493.
71. Pflugfelder SC, Crouse CA, Monroy D, Yen M, Rowe M, Atherton SS. Epstein-Barr virus and the lacrimal gland pathology of Sjogren's syndrome. *Am J Pathol*. 1993;143(1):49-64.
72. Ogawa Y, Okamoto S, Wakui M, et al. Dry eye after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(10):1125-1130.
73. Fahnehjelm KT, Tornquist AL, Winiarski J. Dry-eye syndrome after allogeneic stem-cell transplantation in children. *Acta Ophthalmol*. 2008;86(3):253-258.
74. Ogawa Y, Kuwana M. Dry eye as a major complication associated with chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Cornea*. 2003;22(7 Suppl):S19-27.
75. Auw-Haedrich C, Potsch C, Bohringer D, et al. Histological and immunohistochemical characterisation of conjunctival graft vs host disease following haematopoietic stem cell transplantation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245(7):1001-1007.
76. Deuschl G, Goddemeier C. Spontaneous and reflex activity of facial muscles in dystonia, Parkinson's disease, and in normal subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(3):320-324.
77. Wang MTM, Tien L, Han A, et al. Impact of blinking on ocular surface and tear film parameters. *Ocul Surf*. 2018.
78. Moon JH, Kim KW, Moon NJ. Smartphone use is a risk factor for pediatric dry eye disease according to region and age: a case control study. *BMC Ophthalmol*. 2016;16(1):188.
79. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J*. 1995;21(4):221-232.
80. American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course Subcommittee. Basic and Clinical Science Course. External Disease and Cornea: Section 8, 2017-2018. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2017:55-56.
81. Craig JP, Nelson JD, Azar DT, et al. TFOS DEWS II Report executive summary. *Ocul Surf*. 2017;15(4):802-812.
82. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II Diagnostic methodology report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):539-574.
83. Feder RS, Olsen TW, Prum BE, Jr., et al. Comprehensive adult medical eye evaluation Preferred Practice Pattern® guidelines. *Ophthalmology*. 2016;123(1):P209-236. www.aaojournal.org/content/preferred-practice-pattern or www.aao.org/ppp.

- 84.Karakus S, Baer AN, Agrawal D, Gurakar M, Massof RW, Akpek EK. Utility of novel autoantibodies in the diagnosis of Sjögren's syndrome among patients with dry eye. *Cornea*. 2018;37(4):405-411.
- 85.Keech A, Senchyna M, Jones L. Impact of time between collection and collection method on human tearfluid osmolarity. *Curr Eye Res*. 2013;38(4):428-436.
- 86.Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eyedisease. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(5):792-798.
- 87.Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, et al. An objective approach to dry eye disease severity. *InvestOphthalmol Vis Sci*. 2010;51(12):6125-6130.
- 88.Massof RW, McDonnell PJ. Latent dry eye disease state variable. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.2012;53(4):1905-1916.
- 89.Messmer EM, Bulgen M, Kampik A. Hyperosmolarity of the tear film in dry eye syndrome. *DevOphthalmol*. 2010;45:129-138.
- 90.Sambursky R, Davitt WF, 3rd, Friedberg M, Tauber S. Prospective, multicenter, clinical evaluation ofpoint-of-care matrix metalloproteinase-9 test for confirming dry eye disease. *Cornea*. 2014;33(8):812-818.
- 91.American Academy of Ophthalmology Cornea/External Disease Panel. Preferred Practice Pattern®Guidelines. Conjunctivitis. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2018.www.aao.org/ppp.
- 92.Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea*. 1998;17(1):38-56.
- 93.Heigle TJ, Pflugfelder SC. Aqueous tear production in patients with neurotrophic keratitis. *Cornea*.1996;15(2):135-138.
- 94.Tanenbaum M, McCord Jr CD. Lacrimal drainage system. In: Tasman W, Jaeger EA, eds. *Duane'sOphthalmology*. 15th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:chapter 13.
- 95.Lemp MA, Foulks GN. Diagnosis and management of dry eye disease. In: Tasman W, Jaeger EA, eds.*Duane's Ophthalmology*. 15th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:chapter 14.
- 96.Macri A, Rolando M, Pflugfelder S. A standardized visual scale for evaluation of tear fluorescein clearance. *Ophthalmology*. 2000;107(7):1338-1343.
- 97.Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.2003;44(11):4753-4761.
- 98.Schein OD, Tielsch JM, Munoz B, Bandeen-Roche K, West S. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly. A population-based perspective. *Ophthalmology*. 1997;104(9):1395-1401.
- 99.Chalmers RL, Begley CG. Dryness symptoms among an unselected clinical population with and without contact lens wear. *Cont Lens Anterior Eye*. 2006;29(1):25-30.
- 100.Chalmers RL, Begley CG, Moody K, Hickson-Curran SB. Contact Lens Dry Eye

- Questionnaire-8 (CLDEQ-8) and opinion of contact lens performance. *Optom Vis Sci.* 2012;89(10):1435-1442.
- 101.Goren MB, Goren SB. Diagnostic tests in patients with symptoms of keratoconjunctivitis sicca. *Am J Ophthalmol.* 1988;106(5):570-574.
- 102.Clinch TE, Benedetto DA, Felberg NT, Laibson PR. Schirmer's test. A closer look. *Arch Ophthalmol.* 1983;101(9):1383-1386.
- 103.Altinors DD, Akca S, Akova YA, et al. Smoking associated with damage to the lipid layer of the ocular surface. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(6):1016-1021.
- 104.Grus FH, Sabuncuo P, Augustin A, Pfeiffer N. Effect of smoking on tear proteins. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002;240(11):889-892.
- 105.Tsubota K, Nakamori K. Effects of ocular surface area and blink rate on tear dynamics. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(2):155-158.
- 106.Pucker AD, Ng SM, Nichols JJ. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD009729.
- 107.Terry MA, Ousley PJ. Deep lamellar endothelial keratoplasty in the first United States patients: early clinical results. *Cornea.* 2001;20(3):239-243.
- 108.U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Restasis™ (cyclosporine ophthalmic emulsion) 0.05% sterile, preservative-free. NDA 50-790/S-001. 2003: 6. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2003/50790slr001_restasis_lbl.pdf. Accessed June 13, 2018.
109. Roberts CW, Carniglia PE, Brazzo BG. Comparison of topical cyclosporine, punctal occlusion, and a combination for the treatment of dry eye. *Cornea.* 2007;26(7):805-809.
110. Perry HD, Solomon R, Donnenfeld ED, et al. Evaluation of topical cyclosporine for the treatment of dry eye disease. *Arch Ophthalmol.* 2008;126(8):1046-1050.
111. Su MY, Perry HD, Barsam A, et al. The effect of decreasing the dosage of cyclosporine A 0.05% on dry eye disease after 1 year of twice-daily therapy. *Cornea.* 2011;30(10):1098-1104.
112. Stern ME, Gao J, Schwalb TA, et al. Conjunctival T-cell subpopulations in Sjogren's and non-Sjogren's patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(8):2609-2614.
113. Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B, et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(3):444-457.
114. Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjogren syndrome. *Ophthalmology.* 1999;106(4):811-816.
115. Prabhasawat P, Tseng SC. Frequent association of delayed tear clearance in ocular irritation. *Br J Ophthalmol.* 1998;82(6):666-675.
116. Sainz De La Maza Serra M, Simon Castellvi C, Kabbani O. Nonpreserved topical steroids and lacrimal punctal occlusion for severe keratoconjunctivitis sicca [in

Spanish]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2000;75(11):751-756.

117. Wojtowicz JC, Butovich I, Uchiyama E, Aronowicz J, Agee S, McCulley JP. Pilot, prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial of an omega-3 supplement for dry eye. *Cornea*. 2011;30(3):308-314.

118. Jackson MA, Burrell K, Gaddie IB, Richardson SD. Efficacy of a new prescription-only medical food supplement in alleviating signs and symptoms of dry eye, with or without concomitant cyclosporine A. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:1201-1206.

119. Perez VL, Pflugfelder SC, Zhang S, Shojaei A, Haque R. Lifitegrast, a novel integrin antagonist for treatment of dry eye disease. *Ocul Surf*. 2016;14(2):207-215.

120. Lee SY, Tong L. Lipid-containing lubricants for dry eye: a systematic review. *Optom Vis Sci*. 2012;89(11):1654-1661.

121. Macsai MS. The role of omega-3 dietary supplementation in blepharitis and meibomian gland dysfunction (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2008;106:336-356.

122. Ervin AM, Wojciechowski R, Schein O. Punctal occlusion for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 9. Art. No.: CD006775. DOI: 10.1002/14651858.CD006775.pub2.

123. Chen F, Wang J, Chen W, Shen M, Xu S, Lu F. Upper punctal occlusion versus lower punctal occlusion in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(11):5571-5577.

124. Altan-Yaycioglu R, Gencoglu EA, Akova YA, Dursun D, Cengiz F, Akman A. Silicone versus collagen plugs for treating dry eye: results of a prospective randomized trial including lacrimal scintigraphy. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(1):88-93.

125. Nava-Castaneda A, Tovilla-Canales JL, Rodriguez L, Tovilla YPJL, Jones CE. Effects of lacrimal occlusion with collagen and silicone plugs on patients with conjunctivitis associated with dry eye. *Cornea*. 2003;22(1):10-14.

126. Tai MC, Cosar CB, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. The clinical efficacy of silicone punctal plug therapy. *Cornea*. 2002;21(2):135-139.

127. Horwath-Winter J, Thaci A, Gruber A, Boldin I. Long-term retention rates and complications of silicone punctal plugs in dry eye. *Am J* 2007;144(3):441-444.

128. Mazow ML, McCall T, Prager TC. Lodged intracanalicular plugs as a cause of lacrimal obstruction. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2007;23(2):138-142.

129. SmartPlug Study Group. Management of Ophthalmol. complications after insertion of the SmartPlug punctal plug: a study of 28 patients. *Ophthalmology*. 2006;113(10):1859.

130. Feder RS, Rao RR, Lissner GS, Bryar PJ, Szatkowski M. Atypical mycobacterial keratitis and canaliculitis in a patient with an indwelling SmartPLUG. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(3):383-384.

131. Koffler BH, McDonald M, Nelinson DS. Improved signs, symptoms, and quality of life associated with dry eye syndrome: hydroxypropyl cellulose ophthalmic insert patient registry. *Eye Contact Lens*. 2010;36(3):170-176.

132. Luchs JI, Nelinson DS, Macy JI. Efficacy of hydroxypropyl cellulose ophthalmic

- inserts (LACRISERT) in subsets of patients with dry eye syndrome: findings from a patient registry. *Cornea*. 2010;29(12):1417-1427.
- 133.Gumus K, Pflugfelder SC. Intranasal tear neurostimulation: an emerging concept in the treatment of dry eye. *Int Ophthalmol Clin*. 2017;57(2):101-108.
- 134.Geerling G, Raus P, Murube J. Minor salivary gland transplantation. *Dev Ophthalmol*. 2008;41:243-254.
- 135.Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjogren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. P92-01 Study Group. *Arch Intern Med*. 1999;159(2):174-181.
- 136.Fox RI, Konttinen Y, Fisher A. Use of muscarinic agonists in the treatment of Sjogren's syndrome. *Clin Immunol*. 2001;101(3):249-263.
- 137.Petrone D, Condemi JJ, Fife R, Gluck O, Cohen S, Dalgin P. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjogren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum*. 2002;46(3):748-754.
- 138.Nelson JD, Friedlaender M, Yeatts RP, et al. Oral pilocarpine for symptomatic relief of keratoconjunctivitis sicca in patients with Sjogren's syndrome. The MGI PHARMA Sjogren's Syndrome Study Group. *Adv Exp Med Biol*. 1998;438:979-983.
- 139.Tsubota K, Goto E, Fujita H, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(4):390-395.
- 140.Chiang CC, Lin JM, Chen WL, Tsai YY. Allogeneic serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. *Cornea*. 2007;26(7):861-863.
- 141.Pan Q, Angelina A, Marrone M, Stark WJ, Akpek EK. Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD009327.
- 142.Espinosa A, Hjorth-Hansen H, Aasly K, Teigum I, Sivertsen G, Seghatchian J. Implementation of a standardised method for the production of allogeneic serum eye drops from regular blood donors in a Norwegian University Hospital: Some methodological aspects and clinical considerations. *Transfus Apher Sci*. 2015;53(1):88-91.
- 143.Na KS, Kim MS. Allogeneic serum eye drops for the treatment of dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012;28(5):479-483.
- 144.Cosar CB, Cohen EJ, Rapuano CJ, et al. Tarsorrhaphy: clinical experience from a cornea practice. *Cornea*. 2001;20(8):787-791.
- 145.Gould HL. The dry eye and scleral contact lenses. *Am J Ophthalmol*. 1970;70(1):37-41.
- 146.Krejci L. Scleral gel contact lenses in treatment of dry eyes. *Br J Ophthalmol*. 1972;56(5):425-428.
- 147.Alipour F, Kheirkhah A, Jabarvand Behrouz M. Use of mini scleral contact lenses in moderate to severe dry eye. *Cont Lens Anterior Eye*. 2012;35(6):272-276.
- 148.Jacobs DS, Rosenthal P. Boston scleral lens prosthetic device for treatment of severe dry eye in chronic graft-versus-host disease. *Cornea*. 2007;26(10):1195-1199.

149. Nettune GR, Pflugfelder SC. Post-LASIK tear dysfunction and dysesthesia. *Ocul Surf.* 2010;8(3):135-145.
150. Naumann GO, Schlotzer-Schrehardt U. Amantadine-associated corneal edema. *Ophthalmology.* 2009;116(6):1230-1231; author reply 1231.
151. Chuck RS, Jacobs DS, Lee JK, et al. Refractive errors & refractive surgery Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology.* 2018;125(1):P1-P104. www.aajournal.org/content/preferred-practice-pattern or www.aao.org/ppp.
152. Shimmura S, Shimazaki J, Tsubota K. Results of a population-based questionnaire on the symptoms and lifestyles associated with dry eye. *Cornea.* 1999;18(4):408-411.
153. Lee JT, Teale CW. Development of an economic model to assess costs and outcomes associated with dry eye disease. *Pharmacotherapy* 2000;20:356. Presented at the 2000 Spring Practice and Research Forum of the American College of Clinical Pharmacy; April 2-5, 2000; Monterey, CA.
154. Miljanovic B, Dana R, Sullivan DA, Schaumberg DA. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(3):409-415.
155. Mertzanis P, Abetz L, Rajagopalan K, et al. The relative burden of dry eye in patients' lives: comparisons to a U.S. normative sample. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(1):46-50.
156. Schiffman RM, Walt JG, Jacobsen G, Doyle JJ, Lebovics G, Sumner W. Utility assessment among patients with dry eye disease. *Ophthalmology.* 2003;110(7):1412-1419.
157. Li M, Gong L, Sun X, Chapin WJ. Anxiety and depression in patients with dry eye syndrome. *Curr Eye Res.* 2011;36(1):1-7.
158. Galor A, Feuer W, Lee DJ, et al. Depression, post-traumatic stress disorder, and dry eye syndrome: a study utilizing the national United States Veterans Affairs administrative database. *Am J Ophthalmol.* 2012;154(2):340-346.
159. Kim KW, Han SB, Han ER, et al. Association between depression and dry eye disease in an elderly population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(11):7954-7958.
160. Ware JE. SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide. Boston, MA: The Health Institute; 1993.
161. Hirsch JD. Considerations in the pharmacoeconomics of dry eye. *Manag Care.* 2003;12(12 Suppl):33-38.
162. Reddy P, Grad O, Rajagopalan K. The economic burden of dry eye: a conceptual framework and preliminary assessment. *Cornea.* 2004;23(8):751-761.
163. Kozma CM, Hirsch JD, Wojcik AR. Economic and quality of life impact of dry eye symptoms. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:S928.
164. Wojcik AR, Walt JG. Patient-reported outcomes of dry eye symptoms from a Sjogren's syndrome patient survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:E-Abstract 59.
165. Hirsch JD, Kozma CM, Wojcik AR, Reis B. Economic and quality-of-life impact of dry eye symptoms: a Sjogren's syndrome patient survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:S65.
166. Nelson JD, Helms H, Fiscella R, Southwell Y, Hirsch JD. A new look at dry eye

disease and its treatment. *Adv Ther.* 2000;17(2):84-93.

167. Yu J, Asche CV, Fairchild CJ. The economic burden of dry eye disease in the United States: a decision tree analysis. *Cornea.* 2011;30(4):379-387.

168. The management of dry eye. *Drug Ther Bull.* 2016;54(1):9-12.

169. Jara LJ, Navarro C, Brito-Zeron Mdel P, Garcia-Carrasco M, Escarcega RO, Ramos-Casals M. Thyroid disease in Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 2007;26(10):1601-1606.

170. Manthorpe R, Jacobsson LT, Kirtava Z, Theander E. Epidemiology of Sjogren's syndrome, especially its primary form. *Ann Med Interne (Paris).* 1998;149(1):7-11.

171. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(2):187-191.

172. Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson LT, et al. Incidence of physician-diagnosed primary Sjogren syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 2001;76(6):593-599.

173. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjogren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol.* 1998;37(10):1069-1076.

174. Plesivcnik Novljan M, Rozman B, Hocevar A, Grmek M, Kveder T, Tomsic M. Incidence of primary Sjogren's syndrome in Slovenia. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(7):874-876.

175. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002;46(3):741-747.

176. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LT. Mortality and causes of death in primary Sjogren's syndrome: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum.* 2004;50(4):1262-1269.

177. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(1):35-45.

178. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):9-16.

179. Foulks GN, Forstot SL, Donshik PC, et al. Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjogren disease. *Ocul Surf.* 2015;13(2):118-132.

180. Akpek EK, Lindsley KB, Adyanthaya RS, Swamy R, Baer AN, McDonnell PJ. Treatment of Sjogren's syndrome-associated dry eye: an evidence-based review. *Ophthalmology.* 2011;118(7):1242-1252.

181. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Siso A, Bosch X. Treatment of primary

- Sjogren syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2010;304(4):452-460.
182. Feenstra RP, Tseng SC. Comparison of fluorescein and rose bengal staining. *Ophthalmology*. 1992;99(4):605-617.
183. Norn MS. Lissamine green. Vital staining of cornea and conjunctiva. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1973;51(4):483-491.
184. Manning FJ, Wehrly SR, Foulks GN. Patient tolerance and ocular surface staining characteristics of lissamine green versus rose bengal. *Ophthalmology*. 1995;102(12):1953-1957.
185. Machado LM, Castro RS, Fontes BM. Staining patterns in dry eye syndrome: rose bengal versus lissamine green. *Cornea*. 2009;28(7):732-734.
186. Pflugfelder SC, Tseng SC, Yoshino K, Monroy D, Felix C, Reis BL. Correlation of goblet cell density and mucosal epithelial membrane mucin expression with rose bengal staining in patients with ocular irritation. *Ophthalmology*. 1997;104(2):223-235.
187. Farris RL, Gilbard JP, Stuchell RN, Mandel ID. Diagnostic tests in keratoconjunctivitis sicca. *CLAO J*. 1983;9(1):23-28.
188. Lamberts DW, Foster CS, Perry HD. Schirmer test after topical anesthesia and the tear meniscus height in normal eyes. *Arch Ophthalmol*. 1979;97(6):1082-1085.
189. Xu KP, Yagi Y, Toda I, Tsubota K. Tear function index. A new measure of dry eye. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(1):84-88.
190. Afonso AA, Monroy D, Stern ME, Feuer WJ, Tseng SC, Pflugfelder SC. Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. *Ophthalmology*. 1999;106(4):803-810.
191. Macri A, Pflugfelder S. Correlation of the Schirmer 1 and fluorescein clearance tests with the severity of corneal epithelial and eyelid disease. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(12):1632-1638.
192. Farris RL, Stuchell RN, Mandel ID. Basal and reflex human tear analysis. I. Physical measurements: osmolarity, basal volumes, and reflex flow rate. *Ophthalmology*. 1981;88(8):852-857.
193. Gilbard JP, Farris RL. Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1983;61(1):108-116.
194. Farris RL, Stuchell RN, Mandel ID. Tear osmolarity variation in the dry eye. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1986;84:250-268.
195. Versura P, Profazio V, Campos EC. Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. *Curr Eye Res*. 2010;35(7):553-564.
196. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(10):4309-4315.
197. Jacobi C, Jacobi A, Kruse FE, Cursiefen C. Tear film osmolarity measurements in dry eye disease using electrical impedance technology. *Cornea*. 2011;30(12):1289-1292.
198. See CW, Bilonick RA, Feuer WJ, Galor A. Comparison of two methods for

composite score generation in dry eye syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(9):6280-6286.

199.Nelson JD, Farris RL. Sodium hyaluronate and polyvinyl alcohol artificial tear preparations. A comparison in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol.* 1988;106(4):484-487.

200.Larmo PS, Jarvinen RL, Setala NL, et al. Oral sea buckthorn oil attenuates tear film osmolarity and symptoms in individuals with dry eye. *J Nutr.* 2010;140(8):1462-1468.

201.Sullivan BD, Crews LA, Sonmez B, et al. Clinical utility of objective tests for dry eye disease: variability over time and implications for clinical trials and disease management. *Cornea.* 2012;31(9):1000-1008.

202.Bunya VY, Langelier N, Chen S, Pistilli M, Vivino FB, Massaro-Giordano G. Tear osmolarity in Sjogren syndrome. *Cornea.* 2013;32(7):922-927.

203.Mathews PM, Karakus S, Agrawal D, Hindman HB, Ramulu PY, Akpek EK. Tear osmolarity and correlation with ocular surface parameters in patients with dry eye. *Cornea.* 2017;36(11):1352-1357.