

# Изолированный глазной саркоидоз

Т.Н. Сафонова, <https://orcid.org/0000-0002-4601-0904>, safotat@mail.ru

Г.В. Зайцева<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8575-3076>, privezentseva.galya@mail.ru

Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11А, Б

## Резюме

Представлено редкое клиническое наблюдение пациентки с изолированным саркоидозом глаз. Саркоидоз – полиэтиологическое заболевание, морфологической особенностью которого является образование эпителиоидно-клеточных гранулем в различных органах и тканях, что сопровождается нарушением их структуры и функции. В патогенез саркоидоза вовлечены как врожденная, так и адаптивная иммунные системы, с поражением лимфоузлов, легких, кожи, органа зрения и т. д. Факторы риска развития саркоидоза окончательно не установлены. Решающую роль в развитии заболевания играют воздействия факторов окружающей среды и генетическая предрасположенность. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует полиморфность клинической картины изолированного глазного саркоидоза. Помимо стандартных офтальмологических методов обследования также был использован генетический метод обратной транскрипции и количественной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР, англ. qRT-PCR) для определения профиля экспрессии сигнатурных микроРНК как потенциальных диагностических маркеров саркоидоза органа зрения. Повышение уровня экспрессии hsa-miR-455-3p, hsa-miR-4663, hsa-miR-6806-3p, hsa-miR-450b-5p, hsa-miR-6716-3p, hsa-miR-5000-5p, hsa-miR150-5p может рассматриваться в качестве потенциального диагностического биомаркера саркоидного поражения структур глаза. При саркоидозе возможно вовлечение слезной железы. В представленном клиническом наблюдении на это указывали результаты функционального обследования, сонографические признаки: выявленные множественные линейные трубчатые гиперэхогенные структуры и снижение скорости кровотока в глазной и слезной артериях, а также увеличение экспрессионной активности hsa-miR150-5p ( $p < 0,05$ ). С целью профилактики возможного поражения глазной поверхности из-за развития дисфункции слезной железы целесообразно назначение местной слезозамещающей терапии препаратами гиалуроновой кислоты. К числу таких эффективных препаратов можно отнести слезозаменители линейки Оптинол®: Оптинол® Экспресс увлажнение и Оптинол® Глубокое увлажнение.

**Ключевые слова:** саркоидная гранулема, слезная железа, биомаркер, микроРНК, ОТ-ПЦР, препараты искусственной слезы, Оптинол

**Для цитирования:** Сафонова ТН, Зайцева ГВ. Изолированный глазной саркоидоз. *Медицинский совет.* 2024;18(5):248–253. <https://doi.org/10.21518/ms2023-496>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Isolated ocular sarcoidosis

Tatiana N. Safonova, <https://orcid.org/0000-0002-4601-0904>, safotat@mail.ru

Galina V. Zaitseva, <https://orcid.org/0000-0001-8575-3076>, privezentseva.galya@mail.ru

Krasnov Research Institute of Eye Diseases; 11 A,B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

## Abstract

A rare clinical case of a patient with isolated sarcoidosis of the eyes is presented. Sarcoidosis is a polyetiological disease, the morphological feature of which is the formation of epithelioid cell granulomas in various organs and tissues, which is accompanied by a violation of their structure and function. Both congenital and adaptive immune systems are involved in the pathogenesis of sarcoidosis, with damage to lymph nodes, lungs, skin, organ of vision, etc. Risk factors for the development of sarcoidosis have not been definitively established. Environmental factors and genetic predisposition play a crucial role in the development of the disease. The above clinical observation demonstrates the polymorphism of the clinical picture of isolated ocular sarcoidosis. In addition to standard ophthalmic examination methods, the genetic method of reverse transcription and quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR, English qRT-PCR) was also used to determine the expression profile of signature microRNAs as potential diagnostic markers of sarcoidosis of the organ of vision. An increase in the expression level of hsa-miR-455-3p, hsa-miR-4663, hsa-miR-6806-3p, hsa-miR-450b-5p, hsa-miR-6716-3p, hsa-miR-5000-5p, hsa-miR150-5p can be considered as potential diagnostic biomarkers of sarcoid lesion of eye structures. With sarcoidosis, the involvement of the lacrimal gland is possible. In the presented clinical observation, this was indicated by the results of a functional examination, sonographic signs: revealed multiple linear tubular hyper-echoic structures and a decrease in blood flow velocity in the ocular and lacrimal arteries, as well as an increase in the expression activity of hsa-miR150-5p ( $p < 0.05$ ). In order to prevent possible damage to the ocular surface due to the development of lacrimal gland dysfunction, it is advisable to prescribe local tear replacement therapy with hyaluronic acid preparations. Such effective drugs include tear substitutes of the Optinol® line: "Optinol® Express Moisture" and "Optinol® Deep Moisture".

**Keywords:** sarcoid granuloma, lacrimal gland, biomarker, microRNA, qRT-PCR, artificial tear preparations, Optinol

**For citation:** Safonova TN, Zaitseva GV. Isolated ocular sarcoidosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(5):248–253. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-496>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Саркоидоз, или болезнь Бенье – Бека – Шаумана, – хроническое идиопатическое мультисистемное заболевание неизвестной этиологии с поражением ретикулоэндотелиальной системы и образованием эпителиоидноклеточных гранул без казеозных изменений и перифокального воспаления. Характеризуется активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов [1]. Клинические проявления заболевания разнообразны фенотипическими признаками и могут быть как генерализованными, так и сфокусированными в одном органе. При генерализованном поражении возможны общие симптомы, проявляющиеся лихорадкой, быстрой утомляемостью, снижением массы тела. Как правило, в патологический процесс вовлекаются лимфоузлы, легкие, кожа, орган зрения. Дифференциальную диагностику проводят с туберкулезным процессом [2].

По данным литературы, поражения различных структур глаза и/или его придаточного аппарата, проявляющиеся воспалительной реакцией, варьируют в широком диапазоне – от 15 до 80% [3, 4]. Так, частота поражения конъюнктивы при саркоидозе составляет 6–40%, слезной железы – 15–31% [5]. Более высокий процент поражения слезной железы (СЖ) (63%) отмечен в случаях саркоидоза орбиты и придаточного аппарата глаза, а по данным отечественных исследователей, поражение СЖ при системном поражении достигает 100% [6, 7]. При этом у пациентов с системным саркоидозом, сочетающимся с поражением СЖ, зафиксирован более высокий риск развития внелегочных поражений [8, 9]. Исходя из этого, поражение СЖ возможно рассматривать в качестве предиктора развития системного саркоидоза. Диагностика саркоидоза является сложной задачей и требует интеграции клинических, рентгенологических и морфологических данных. Обязательным условием верификации диагноза «саркоидоз» является биопсия тканей. Для подтверждения саркоидного дакриоаденита необходима биопсия СЖ. Вопрос о проведении биопсии рассматривается как необходимый в двух случаях: железа хорошо пальпируется в виде плотного образования и при осуществлении скинтиграфии, имеется поглощение тканью железы Ga 67 [10]. Образование гранулемы при саркоидозе – это ответ на воспалительный процесс, в котором принимают участие макрофагальная система и клетки воспаления. Вследствие антигенстимуляции активируются Т-клетки, макрофаги, эпителиоидные и гигантские клетки, что приводит к формированию гранулемы. Существуют трудности и в определении стадии формирования гранулемы, поскольку в первой фазе, продолжающейся 4–6 нед., гранулема еще не сформирована и морфологический диагноз затруднен. Кроме того, на конечной стадии развития гранулемы характерные морфологические изменения, с одной стороны, могут подвергаться спонтанной регрессии, а с другой – замещаться фиброзным рубцом. Отсутствие морфологического подтверждения патологического процесса ведет к отсроченному назначению

терапии и повышает риск развития лимфом [11]. В этом аспекте представляют интерес генетические и эпигенетические исследования, которые позволяют подтвердить диагноз аутоиммунного заболевания даже в случае отрицательных результатов морфологического исследования [12, 13].

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Е., 81 год, обратилась в НИИ глазных болезней имени М.М. Краснова в октябре 2022 г. с жалобами на покраснение век, конъюнктивы, дискомфорт, слизистое отделяемое из левого глаза. Считает себя больной в течение года, когда возник дискомфорт в глазах. В анамнезе у пациентки артериальная гипертония 2-й степени, II стадии, риск 3, хронический гастрит ремиссия, полиноз. Пациентка длительное время находилась под наблюдением офтальмолога по месту жительства с диагнозом «хронический блефарит, рецидивирующие халазионы». В лечении была использована местная терапия антибактериальными, глюкокортикостероидными, антигистаминными, сосудосуживающими, противовирусными, слезозаместительными препаратами. Была назначена системная антибактериальная терапия. Неоднократно проводили инъекции глюкокортикостероидов в область халазиона на нижнем веке левого глаза. Терапия не имела выраженного эффекта.

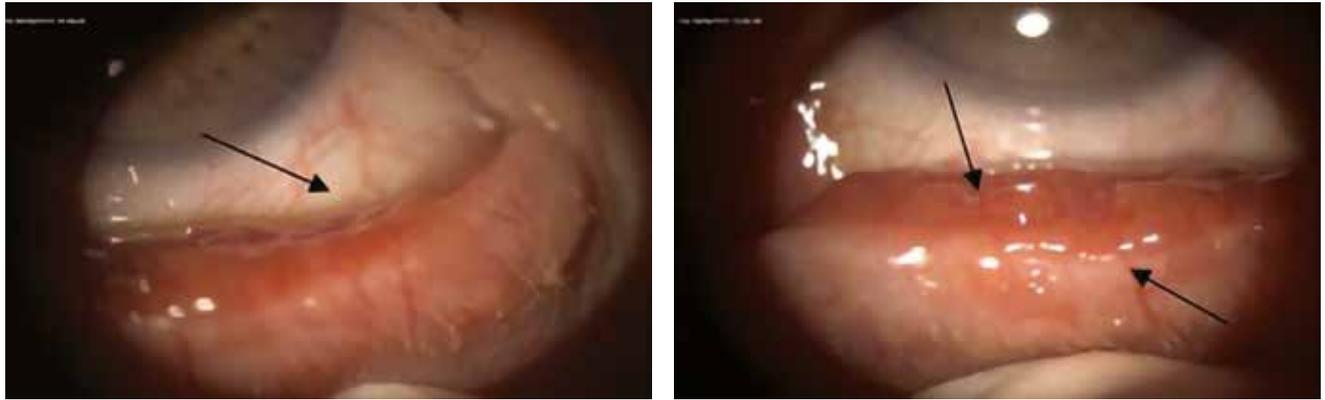
Пациентка обратилась за консультацией для решения вопроса о дальнейшем лечении. При биомикроскопии: OD – без особенностей, OS – умеренная инъекция бульбарной конъюнктивы, выраженный отек нижнего конъюнктивального свода с гигантскими папилломатозными образованиями, в виде золотистых по цвету узелков, подобных халазиону, изъязвление края нижнего века (рис. 1).

Пальпебральная доля СЖ была увеличена в размерах, умеренной плотности при пальпации, отечна, имела бугристую поверхность, дилатированные сосуды.

При функциональном обследовании выявлена существенная разница общего объема слезопродукции по данным теста Ширмера I: правый глаз 25 мм, левый глаз 1 мм, при этом рефлекторный компонент обоих глаз был равен нулю, проба Норна оба глаза менее 5 с, эпителий роговицы интактен.

При ультразвуковом исследовании орбит и придаточного аппарата глаза установлено, что структура СЖ справа была гетерогенна, а слева – гетерогенна с гиперэхогенными изменениями, границы органа четкие, капсулу не визуализировали. Продольный и поперечный размеры СЖ находились в пределах нормальных значений. Значение поперечного размера продольного ультразвукового (УЗ) среза прямых глазодвигательных мышц не превышало справа границу нормальных значений. Слева отмечено уменьшение значения поперечного размера продольного УЗ-среда латеральной прямой мышцы. Выявлено расширение продольного УЗ-среда ретробульбарного участка зрительного нерва слева. Структура УЗ-среда жировой клетчатки правого глаза имела гетерогенную

- **Рисунок 1.** Биомикроскопическая картина век и конъюнктивы
- **Figure 1.** Biomicroscopic view of the eyelids and conjunctiva



Примечание. Стрелками обозначены папилломатозные образования конъюнктивы нижнего века, деформация края нижнего века, новообразованные сосуды.

зернистую структуру. На левом глазу в ретробульбарном пространстве по ходу глазной артерии выявлено наличие множественных линейных трубчатых гиперэхогенных структур, что свидетельствовало о вовлечении в патологический процесс сосудистых структур по типу ангиита. Единичные аналогичные структуры отмечены и в левой СЖ (рис. 2).

При дуплексном сканировании сосудов глазного яблока и орбиты зафиксировано снижение скорости кровотока в левом глазу по сравнению с правым в центральной артерии сетчатки – 8,24 и 8,81 см/с, глазной артерии – 26,7 и 25,93 см/с, в задних коротких цилиарных артериях – 8,76 и 7,69 см/с соответственно. Гемодинамические параметры слезной артерии левого глаза снижены.

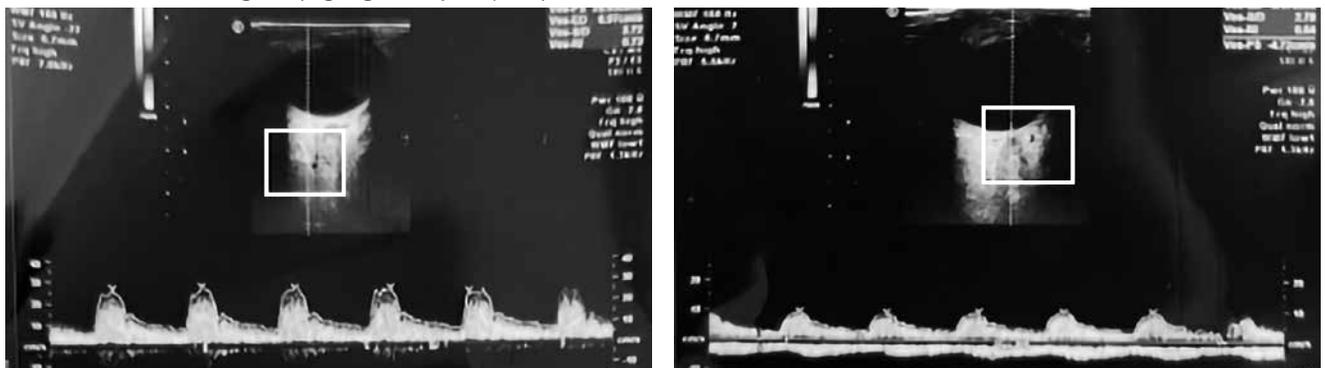
С целью исключения онкологического (в первую очередь аденокарциномы мейбомиевых желез) и/или возможного гранулематозного процесса была проведена биопсия конъюнктивы. В макропрепарате выявлены признаки хронического воспаления с образованием эпителиоидно-клеточных гранул без признаков некроза и гигантскими клетками Пирогова – Лангханса (патномоничны для гранулематозных заболеваний), что подтверждало наличие саркоидного процесса в конъюнктиве (рис. 3).

При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки: выявлены признаки пневмофиброза

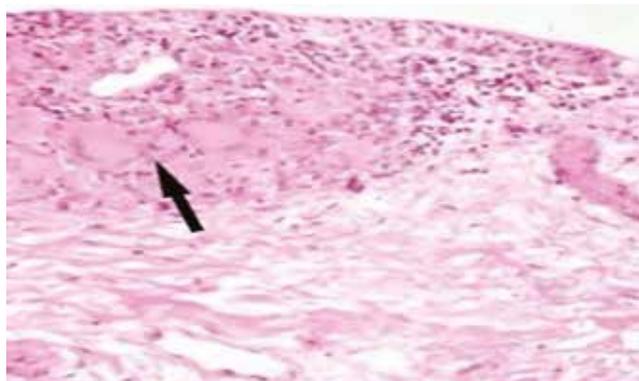
в легких. Очаговых, инфильтративных изменений, признаков лимфаденопатии не выявлено. КТ-признаков саркоидоза органов грудной клетки не обнаружено. Консультация фтизиатра: на основании отрицательного диаскинтеста и анализа мокроты на туберкулез, взятой трижды, данных, свидетельствующих об активном туберкулезе, не получено. После консультации больной ревматологом для подтверждения саркоидоза назначено дополнительное обследование: определение уровня кальция в суточной моче, ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в крови, иммунологическое исследование. В результате обследования выявлены гиперкальциурия – 10,2 ммоль/сут (норма не более 6,2 ммоль/сут), повышение уровня АПФ в сыворотке крови – 117 ACE unit (норма от 18 до 67 ACE unit). Антинуклеарный фактор на Нер-2 клетках IgG 1/320. Ядерный гранулярный тип свечения. Уровень иммуноглобулинов А, Е, G, М находился в пределах нормальных значений. Результаты общего анализа крови: эозинофилия, базофилия, лимфопения, ускоренное СОЭ. На основании проведенного обследования был исключен системный саркоидный процесс, пациентка направлена к офтальмологу для дальнейшей диагностики и динамического наблюдения.

Учитывая полученные данные клинического, функционального, инструментального, гистологического обследования, было выдвинуто предположение

- **Рисунок 2.** Эхограммы плоскостного стандартного УЗ-среза и части орбитальных тканей, демонстрирующие вовлечение сосудистых структур по типу ангиита (выделено квадратом)
- **Figure 2.** Echograms of the planar standard US-section and part of the orbital tissues, showing the involvement of vascular structures similar to angiitis (highlighted by a square)



- **Рисунок 3.** Морфологическая картина конъюнктивы
- **Figure 3.** Morphological view of the conjunctiva



Примечание. Стрелкой отмечена гигантская многоядерная клетка Пирогова – Лангханса, окруженная эпителиоидными клетками. Окраска – гематоксилин-эозин, ув.  $\times 100$ .

о вовлечении СЖ в патологический процесс и развитии поражения глазной поверхности. Для подтверждения саркоидного процесса был установлен профиль экспрессии сигнатурных микроРНК (microRNA, miRNA, miR) с помощью метода обратной транскрипции и количественной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР, англ. qRT-PCR). По данным литературы были отобраны ассоциации микроРНК: hsa-miR-455-3p, hsa-miR-4663, hsa-miR-6806-3p, hsa-miR-450b-5p, hsa-miR-6716-3p, hsa-miR-5000-5p, ответственные за развитие изолированного саркоидоза глаз с вовлечением конъюнктивы, СЖ и увеального тракта [14–17], которые могут являться потенциальными маркерами саркоидного процесса. У данной пациентки установлена активация экспрессии микроРНК (повышение): hsa-miR-455-3p, hsa-miR-4663, hsa-miR-6806-3p, hsa-miR-450b-5p, hsa-miR-6716-3p ( $p < 0,05$ ), подтверждающие диагноз саркоидоза глаз и придаточного аппарата. Как упоминалось ранее, при саркоидозе возможно вовлечение СЖ с последующим развитием синдрома сухого глаза (ССГ) [5, 18–20]. В представленном клиническом наблюдении на это указывали результаты функционального обследования, сонографические признаки: выявленные множественные линейные трубчатые гиперэхогенные структуры и снижение скорости кровотока в глазной и слезной артериях, а также увеличение экспрессионной активности hsa-miR150-5p ( $p < 0,05$ ).

В данном случае анализ microRNA позволил избежать проведения биопсии СЖ и доказать вовлечение органа в патологический процесс.

С целью профилактики поражения глазной поверхности из-за развития дисфункции СЖ пациентке была назначена местная слезозаместительная терапия препаратами гиалуроновой кислоты, лечение и наблюдение профильного специалиста. Учитывая наличие в анамнезе у пациентки поллиноза, были рекомендованы бесконсервантные препараты. Использование слезозаместителей, содержащих гиалуроновую кислоту, способствует снижению выраженности клинических симптомов, таких как сухость, жжение, раздражение [21]. Выбор этого полимера обусловлен высокими гигроскопическими, мукомиметическими, метаболическими и противовоспалительными

свойствами гиалуроновой кислоты, доказанными в многочисленных исследованиях [22–24]. При этом особого внимания заслуживают вязкоэластические свойства (тиксотропность) гиалуроновой кислоты: на открытом глазу и при отсутствии так называемых сдвиговых сил высокомолекулярная гиалуроновая кислота имеет высокую вязкость, обеспечивая хорошую смачиваемость глазной поверхности, стабилизируя слезную пленку. Вместе с тем, при возрастании скорости сдвига, благодаря тиксотропности, вязкость гиалуроновой кислоты резко снижается. Это происходит на фоне мигательных движений, когда скорость сдвига составляет около 20000/с. При этом пациенты не наблюдают затуманивания зрения, характерного для перемещения по роговице вязких растворов [25–30]. В числе таких бесконсервантных препаратов, появившихся в распоряжении офтальмологов в последние годы и хорошо себя зарекомендовавших, следует отметить слезозаместители линейки Оптинол® (производство «Ядран Галенски Лабораторий», Хорватия): Оптинол® Экспресс увлажнение и Оптинол® Глубокое увлажнение, содержащие натриевую соль гиалуроновой кислоты в 0,21 и 0,4% концентрации соответственно. Получены убедительные данные об эффективности этих препаратов при лечении ССГ не только у взрослых, но и детей, что было подтверждено при динамическом наблюдении пациентки [22, 31]. Уже через 1 мес. было достигнуто снижение амплитуды субъективных ощущений, улучшение функциональных показателей: возрастание показателей пробы Норна до 8 с, что свидетельствовало о стабилизации прекорнеальной слезной пленки и незначительном (до 3 мм) увеличении слезопродукции по данным теста Ширмера I.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные особенности клинического течения изолированного саркоидоза органа зрения свидетельствуют о потенциальной полиморфности клинической картины с возможностью поражения различных структур глаза и придаточного аппарата. Офтальмологические проявления при саркоидозе могут быть первым и единственным признаком патологического процесса. Предположить и подтвердить диагноз саркоидоза органа зрения в данном случае позволили данные анамнеза (длительная медикаментозная терапия с отсутствием адекватного ответа на лечение), биомикроскопии (нетипичные гигантские папилломатозные образования конъюнктивы), УЗ-исследование (наличие множественных линейных трубчатых гиперэхогенных структур, свидетельствующих о вовлечении в патологический процесс сосудов III порядка по типу ангиита), результаты биопсии конъюнктивы (эпителиоидно-клеточные гранулемы без признаков некроза с наличием гигантских клеток Пирогова – Лангханса).

Особенность данного клинического наблюдения заключается в изолированной форме саркоидоза, подтвердить который позволил анализ уровня экспрессии microRNA: hsa-miR-455-3p, hsa-miR-4663,

hsa-miR-6806-3p, hsa-miR-450b-5p, hsa-miR-6716-3p. Повышенный уровень экспрессии hsa-miR150-5p позволил подтвердить возможность развития дакриoadенита еще до начала клинических проявлений и исключить проведение биопсии СЖ. Полученные данные диктуют необходимость проведения дальнейших исследований в области эпигенетики, которые позволят использовать microRNA в качестве неинвазивных диагностических маркеров. Учитывая клинико-функциональные результаты обследования при подборе наиболее адекватной топической терапии, руководствовались данными анамнеза и особенностями

симптоматических проявлений у конкретного пациента. Отсутствие консерванта, хорошая переносимость и высокая эффективность применения обосновывают целесообразность применения слезозаменителей линейки Оптинол®. Использование слезозаменителей на основе гиалуроновой кислоты целесообразно для купирования субъективных симптомов и снижения риска прогрессирования поражения глазной поверхности.



Поступила / Received 13.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 20.12.2023

Принята в печать / Accepted 28.12.2023

## Список литературы / References

- Madiq B, Taouti H, Ghazza A, Belghmaid S, Hajji I, Moutaouakil A. Conjunctival lesions. *Rev Med Interne*. 2021;42(2):140–141. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.08.020>.
- Zina S, Khairallah M, Ben Amor H, Ksiai I, Hadhri R, Attia S et al. Conjunctival granulomas leading to the diagnosis of systemic sarcoidosis. *J Fr Ophthalmol*. 2022;45(2):e67–e69. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2021.06.008>.
- Nagata K, Maruyama K, Sugita S, Fukuchi U, Terada Y, Ishizuka A et al. Age differences in sarcoidosis patients with posterior ocular lesions. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014;22(4):257–262. <https://doi.org/10.3109/09273948.2013.855796>.
- Herbort CP, Rao NA, Mochizuki M. International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis: results of the first International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS). *Ocul Immunol Inflamm*. 2009;17(3):160–169. <https://doi.org/10.1080/09273940902818861>.
- Sève P, Jamilloux Y, Tilikete C, Gerfaud-Valentin M, Kodjikian L, El Jammal T. Ocular Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41(5):673–688. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710536>.
- Эксаренко ОВ, Харлап СИ, Сафонова ТН, Вашкулатова ЭА. Изменение слезной железы при саркоидозе по результатам пространственного ультразвукового цифрового исследования. *Вестник офтальмологии*. 2013;129(1):10–15. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-oftalmologii/2013/1/030042-465X201312>.
- Eksarenko OV, Kharlap SI, Safonova TN, Vashkulatova EA. Lacrimal gland changes in sarcoidosis according to the results of spatial digital ultrasonography. *Vestnik Oftalmologii*. 2013;129(1):10–15. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-oftalmologii/2013/1/030042-465X201312>.
- Бровкина АФ. *Болезни орбиты*. М.: Медицина; 1993. 238 с. Режим доступа: [https://rusneb.ru/catalog/010003\\_000061\\_b4de67f500a296c62649b2d4d6ecaf9f/](https://rusneb.ru/catalog/010003_000061_b4de67f500a296c62649b2d4d6ecaf9f/).
- Singh S, Selva D. Non-infectious Dacryoadenitis. *Surv Ophthalmol*. 2022;67(2):353–368. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2021.05.011>.
- Philip AM, Fernandez-Santos CC, Ramezani K, Dolinko AH, Manhapra A, Look-Why S et al. Ocular Mucus Membrane Pemphigoid: A Primary Versus Secondary Entity. *Cornea*. 2023;42(3):280–283. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000003056>.
- Седышев СХ, Васильев ВИ. Саркоидоз в практике ревматолога. *ПМЖ*. 2009;(3):156. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sarkoidoz\\_v\\_praktike\\_revmatologa/](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sarkoidoz_v_praktike_revmatologa/).
- Sedyshv SH, Vasiliev V. Sarcoidosis in the practice of a rheumatologist. *RMJ*. 2009;(3):156. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sarkoidoz\\_v\\_praktike\\_revmatologa/](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sarkoidoz_v_praktike_revmatologa/).
- Dal Lago L, Sarrand J, Woff E, Awada A, Vouche M. Sarcoidosis Versus Lymphoma? *Eur J Case Rep Intern Med*. 2021;8(3):002250. [https://doi.org/10.12890/2021\\_002250](https://doi.org/10.12890/2021_002250).
- Сафонова ТН, Зайцева ГВ, Логинов ВИ, Бурденный АМ, Лукина СС. Взаимосвязь полиморфизма гена TRIM21 с тяжестью сухого кератоконъюнктивита при ревматоидном артрите и болезни Шегрена. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(5):192–198. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-oftalmologii/2019/20010/10042465X2019052192>.
- Safonova TN, Zaitseva GV, Loginov VI, Burdenny AM, Lukina SS. Association of polymorphisms of the TRIM21 gene with the severity of dry keratoconjunctivitis in rheumatoid arthritis and Sjogren's disease. *Vestnik Oftalmologii*. 2019;135(5):192–198. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-oftalmologii/2019/20010/10042465X2019052192>.
- Сафонова ТН, Сурнина ЗВ, Зайцева ГВ, Бурденный АМ, Логинов ВИ. Изучение роли полиморфных маркеров rs1478604, rs2292305, rs2228262 гена THBS1 в развитии сухого кератоконъюнктивита при синдроме Шегрена. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020;169(5):640–643. Режим доступа: <https://iramn.ru/journals/bbm/2020/5/5045/>.
- Safonova TN, Surnina ZV, Zaitseva GV, Burdenny AM, Loginov VI. Studying the role of polymorphic markers rs1478604, rs2292305, rs2228262 in THBS1 gene in damaging corneal nerve fibers in autoimmune dry eye syndrome. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020;169(5):640–643. (In Russ.) Available at: <https://iramn.ru/journals/bbm/2020/5/5045/>.
- Arger NK, O'Connor B, Koth LL. Molecular profiling in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26(5):562–567. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000716>.
- Mochizuki M, Smith JR, Takase H, Kaburaki T, Acharya NR, Rao NA. Revised criteria of International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) for the diagnosis of ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(10):1418–1422. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313356>.
- Ascoli C, Huang Y, Schott C, Turturice BA, Metwally A, Perkins DL, Finn PW. A Circulating MicroRNA Signature Serves as a Diagnostic and Prognostic Indicator in Sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018;58(1):40–54. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0207OC>.
- Saito S, Keino H, Takasaki I, Abe S, Kohno H, Ichihara K et al. Comparative Analysis of Serum microRNA in Diagnosed Ocular Sarcoidosis versus Idiopathic Uveitis with Ocular Manifestations of Sarcoidosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):10749. <https://doi.org/10.3390/ijms231810749>.
- Asakage M, Usui Y, Nezu N, Shimizu H, Tsubota K, Yamakawa N et al. Comprehensive miRNA Analysis Using Serum from Patients with Noninfectious Uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61(11):4. <https://doi.org/10.1167/iovs.61.11.4>.
- Liu B, Zhao L, Wei Y, Chen S, Bian L, Guo D et al. MicroRNA expression profile of Lacrimal Glands in rabbit autoimmune dacryoadenitis model. *Int J Med Sci*. 2020;17(17):2879–2887. <https://doi.org/10.7150/ijms.50248>.
- Сафонова ТН, Харлап СИ, Эксаренко ОВ. Ультразвуковые предикторы формирования синдрома сухого глаза при саркоидозе. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2019;100(4):186–191. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-4-186-191>.
- Safonova TN, Kharlap SI, Eksarenko OV. Ultrasonic Predictors of Dry Eye Syndrome in Sarcoidosis. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2019;100(4):186–191. (In Russ.) <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-4-186-191>.
- Dogru M, Tsubota K. Pharmacotherapy of dry eye. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(3):325–334. <https://doi.org/10.1517/14656566.2010.518612>.
- Бржецкий ВВ, Голубев СЮ, Бржецкая ИВ, Попов ВЮ. Новые возможности слезозамещающей терапии у больных с синдромом сухого глаза различного генеза. *Офтальмология*. 2019;16(2):244–251. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-2-244-251>.
- Brzheskiy VV, Golubev SYu, Brzheskaja IV, Popov VYu. New Possibilities of Tear Replacement Therapy in Patients with Dry Eye Syndrome of Various Origins. *Oftalmologiya*. 2019;16(2):244–251. (In Russ.) <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-2-244-251>.
- Бржецкий ВВ, Егорова ГБ, Егоров ЕА. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 464 с. Режим доступа: <https://www.geotar.ru/lots/NF000344.html>.
- Bischoff G. *Drug Report*. 2010;4(2):1–12. Available at: [https://elojoseco.com/wp-content/uploads/2015/01/Thieme-Drug-Report-2010\\_A4\\_en\\_LR.pdf](https://elojoseco.com/wp-content/uploads/2015/01/Thieme-Drug-Report-2010_A4_en_LR.pdf).
- Lievens C, Berdy G, Douglass D, Montaquila S, Lin H, Simmons P et al. Evaluation of an enhanced viscosity artificial tear for moderate to severe dry eye disease: A multicenter, double-masked, randomized 30-day study. *Cont Lens Anterior Eye*. 2019;42(4):443–449. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2018.12.003>.
- Chiambaretta F, Doan S, Labetoulle M, Rocher N, El Fekih L, Messaoud R et al. A randomized, controlled study of the efficacy and safety of a new eyedrop formulation for moderate to severe dry eye syndrome. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27(1):1–9. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000836>.
- Gomes JAP, Santo RM. The impact of dry eye disease treatment on patient satisfaction and quality of life: A review. *Ocul Surf*. 2019;17(1):9–19. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2018.11.003>.

28. Essaa L, Laughtonb D, Wolffsohn JS. Can the optimum artificial tear treatment for dry eye disease be predicted from presenting signs and symptoms? *Cont Lens Anterior Eye*. 2018;41(1):60–68. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2017.07.007>.
29. Бржеский ВВ. Алгоритм выбора слезозаместительной терапии у пациентов в амбулаторной практике. *Клиническая офтальмология*. 2018;(1):13–19. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2018-18-1-13-19>.
- Brzheskiy VV. Algorithm of selecting the tear replacement therapy in ambulatory practice. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2018;(1):13–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2018-18-1-13-19>.
30. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea*. 2003;22(7):640–650. <https://doi.org/10.1097/00003226-200310000-00008>.
31. Бржеский ВВ, Горбачевская ИН, Голубев СЮ. Новые препараты гиалуроновой кислоты в лечении детей с синдромом сухого глаза. *Офтальмология*. 2021;18(1):129–135. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-1-129-135>.
- Brzheskiy VV, Gorbachevskaya IN, Golubev SY. New Hyaluronic Acid Preparations in the Treatment of Children with Dry Eye Syndrome. *Oftalmologiya*. 2021;18(1):129–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-1-129-135>.

---

**Вклад авторов:**

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

**Contribution of authors:**

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

---

**Информация об авторах:**

**Сафонова Татьяна Николаевна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения патологии слезного аппарата, Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11А, Б; [safotat@mail.ru](mailto:safotat@mail.ru)

**Зайцева Галина Валерьевна**, к.м.н., научный сотрудник отделения патологии слезного аппарата, Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11А, Б; [privezentseva.galya@mail.ru](mailto:privezentseva.galya@mail.ru)

**Information about the authors**

**Tatiana N. Safonova**, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher at the Department of Pathology of the Lacrimal Apparatus, Krasnov Research Institute of Eye Diseases; 11 A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; [safotat@mail.ru](mailto:safotat@mail.ru)

**Galina V. Zaytseva**, Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Department of Pathology of the Lacrimal Apparatus, Krasnov Research Institute of Eye Diseases; 11 A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; [privezentseva.galya@mail.ru](mailto:privezentseva.galya@mail.ru)