

А. В. Ткачик¹, Г. В. Ситник²

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЙ ПЕРЕДНЕГО ОТРЕЗКА ГЛАЗА ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

*УЗ «6-я городская клиническая больница» г. Минска¹,
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»²*

Поражение переднего отрезка глаза при ревматических заболеваниях сложная медицинская проблема, которая требует тесного сотрудничества ревматологов и офтальмологов. Заболевания переднего отрезка глаза могут привести к более тяжелому течению, ранней инвалидности и снижению качества жизни пациентов. Многообразие существующих подходов к лечению болезни сухого глаза, особенно тяжелой степени, приводящей к ксерозу и язвам роговицы, тяжелому течению склерита при ревматических заболеваниях и недостаточная эффективность лечения говорит о сложности проблемы и делают актуальным поиск новых способов медикаментозного и хирургического лечения данной патологии в зависимости от стадии заболевания, степени нарушения репаративного потенциала глазной поверхности и изменений показателей местного иммунитета.

Ключевые слова: *поражения переднего отрезка глаза, синдром сухого глаза, ревматоидный артрит, язва роговицы, склерит, кератит, иммунная реакция.*

A. V. Tkachik, V. G. Sitnik

FEATURES OF LESIONS OF THE ANTERIOR SEGMENT OF THE EYE IN RHEUMATIC DISEASES

The anterior eye segment involvement in rheumatic diseases is a complex medical problem that requires close cooperation of rheumatologists and ophthalmologists. Lesions of the anterior segment of the eye can lead to a more severe course of the disease, early disability and a decrease in the quality of life of the patients. The variety of existing approaches to the treatment of dry eye disease, especially severe, leading to xerosis and corneal ulcers, severe scleritis in rheumatic diseases and insufficient treatment efficacy testifies to the complexity of the problem and makes it urgent to search for this pathology depending on the stage diseases, the degree of impairment of the reparative potential of the ocular surface and changes in the immunity.

Key words: *anterior segment of the eye, dry eye syndrome, rheumatoid arthritis, corneal ulcer, scleritis, keratitis, immune response.*

Ревматические заболевания – большая группа различных по происхождению воспалительных и дегенеративно-метаболических болезней, вызванные аутоиммунным ответом (иммунным ответом организма, направленным против собственных антигенов).

В последнее десятилетие во всем мире отмечается выраженная тенденция к росту числа ревматических заболеваний, причем темп роста заболеваемости ими существенно превышает рост общей заболеваемости (все регистрируемые классы болезней). Распространенность в мире составляет 0,5–2 % [2, 5].

Ревматические заболевания, как правило, начинаются в детском и молодом возрасте, 70 % первичной заболеваемости приходится на возраст 8–15 лет. Женщины заболевают в 2–3 раза чаще чем мужчины. По данным литературы ревматические заболевания входят в первую тройку наиболее распространенных классов болезней среди взрослой популяции населения Республики Беларусь, России и ряда стран Европы, уступая лишь болезням системы кровообращения и органов дыхания [2, 5].

Поражения глаз различной степени тяжести при ревматических заболеваниях встречаются в 30–67 % случаев, причем частота глазных проявлений увеличивается со стажем болезни [1, 5, 6].

Ревматические заболевания представляют собой серьезную проблему в связи с широкой распространенностью данной патологии, высокими показателями временной и стойкой нетрудоспособности, значительным снижением остроты зрения и слепоты у этой категории пациентов.

Ревматоидный артрит и спондилоартропатии являются наиболее распространенными нозологическими формами. Неуклонно прогрессирующее нарушение функции суставов, внесуставные проявления, длительное применение медикаментозной терапии увеличивают риск развития осложнений ревматоидного артрита, в том числе и со стороны глаз, что может приводить к ранней инвалидности и снижению качества жизни больных. Этиология данных заболеваний не установлена. К предрасполагающим факторам относят: генетический, инфекционный, пусковой (температурный, стрессовый, токси-

ческий и др.). В патогенезе важную роль играют: ответная иммунная реакция на гипотетический антиген с выработкой аутоантител, преимущественно IgM (70–80 %), образование избытка цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α и др.), стимулирующих воспаление; гиперплазия и увеличение объема синовиальной оболочки, образование паннуса (грануляционной ткани); повреждение хряща, костей и развитие анкилозов. Поражение сосудов при ревматоидном артрите носит генерализованный характер: кожа, скелетная мускулатура, глаза, серозные оболочки, внутренние органы [5, 6, 16].

Для лечения РА используются следующие группы лекарственных средств: базисные противовоспалительные препараты (БПВП): синтетические, биологические; нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГКС).

В последние годы взгляд на ревматоидный артрит как на неизлечимое и прогностически неблагоприятное заболевание пересматривается. Это во многом связано как с расширением возможностей ранней диагностики ревматоидного артрита, так и с разработкой новых классов базисных препаратов, которые селективно блокируют ключевые звенья патогенеза. Ранее патогенетические механизмы развития ревматоидного артрита рассматривались с точки зрения дефекта Т-клеточной иммунорегуляции. Однако современные данные экспериментальных исследований послужили толчком для изучения В – лимфоцитарного звена в нарушении иммунного ответа при ревматоидном артрите.

Большинство имеющихся биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита представляют собой моноклональные антитела против цитокинов или хемокинов. ФНО-α – ключевой цитокин, ответственный за развитие воспаления синовиальной оболочки сустава при ревматоидном артрите [2, 3].

Лечение РА ингибиторами ФНО-α (инфликсимаб, адалимумаб) приводит к уменьшению степени выраженности клинических проявлений заболевания, улучшает качество жизни. Отличительной чертой ингибиторов ФНО-α является замедление темпа развития рентгенологических признаков деструктивных изменений в суставах на период времени, ранее считавшийся недостижимым. Моноклональные антитела к фактору некроза опухолей оказывают селективное действие и в минимальной степени нарушают физиологические механизмы функционирования иммунной системы. Это позволяет снизить риск генерализованной иммуносупрессии, которая характерна для кортикостероидов и цитостатиков [2, 3].

Ритуксимаб (мабтера) новый биологический препарат в лечении ревматоидного артрита, который представляет собой химерное генно-инженерное моноклональное антитело, состоящее из человеческого и мышечного белка. Ритуксимаб улучшает состояние у больных с ревматоидным артритом, которые резистентны к другим биологическим препаратам. Очевидны его преимущества перед ингибиторами ФНО-α. По сравнению с ними Ритуксимаб действует на ранних этапах патогенеза и сфера его применения широка (кроме ревматоидного артрита используется при системной красной волчанке и системных васкулитах), более удобен в применении

(4 инфузии в год), обладает лучшей переносимостью (не вызывает увеличение частоты туберкулеза и других оппортунистических инфекций, не обладает онкогенным потенциалом) [2, 3].

Заболевания глаз при ревматоидном артрите считаются сложной медицинской проблемой, требующей тесного сотрудничества ревматологов и офтальмологов. Успех лечения обеспечивается как адекватной базисной терапией основного заболевания, так и соблюдением режима использования офтальмологических препаратов. Поражения глаз и связанная с ними необходимость частых (до 6–10 раз в сутки и более) инстилляций офтальмологических препаратов у пациентов с деформацией суставов кистей рук при ревматоидном артрите вызывает объективные трудности и существенно ухудшает качество их жизни. Таким образом, интерес представляет изучение вопроса эффективности современных препаратов для системного применения при ревматических болезнях, таких как моноклональные антитела, в отношении стабилизации состояния глаз, снижении степени выраженности болезни сухого глаза и других офтальмологических проявлений.

Патологию органа зрения при ревматоидном артрите диагностируют у каждого пятого больного в соотношении увеит–склерит–кератит–глаукома–катаракта–конъюнктивит как 10:6:5:4:4:1 [6].

При ревматоидном артрите выявляют следующие поражения переднего отрезка глаза: синдром сухого глаза различной степени тяжести, кератиты, язвы роговицы, пемфигоид. А также увеиты: передние (ирит, иридоциклит), средние (задний циклит, периферический увеит), задние (хориоидит, хориоретинит); ретиноваскулиты, ретинопалилиты.

К самым частым проявлениям поражения глаз при ревматоидном артрите относятся увеит и синдром сухого глаза (ССГ) или в современной терминологии – болезнь сухого глаза.

В последние годы все большую актуальность для клинической практики приобретает и болезнь сухого глаза (БСГ). БСГ встречается у 9–18 % соматически здорового населения развитых стран мира, его распространенность имеет тенденцию к повышению. Следует также заметить, что за последние 30 лет частота обнаружения БСГ возросла в 4,5 раза [1, 5, 10]. Иногда выраженность изменений и связанные с ними процессы дистрофии роговицы служат причиной выраженного снижения работоспособности, а в ряде случаев – и вынужденной смены профессии.

В 2018 году были опубликованы результаты работы международной рабочей группы и комитета экспертов по проблеме сухого глаза (TFOS DEWS). Члены экспертного комитета рассмотрели роль патологии слезной пленки при заболеваниях, ведущих к клиническим проявлениям синдрома сухого глаза. Целью исследования «TFOS DEWS II» было дать новое определение болезни сухого глаза, а также рассмотреть и определить наиболее эффективный набор тестов для диагностики и мониторинга болезни сухого глаза в соответствии с пересмотренным определением. Для постановки диагноза важно исключить условия, которые могут имитировать синдром

сухого глаза. Были рекомендованы к использованию опросники пациентов, которые заполняются самостоятельно пациентами (OSDI, DEQ-5, IDEEL, NEI VFQ-25, DEQS и др.) OSDI является наиболее широко используемым опросником для клинических исследований при болезни сухого глаза. Если скрининг подтверждает наличие болезни сухого глаза у пациента, вторым этапом диагностики является проведение специальных диагностических тестов. Рекомендуется начинать диагностику с наименее инвазивных методов, при этом способность моргать и даже качество освещения могут повлиять на результаты диагностики. Нарушение стабильности слезной пленки является одним из основных диагностических критериев для диагностики аномалий слезной пленки. Предполагается, что определение ключевых тестов для диагностики БСГ послужит основой будущих исследований и клинических исследований [13, 17].

Современное определение сухого глаза согласно TFOS DEWS II сформулировано следующим образом: «болезнь сухого глаза – это многофакторное заболевание глазной поверхности, которое характеризуется нарушением гомеостаза слезной пленки и сопровождается глазными симптомами, при которых этиологически значимыми факторами являются: нестабильность слезной пленки, ее гиперосмолярность, воспаление и повреждение глазной поверхности, а также нейротрофические нарушения». В докладе об определении и классификации TFOS DEWS II указывается, что выделяют 2 типа болезни сухого глаза: 1 тип, при котором признаки преимущественно связаны с повышенным испарением слезной пленки (например, при недостаточности липидного слоя при дисфункции мейбомиевых желез); 2 тип – вододефицитный, который связан с недостатком водного компонента слезной жидкости [13, 17].

Одной из ведущих причин развития БСГ у больных ревматическими заболеваниями является иммунное воспаление, при котором происходит системное поражение соединительной ткани [5, 6]. В связи с этим в настоящее время растет потребность в расширении знаний о болезни сухого глаза у таких пациентов. Очень важным является тот факт, что у 25–30 % больных ревматоидным артритом патология глаз развивается уже в дебюте заболевания и может быть первым проявлением системной патологии. А при стаже болезни более 5 лет данная проблема выявляется практически у всех пациентов. БСГ является наиболее распространенным глазным проявлением ревматоидного артрита (15–25 %). Распространенность болезни сухого глаза с преобладанием тяжелых форм при ревматоидных заболеваниях составляет до 67 % [6]. При длительном стаже заболевания на фоне приема цитостатиков и иммуносупрессоров, наблюдаются значительные изменения в состоянии поверхности глаза, проявляющиеся хроническим воспалением, постоянной инфильтрацией стромы роговицы, конъюнктивы, снижением регенерации эпителия, стойким нарушением местного иммунитета, что способствует тяжелому торпидному течению и неудовлетворительному прогнозу. Лечение болезни сухого глаза включает в себя применение слезозаместительной терапии. В настоящее время доказана более высокая эффектив-

ность применения бесконсервантных капель на основе гиалуроновой кислоты. Реологические свойства гиалуроновой кислоты определяются молекулярной массой и концентрацией, которая очень близка к таковой в слезной жидкости. Она способствует образованию на поверхности роговицы равномерной прероговичной пленки, которая выполняет ряд ключевых функций [1, 5, 8].

Склерит отмечается у 5–10 % пациентов с ревматическими заболеваниями, а каждый 4–5-й случай такой формы поражения глаз приходится на РА. Ревматоидный склерит диагностируют преимущественно у женщин старшего возраста. Следует отметить, что ревматоидный кератит является прерогативой женщин, тогда как васкулит сетчатой оболочки – мужчин. У 25–30 % больных ревматоидным артритом такая патология глаз развивается уже в дебюте заболевания [4, 11, 14].

Склерит при ревматических заболеваниях протекает тяжело и угрожает серьезными последствиями. Его основными клиническими симптомами являются сильная боль и выраженная гиперемия склеры с пурпурным, иногда с серо-голубым оттенком, при этом в очаге воспаления сосуда значительно расширены, извиты.

Выделяют следующие формы склеритов: передний (некротизирующий, некротизирующий), задний и гнойный склерит. Некротизирующее поражение склеры бывает диффузным или узелковым. Некротизирующее может сопровождаться или не сопровождаться воспалительным процессом. В ряде случаев течение склерита характеризуется кратковременными самостоятельно прекращающимися эпизодами. В то же время, патологический процесс в склере провоцирует ее некроз с вовлечением подлежащих структур. Для данного заболевания свойственно острое начало, реже наблюдаются вялотекущие варианты. При диффузном склерите в воспалительный процесс вовлекается весь передний отдел наружной соединительнотканной оболочки глазного яблока. Узелковое поражение часто сопровождается снижением остроты зрения [12, 14, 20].

Особенно сильная боль возникает при нодулярном склерите с развитием в склере ревматоидных очагов. Прогрессирующее увеличение очагов по периферии является опасным признаком, так как это может привести к развитию некротизирующих форм и полному разрушению склеры в очаге. Перфорация склеры грозит развитием эндофтальмита и потерей глаза. Некротизирующий склерит, плохо поддающийся медикаментозному лечению, чаще всего требует срочного хирургического вмешательства. Осложнениями склерита являются: дефекты склеры, небольшие обратимые изменения сетчатки, катаракта, глаукома, крайне редко увеит. Склерит чаще всего коррелирует с более тяжелым течением ревматоидного артрита и его системными проявлениями, оказываясь у ряда больных первым признаком серьезного обострения заболевания. Склерит может рассматриваться как определенный прогностический признак: летальность у больных ревматоидным артритом и со склеритом выше, чем у больных без склерита [4, 11, 14].

Необходимо иметь в виду, что у некоторых больных глазная патология может быть вызвана применением антиревматических средств: кортикостероидов – ката-

ракта и глаукома, хинолиновыми – отложения препарата в роговице и ретинопатия, препараты золота – аллергический конъюнктивит и блефарит, отложения в роговице, очень редко отложения в хрусталике, краевой язвенный кератит и ирит.

Язвы роговицы, склериты, кератиты встречаются реже, чем увеиты и синдром сухого глаза, они приводят к ранней инвалидности и значительному снижению качества жизни больных. Язвы роговицы характеризуются особо тяжелым и рецидивирующим течением, приводящим к стойкой потере зрения. Длительное существование язвенного дефекта роговицы может осложниться присоединением гнойной инфекции. В результате быстрой деструкции стромы роговицы в короткие сроки происходит перфорация роговицы, что может привести к гибели глаза [7]. Имунные язвы роговицы чаще локализуются периферически: в 64 % и центрально в 36 % случаев. Такие язвы роговицы могут иметь одностороннюю локализацию, однако у 44–57 % наблюдается двусторонняя локализация процесса. Частота тяжелых осложнений имунных поражений роговицы, включая перфорацию роговицы, является высокой и составляет от 24 до 75 % [7].

При ревматоидном артрите часто наблюдается лимфоидная гиперплазия, злокачественная пролиферация лимфоидных и плазматических клеток, иммунодефицитные состояния – гипогаммаглобулинемия, селективный дефицит IgA, недостаточность компонентов компонента и др. Однако четкой корреляции между состоянием местного иммунитета и общими имунными реакциями не наблюдается, и более того, на фоне компенсированного общего состояния организма нередко видны тяжелые осложнения со стороны органа зрения. Изъязвление роговицы является осложнением ревматоидного артрита, которое чаще возникает при стаже болезни более 5 лет, на фоне тяжелого синдрома сухого глаза и при отсутствии адекватного местного и системного лечения. Изъязвление роговицы может прогрессировать до перфорации роговицы и требует пересадки роговицы. Существует гипотеза о механизме изъязвления роговицы у пациентов с ревматоидным артритом связана с аномальным взаимодействием В и Т-клеток и увеличением производства цитокинов, в частности факторами некроза опухоли и интерлейкина-6, наблюдаемыми при аутоиммунном заболевании. Повышение экспрессии этих цитокинов приводит к дисбалансу между коллагеназами, матриксными металлопротеиназами, и тканевыми ингибиторами, в частности тканевым ингибитором металлопротеиназ-1. Этот дисбаланс приводит к накоплению коллагеназы в роговице, что влечет за собой деструктивный кератолиз [12, 14].

Лечение поражений роговицы при ревматоидном артрите представляет собой сложную задачу. В настоящее время используются местные инстилляционные глюкокортикостероидов, репаративных, цитостатиков, инстилляционные аутоыворотки, обогащенные тромбоцитами, плазмозаменители, выполняют трансплантацию донорской амниотической мембраны, различные виды пересадки роговицы. А также применяют препараты НПВС, пероральные кортикостероиды, системную и местную иммуносупрессивную химиотерапию. Традиционная терапия первой линии

для связанного с ревматоидным артритом язвенного кератита – это назначение системных кортикостероидов, однако они часто не способны остановить прогрессирующее заболевание. Тогда, при неэффективности кортикостероидов, иммуносупрессия оказывается использованием комбинации циклофосфида, метотрексата, азатриоптина и циклоспорина [1, 13].

Однако эффективность лечения пациентов не всегда удовлетворительная, заболевание склонно к торпидному течению и рецидивам, приводит к стойкому снижению зрения и инвалидности пациентов.

Лечение таких пациентов сопряжено со сложностями как медицинского, так и социально-психологического плана.

Лекарственными средствами первой линии для лечения поражений переднего отрезка глаза являются препараты искусственной слезы, состоящие из гидрофильных полимеров, бесконсервантные, на основе гиалуроновой кислоты. В большинстве случаев слезозаместительная монотерапия оказывается неэффективной и показано назначение комбинации препаратов. Для лечения применяют также аутологическую сыворотку, содержащую биологические компоненты, которые имитируют естественную слезу [15].

При тяжелых проявлениях болезни сухого глаза показана окклюзия слезоотводящих путей. Для этих целей используют obturatory слезных путей различных моделей. Для продолжительной obturации слезоотводящих путей, первоначально применяли желатиновые, а также коллагеновые имплантаты и цианакрилатные клеи. Но, они не подтвердили свою эффективность. Позже с этой целью начали успешно использовать жесткие силиконовые пробочки-obturatory, которые вводятся в слезные точки либо каналы с применением специальных проводников. Также разрабатываются новые материалы для obturatory, например, чувствительный к температуре гидрофобный акриловый полимер, который при комнатной температуре твердеет, а при температуре тела становится мягким гелем [1, 18].

Разрабатываются новые хирургические методы окклюзии слезных каналов при тяжелых формах синдрома сухого глаза, когда obturatory невозможно поставить из-за увеличенного или деформированного слезного канала и слезных точек [1, 18]. Среди них эффективной и малотравматичной является операция покрытия слезной точки свободным лоскутом бульбарной конъюнктивы. Хирургических способов препятствия оттоку слезной жидкости из конъюнктивальной полости немало, но они достаточно травматичны.

При рецидивирующих эрозиях, язвах роговицы успешно применяется амниотическая оболочка в качестве лечебного покрытия роговицы. Положительные свойства амниотической оболочки связаны с ее способностью стимулировать рост эпителия поверхности глаза, подавлением васкуляризации, уменьшения воспалительной и иммунной реакцией. Эти качества амниона позволяют добиться лечебного эффекта у больных с чистыми имунными язвами роговицы на фоне системных заболеваний [7].

Для сохранения глаза при значительном повреждении роговицы выполняется пересадка роговицы, кото-

рая в таких случаях сопряжена с высоким риском как интраоперационных, так и послеоперационных осложнений. Пересадка роговицы у пациентов с ревматоидными заболеваниями относится к трансплантации высокого риска.

Таким образом, поражения глаз при ревматических заболеваниях являются актуальной и крайне сложной проблемой. Глазные проявления являются значительной частью внесуставных проявлений при ревматических заболеваниях. Важной задачей является повышение жизни таких пациентов, сохранение зрения. Многообразие существующих подходов к лечению поражений роговицы при ревматоидных заболеваниях и недостаточная эффективность лечения говорит о сложности проблемы и делают актуальным поиск новых способов медикаментозного и хирургического лечения данной патологии в зависимости от стадии заболевания, степени нарушения репаративного потенциала глазной поверхности и изменений показателей местного иммунитета.

Литература

1. Бржеская, И. В. Современные направления в лечении кератоза эпителия глазной поверхности / И. В. Бржеская, В. В. Бржеский, Мухаммед Радхуан // Офтальмологические ведомости. – 2014. – Т. 7, № 3. – С. 45–56.
2. Лукина, Г. В. Новое направление в лечении ревматоидного артрита: анти-В-клеточная терапия / Г. В. Лукина, Я. А. Сигидин // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 47(1). – С. 50–55.
3. Насонов, Е. Л. Новые направления терапии ревматоидного артрита: перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 25. – С. 1778–1782.
4. Павлюченко, А. К. Склерит при воспалительных болезнях суставов / А. К. Павлюченко // Укр. ревм. Журнал. – 2012. – № 13. – С. 113–116.
5. Пономарева, М. Н. Клинический случай ранней диагностики синдрома «сухого глаза» и других офтальмологических проявлений при ревматоидном артрите / М. Н. Пономарева, А. В. Вербина, О. А. Андриевских // Точка зрения. Восток Запад. Реферат. – 2017. – № 3. – С. 121–123.
6. Синяченко, О. В. Ревматоидный артрит и офтальмопатия / О. В. Синяченко [и др.] // Укр. ревм. журнал. – 2012. – № 50(4).

7. Степанов, В. К. Лечебная пересадка роговицы при деструктивной кератопатологии у больных ревматоидным полиартритом / В. К. Степанов, О. В. Исаева, И. В. Муриева // Вестник Оренбургского гос. ун-та. – 2015. – № 12(1897). – С. 231–233.
8. Alan, N. Baer. Sjogren Syndrome and Other Causes of Sicca in Older Adults / N. Baer Alan, B. Walitt // Clin Geriatr Med. – 2018. – Vol. 33. – P. 87–103.
9. Artifoni, M. Ocular inflammatory diseases associated with rheumatoid arthritis / M. Artifoni [et al.] // Rev. Rheumatol. – 2014. – Vol. 10. – P. 108–116.
10. Bettero, R. G. Prevalence of ocular manifestation in 198 patients with rheumatoid arthritis: a retrospective study / R. G. Bettero, R. F. Cebrian, T. L. Skare // Ophthalmology. – 2008. – Vol. 71. – P. 365–369.
11. Biswas, J. Tuberculous scleritis in a patient with rheumatoid arthritis / J. Biswas [et al.] // Ocul. Immunol. Inflamm. – 2012. – Vol. 20, № 1. – P. 49–52.
12. Chan, C. C. Prevalence of inflammatory back pain in a cohort of patients with anterior uveitis / C. C. Chan [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 153, № 6. – P. 1025–1030.
13. Craig, J. P. TFOS DEWS II Definition and Classification Report / J. P. Craig [et al.] // The Ocular Surface. – 2017. – Vol. 15. – P. 276–283.
14. Daguano, C. R. Anterior uveitis in the absence of scleritis in a patient with rheumatoid arthritis: case report / C. R. Daguano, C. R. Bochnia., M. M. Gehlen // Ophthalmology. – 2011. – Vol. 74. – P. 132–133.
15. Pan, Q. Autologous serum eye drops for dry eye / Q. Pan [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2018. – Vol. 2. – P. 1–59.
16. Restrepo, J. P. Successful treatment of severe nodular scleritis with adalimumab / J. P. Restrepo, M. P. Molina // Clin. Rheumatol. – 2010. – Vol. 29. – P. 559–561.
17. Willcox, Mark D. P. TFOS DEWS II Tear Film Report / Mark D. P. Willcox [et al.] // The Ocular Surface, 2017. – Vol. 15, № 3. – P. 366–403.
18. Yokoi, N. A new surgical approach for punctal occlusion using fibrous tissue from under the lacrimal caruncle / A. Komuro, C. Sotozono, S. Kinoshita // Clinical Ophthalmology. – 2018. – P. 463–472.
19. Zlatanović, G. Ocular manifestation of rheumatoid arthritis-different forms and frequency / G. Zlatanović [et al.] // Med. Sci. – 2010. – Vol. 10. – P. 323–327.
20. Zurutuza, A. Bilateral posterior scleritis / A. Zurutuza [et al.] // An. Sist. Sanit. Navar. – 2011. – Vol. 34. – P. 313–315.