

Офтальмогипотензивная терапия и глазная поверхность больных глаукомой. Часть 1. Влияние лекарственного вещества гипотензивных препаратов на глазную поверхность

А.В. Антонова¹, В.П. Николаенко^{1,2}, В.В. Бржеский³

¹СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2», Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

³ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Обзор содержит анализ современных данных о влиянии действующих веществ гипотензивных глазных капель и находящихся в них консервантов на глазную поверхность. Частота возникновения и выраженность заболеваний поверхности глаза напрямую зависят от интенсивности и длительности местной гипотензивной терапии, а также от исходного состояния глазной поверхности. Кроме того, каждый класс гипотензивных средств отличается своими особенностями воздействия на глазную поверхность. В результате длительного фармакологического воздействия развивается нестабильность слезной пленки, гиперосмолярность слезы. Дозо- и экспозиционно-зависимое уменьшение числа бокаловидных клеток, кератоэпителиальная токсичность, нарушение структуры и функции мейбомиевых желез, увеличение популяции и активности фибробластов, выброс конъюнктивальными клетками провоспалительных цитокинов объясняют появление или усиление симптомов и клинических признаков синдрома «сухого глаза». Об этом можно судить по отрицательной динамике показателей индекса патологии глазной поверхности (OSDI), пробы Норна, теста Ширмера. Следствием этого является низкая приверженность лечению и неудовлетворительные результаты так называемой «конъюнктивальной» хирургии глаукомы. Результаты анализа накопленных данных целесообразно использовать при разработке алгоритма периоперационного ведения пациентов с глаукомой, что, несомненно, повысит шансы на долгосрочный эффект хирургического лечения.

Ключевые слова: глаукома, гипотензивная терапия, глазная поверхность, синдром «сухого глаза», индекс патологии глазной поверхности, воспаление, консерванты, бензалкония хлорид, бесконсервантные препараты.

Для цитирования: Антонова А.В., Николаенко В.П., Бржеский В.В. Офтальмогипотензивная терапия и глазная поверхность больных глаукомой. Часть 1. Влияние лекарственного вещества гипотензивных препаратов на глазную поверхность. Клиническая офтальмология. 2020;20(2):79–84. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-79-84.

IOP-lowering therapy and ocular surface in glaucoma. Part 1. The effects of drug substances of glaucoma medications on the ocular surface

A.V. Antonova¹, V.P. Nikolaenko^{1,2}, V.V. Brzheskiy³

¹City Multidisciplinary Hospital No. 2, St. Petersburg, Russian Federation

²St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

³St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

This article reviews recent data on the effect of active ingredients and preservatives of IOP-lowering medications on the ocular surface. The rate and severity of ocular surface disease depend on the intensity and duration of glaucoma treatment as well as baseline ocular surface status. In addition, each class of IOP-lowering medications is characterized by specific effects on ocular surface. Long-term pharmacotherapy results in tear film instability and tear hyperosmolarity. Dose- and exposition-dependent loss of goblet cells, corneal epithelial toxicity, meibomian gland dysfunction, increased activity and expansion of fibroblasts, and pro-inflammatory cytokine release from goblet cells account for the development and progression of symptoms and signs of dry eye as demonstrated by progressive deterioration in Ocular Surface Disease Index (OSDI), Norn's test, and Schirmer's test. The result is poor adherence to medical treatment and poor outcomes of conjunctival glaucoma surgery.

Our findings can be applied to develop perioperative management strategy of patients with glaucoma to maximize the chances of long-term surgical success.

Keywords: glaucoma, IOP-lowering treatment, ocular surface, dry eye disease, Ocular Surface Disease Index, inflammation, preservatives, benzalkonium chloride, preservative-free medication.

For citation: Antonova A.V., Nikolaenko V.P., Brzheskiy V.V. IOP-lowering therapy and ocular surface in glaucoma. Part 1. The effects of drug substances of glaucoma medications on the ocular surface. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(2):79–84. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-79-84.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, глаукома является одной из основных причин необратимой слепоты во всем мире [1]. Распространенность заболевания среди 40–80-летних составляет 3,54% (в абсолютных цифрах — около 70 млн пациентов) [2]. В ближайшее время их число достигнет 80 млн а в 2040 г. — 111,8 млн человек [3].

Безусловно, глаукома является хроническим, медленно и неуклонно прогрессирующим заболеванием, требующим практически пожизненного лечения. Первым и в идеале единственным его этапом является офтальмогипотензивная терапия с использованием нескольких классов лекарственных веществ [4–7]. Как правило, такое лечение пациенты получают на протяжении многих лет, в т. ч. нередко и после хирургических вмешательств.

При этом, как показывает практика, зачастую у больных с глаукомой отмечают патологические изменения тканей глазной поверхности ксеротического и воспалительно-дегенеративного характера. Так, по данным разных авторов, частота развития роговично-конъюнктивального кероза у взрослых больных с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) колеблется в достаточно широком диапазоне — от 11 до 100% [8].

При этом остаются открытыми ряд вопросов:

- являются ли ксеротические и токсико-аллергические изменения глазной поверхности свойственными глаукомному процессу или они связаны лишь с воздействием гипотензивных глазных капель;
- служит ли глаукомный процесс и/или местная гипотензивная терапия пусковым механизмом возникновения рассматриваемой патологии или они лишь усугубляют уже развившийся ранее синдром «сухого глаза» (ССГ);
- с чем связано патогенное воздействие на глазную поверхность местного гипотензивного препарата: с его лекарственным веществом, с консервантом, буфером, рН и т. п.;
- каковы особенности воздействия местного лекарственного препарата (и его компонентов) на ткани глазной поверхности.

Безусловно, ответить на эти вопросы во многом позволяют результаты многочисленных исследований последних лет.

ГЛАУКОМА И СОСТОЯНИЕ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ

Прежде всего, в доступной литературе нами не обнаружено убедительных доказательств влияния собственно глаукомного процесса на развитие ксеротических и, тем более, токсико-аллергических изменений глазной поверхности. Исключение составляет лишь псевдоэксфолиативная глаукома (за счет распространенного эксфолиативного процесса, в т. ч. с поражением слезных желез) [9] и врожденная глаукома у детей раннего возраста (за счет буфтальма, увеличения площади открытой глазной поверхности и повышения испаряемости слезной пленки). Однако у основного контингента пациентов (с первичной глаукомой) убедительных патогенетических связей глаукомного и ксеротического процессов не определяется.

Вместе с тем мнения о пусковом механизме патологического процесса, протекающего в тканях глазной поверхности у таких больных, несколько противоречивы. По наблюдениям одних авторов, ксеротические изменения глазной

поверхности у пациентов с глаукомой могут возникать еще до начала терапии заболевания и только усугубляться под ее влиянием [10], а по данным других — манифестировать исключительно на фоне такой терапии (нередко в течение уже первых 3 мес. лечения) [11]. По-видимому, значение здесь имеют оба механизма развития ССГ.

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ГЛАЗНУЮ ПОВЕРХНОСТЬ

В то же время бесспорной остается связь возникновения и выраженности патологии тканей глазной поверхности (ксеротического, токсико-аллергического и воспалительного характера) с длительностью и интенсивностью местной гипотензивной терапии [11–17].

При этом каждая дополнительная капля гипотензивного средства статистически достоверно (примерно на четверть) повышает так называемый индекс патологии глазной поверхности (Ocular Surface Disease Index, OSDI). Особенно страдают пациенты с фоновым ССГ [17, 18].

Аналогичные данные получены на основании патоморфологического анализа 124 взятых в ходе операций образцов: субклинические воспалительные изменения конъюнктивы вызываются любым гипотензивным препаратом, используемым на протяжении 3 лет и более. Продление терапии еще на 3 года приводит к скачкообразному повышению индекса OSDI [16]. Это единственное найденное в доступной литературе определение некоей предельно переносимой длительности терапии глаукомы.

Несмотря на то, что во многих публикациях побочные эффекты гипотензивных глазных капель рассматриваются без учета качественного и количественного состава входящих в них многочисленных компонентов (что с практической точки зрения вполне оправдано), все же представляется актуальным оценить влияние на глазную поверхность конкретного ингредиента препарата: его лекарственного вещества и вспомогательных компонентов (главным образом консерванта).

Как известно, лекарственным веществом основных используемых в настоящее время гипотензивных препаратов являются аналоги простагландинов (АПГ), бета-адреноблокаторы (БАБ), альфа-адреномиметики (ААМ), ингибиторы карбоангидразы (ИКА) и др.

Каждый класс гипотензивных средств отличается спецификой воздействия на глазную поверхность, на количество, качество, распределение и/или клиренс слезной пленки. Итогом является возникновение двух взаимоотягивающих состояний — нестабильности слезной пленки и гиперосмолярности слезы.

Наиболее изучен механизм патогенного влияния на продукцию и стабильность слезной пленки БАБ. Их систематические инстилляции стимулируют целый ряд патологических изменений в клетках эпителия роговицы и конъюнктивы, нарушение секреции желез, продуцирующих влагу конъюнктивальной полости и в конечном итоге сопровождаются ксеротическими изменениями глазной поверхности.

В основе указанных процессов прежде всего лежат свойства БАБ снижать основную и рефлекторную слезопродукцию. Причем, по сведениям S.P. Epstein et al. (2009), такое сокращение секреции слезы может достигать 28–36% от ее исходного уровня, а по данным

В.П. Еричева и соавт. (2002), даже 50% от возрастной нормы (8 мм за 5 мин по Ширмеру). Схожим, однако заметно менее выраженным эффектом обладают и ААМ (бримонидин) [19].

Наряду со снижением слезопродукции тимолола малеат также уменьшает содержание в слезной пленке муцинов (за счет заметного уменьшения плотности бокаловидных клеток конъюнктивы), а также нарушает структуру и функцию мейбомиевых желез, с развитием их дисфункции и закономерным истончением липидного слоя прероговичной слезной пленки [19, 20].

В основе другого механизма патогенного воздействия БАБ лежит их мембрано-стабилизирующая активность. В результате снижается чувствительность глазной поверхности, обеспечивающая стимуляцию продукции слезы и муцинов бокаловидными клетками конъюнктивы, что дополнительно утяжеляет клиническое течение ССГ. Отчасти гипестезия роговицы у таких больных также обусловлена снижением плотности суббазального нервного сплетения [21].

Следует также отметить, что рассматриваемые эффекты БАБ сохраняются и в фиксированных комбинациях, содержащих рассматриваемое лекарственное вещество, что закономерно проявляется клинико-функциональными изменениями, характерными для роговично-конъюнктивального кератита [22]. Так, эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что на морфологию, выживаемость, пролиферативную активность и дифференцировку эпителиальных клеток мейбомиевых желез тимолол негативно влияет также в сочетании с пилокарпином в терапевтических концентрациях [23].

Что касается бесконсервантных форм ААМ, ИКА и АПг, то на слезопродукцию и чувствительность эпителия глазной поверхности в большинстве своем они существенного влияния не оказывают [22, 24].

ОСОБЕННОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ГЛАЗНУЮ ПОВЕРХНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА В КОМБИНАЦИИ С КОНСЕРВАНТОМ

Вместе с тем повреждающий глазную поверхность эффект препаратов существенно усиливает одновременное присутствие в составе глазных капель консерванта [20, 25–27]. Это касается практически всех упомянутых выше гипотензивных глазных капель (при их систематических инстилляциях).

Наиболее часто используемые консерванты по своей токсичности (в традиционно используемых концентрациях) распределяются следующим образом: тиомерсал (тимеросал) (0,01%) > бензалкония хлорид (БХ, 0,01%) > хлорбутанол (0,5%) > метилпарабен (0,01%) > натрия перборат (0,02%) [28]. Вместе с тем сравнительная токсичность БХ и тиомерсала оспаривается: по данным R. Noecker и K.V. Miller (2011), из них токсичнее все же БХ.

С учетом повреждающего действия на роговицу и конъюнктиву консерванта глазных капель закономерными являются разработка консервантов, с одной стороны, сохраняющих в стерильном состоянии препарат во флаконе, а с другой — оказывающих минимальное повреждающее действие на глазную поверхность.

Результатом таких исследований явилась разработка консервантов (некоторые из них, правда, пока не зарегистрированы в России), обладающих минимальной токсич-

ностью при попадании в конъюнктивальную полость: Поликватерниум (Поликвад), Оксид, стабилизированный оксихлорокомплекс (Пурит®), Окупур, SofZia®, ГенАква и др. [26]. Они меньше повреждают ткани глазной поверхности и поэтому глазные капли, содержащие такие консерванты, закономерно характеризуются лучшей переносимостью и получают все более широкое клиническое применение.

В частности, закапывание латанопроста, содержащего БХ, вызывает сокращение времени разрыва слезной пленки уже через 90 мин после инстилляции [19], не говоря о более длительной терапии [29]. В то же время использование пока не зарегистрированного в России травопроста с более «мягким» консервантом SofZia®, фиксированной комбинации травопроста и тимолола (содержащего 0,001% раствор поликватерниума), так же как и бесконсервантной фиксированной комбинации биматопроста и тимолола, подобными осложнениями не сопровождается [30].

Так, инстилляции Пурит-содержащего бримонидина, а также биматопроста (0,005% БХ) в течение 30 сут вызывают гораздо менее выраженные изменения эпителия роговицы, по сравнению с инстилляциями дорзоламида, тимолола и латанопроста, содержащими 0,01%, 0,01% и 0,02% БХ соответственно. Воспалительная клеточная инфильтрация эпителия конъюнктивы при использовании Пурит-содержащего бримонидина также была существенно менее выраженной, чем при инстилляциях упомянутого тимолола или латанопроста [31].

Бесконсервантный тимолол малеат гораздо лучше переносится пациентами [32], на что указывает очевидный регресс симптомов и клинических признаков ССГ при отказе от «консервантного» БАБ. В отличие от БХ-содержащего аналога, он практически не влияет на жизнеспособность эпителия и фибробластов конъюнктивы *in vitro*, а также на плотность бокаловидных клеток Бехера (по данным импрессионной цитологии) [33]. С другой стороны, вызываемый бесконсервантным тимололом оксидативный стресс сопровождается обратимыми изменениями конъюнктивальных клеток.

Токсический эффект препарата с консервантом направлен на анатомо-функциональное состояние как желез конъюнктивы, секретирующих компоненты слезной пленки, в том числе липиды (мейбомиевы железы), так и непосредственно на эпителий роговицы и конъюнктивы. При этом он реализуется по крайней мере двумя путями. Прямой токсический эффект — через химические свойства препарата, его низкий водородный показатель, нефизиологическую осмолярность, фотосенсибилизацию тканей глаза, провоцирующие воспаление глазной поверхности и субконъюнктивальный фиброз, особенно на фоне уже имеющегося ССГ. Непрямой токсический эффект — посредством гибели конъюнктивальной сапрофитной микрофлоры и/или нарушения базальной слезопродукции.

Токсический эффект рассматриваемых препаратов отмечен также и в отношении эндотелия роговицы. Согласно данным M. Ayaki et al. (2010) цитотоксичность офтальмогипотензивных препаратов по отношению к эндотелию была ранжирована следующим образом: травопрост с «мягким» консервантом SofZia® (не зарегистрирован в РФ) ≥ бесконсервантный 0,5% тимолол малеат = бесконсервантный 1% дорзоламид > 0,5% тимолол малеат (с консервантом) = 1% консервантный дорзоламид > травопрост с поликватерниумом ≥ латанопрост с 0,02% БХ [34].

Правда, *in vitro* именно 1% раствор дорзоламида продемонстрировал максимальную среди исследованных лекарственных средств цитотоксичность по отношению к роговичному эндотелию по результатам 48-часовой экспозиции культуры клеток в разведенных 1:10 препаратах. В частности, в 0,5% растворе тимолола с консервантом обнаружены 48,5% жизнеспособных эндотелиоцитов, в его бесконсервантном аналоге — 80,9%, в 1% растворе дорзоламида — 47,0%, в бесконсервантном 1% растворе дорзоламида — 71,7%, в 0,004% растворе травопроста — 55,5%, в препарате травопроста с «мягким» консервантом SofZia® (не зарегистрирован в РФ) — 88,5% и в 0,005% растворе БХ-содержащего латанопроста — 52,5%. В разведении 1:100 все препараты сохранили живыми свыше 80% эндотелиальных клеток, за исключением бесконсервантного 1% раствора дорзоламида, для которого этот показатель составил 72% [34].

И все же основной удар гипотензивный препарат с консервантом наносит в направлении эпителия глазной поверхности. При этом кератоэпителиальная токсичность оказалась присуща практически всем классам гипотензивных препаратов с консервантом, даже практически не используемым сегодня холинотиметикам [15, 35]. Причем она реализуется не столько через разрушение клеточной мембраны, сколько через индукцию апоптоза [36]. Впрочем, и назначение современных гипотензивных препаратов сопровождается меньшей, но все же довольно существенной (20–30%) кератотоксичностью [37]. В основном это относится к тимолола малеату, вызывающему покраснение роговицы и конъюнктивы флюоресцеином натрия и бенгальским розовым уже спустя 1 мес. от начала его использования.

Воспалительная реакция в патогенезе ССГ

Терапия первичной глаукомы, особенно нефиксированными комбинациями консервантных препаратов, из-за сниженной продукции или чрезмерной испаряемости слезы повышает ее осмолярность [14]. Та, в свою очередь, негативно влияет на бокаловидные и эпителиальные клетки конъюнктивы, а также запускает воспалительный каскад, вовлекающий ткани глазной поверхности [7]. И если острая воспалительная реакция вызывает рефлекторное слезотечение и учащенное мигание, то хроническое воспаление приводит, напротив, к гипестезии роговицы, нарушению мигательного рефлекса, повышению испаряемости и нарушению стабильности слезной пленки.

Таким образом, воспаление является неотъемлемой частью патогенеза ССГ, особенно средней и тяжелой степени, выражаясь в перманентной гиперэкспрессии провоспалительных цитокинов (интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12, фактора некроза опухоли α — ФНО- α), HLA-DR, CD23 (низкоаффинного рецептора иммуноглобулина E), ICAM-1, TFF-1, Th1- (интерферон- γ , ИЛ-2) и Th2- (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10) цитокинов, хемокинов (ИЛ-8 и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1), матричных металлопротеиназ (ММП), в первую очередь эпителием конъюнктивы, роговицы и клетками слезных желез [21, 38–40].

При этом ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α угнетают слезопродукцию нейрогуморальным путем. Они блокируют эфферентные нервные окончания, вызывают гиперэкспрессию коллагеназ (ММП-1, ММП-9, ММП-13) и стромелизинов (ММП-3, ММП-10, ММП-11) в роговичном

эпителии, через участие в конверсии андрогенов в эстрогены влияют на функционирование слезных и мейбомиевых желез [41].

ИЛ-8 оказывает мощное хемотаксическое действие на Т-клетки и полиморфноядерные нейтрофилы, а тирозинкиназа или киназа фокальных контактов 1 участвует в адгезии иммунных клеток к глазной поверхности [42]. Оценка уровня экспрессии CCR5 и CCR4 (С–С-рецепторов хемокина 5 и 4) свидетельствует об активной роли Т-хелперов 1 и 2 подтипов соответственно, что подтверждает токсико-аллергическую и воспалительную природу ответа глазной поверхности на длительное (не менее 1 года) медикаментозное воздействие [43].

ФНО- α и интерферон- γ угнетают муцин-синтезирующую функцию и вызывают апоптоз бокаловидных клеток [44].

Арахидонат-5-липооксигеназа (ALOX5), экспрессируемая роговичным эпителием и нейтрофилами, конвертирует арахидоновую кислоту в провоспалительные цитокины — лейкотриены, которые также инициируют хемотаксис и активацию лейкоцитов [45, 46].

Восьминедельное применение 0,005% раствора латанопроста с консервантом приводит к статистически достоверному повышению уровней ММП-1 и ММП-9, а также к снижению концентрации их тканевого ингибитора TIMP-1 [47]. Аналогичные, разрушающие экстрацеллюлярный матрикс, изменения баланса ММП и TIMP в эксперименте на крысах вызывали не только аналоги простагландинов, но и альфа/бета-блокаторы, альфа₁-блокаторы, а также альфа₂-агонисты.

Гиперэкспрессия HLA-DR осложняет как моно-, так и максимальную гипотензивную терапию любыми (тимолол, бетаксолол и, особенно, латанопрост) БХ-содержащими лекарственными средствами и практически не развивается при использовании бесконсервантных монопрепаратов, что еще раз подтверждает ведущую провоспалительную роль БХ, а не лекарственного вещества глазных капель.

Микроскопическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов конъюнктивы, полученных в ходе синустрабекулэктомии у пациентов после длительной (не менее 1 года) местной терапии глаукомы препаратами с консервантом, практически во всех образцах выявило признаки чрезмерной фибробластической активности и воспалительной реакции (увеличение числа макрофагов, лимфоцитов, тучных клеток в конъюнктиве и теноновой капсуле). Такие изменения встречались реже у пациентов, получавших монотерапию тимололом (аналогичная картина отмечена примерно в половине образцов) или вообще не получавших гипотензивное лечение до операции (лишь у 1 из 5 обследованных пациентов).

Патогенетическую роль воспаления подтверждает и тот факт, что в терапии ССГ противовоспалительные средства занимают второе место после слезозаменителей [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, длительная гипотензивная терапия приводит к дозо- и экспозиционно-зависимой метаплазии конъюнктивального эпителия [49], уменьшению числа бокаловидных клеток [5], увеличению популяции и активности фибробластов и, как следствие, конденсации синтезируемых ими коллагеновых волокон соединительной ткани, т. е. к субконъюнктивальному фиброзу [15].

Отчасти с этим обстоятельством в настоящее время связывают неудовлетворительные результаты так называемой «конъюнктивальной» хирургии глаукомы. В частности, частота рецидива офтальмогипертензии после подобных вмешательств прямо пропорциональна кратности инстилляций «консервантных» гипотензивных глазных капель. При этом также закономерно сокращается и продолжительность гипотензивного эффекта вмешательства [4, 12, 50]. Причем вероятность неудачи четко коррелирует с выраженностью инфильтрации конъюнктивы Т-хелперами и Т-киллерами, В-клетками, плазматическими клетками и макрофагами [43].

Безусловно, рассмотренные патологические изменения сопровождаются и развитием прочих проблем, среди которых главенствует снижение приверженности пациента лечению: развивающийся (или утяжеляющийся) на фоне закапывания гипотензивных препаратов ССГ нередко служит причиной нарушения режима их инстилляций.

В целом получающая сегодня все более активное развитие офтальмогипотензивная терапия, несмотря на достаточную результативность и широкую распространенность, продолжает стимулировать ряд вторичных проблем, решение которых требует дальнейших исследований.

Литература/References

- Bourne R.R., Stevens G.A., White R.A. et al. Vision Loss Expert Group. Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis. *Lancet Glob. Health.* 2013 Dec;1(6): e339–349. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70113-X.
- Tong L., Hou Ah., Wong T. Altered expression level of inflammation-related genes and long-term changes in ocular surface after trabeculectomy, a prospective cohort study. *Ocular Surface.* 2018;16(4):441–447. DOI: 10.1016/j.jtos.2018.06.005.
- Tham Y.C., Li X., Wong T.Y. et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2081–2090. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
- Baudouin C. Ocular surface and external filtration surgery: Mutual relationships. *Dev. Ophthalmol.* 2017;59:67–79. DOI: 10.1159/000458487.
- Tiedemann D., Mouhammad Z.A., Utheim T.P. et al. Conjunctival goblet cells, the overlooked cells in glaucoma treatment. *J. Glaucoma.* 2019;28(4):325–333. DOI: 10.1097/IJG.0000000000001168.
- Aguaño Bonniard A., Yeung J.Y., Chan C.C. et al. Ocular surface toxicity from glaucoma topical medications and associated preservatives such as benzalkonium chloride (BAK). *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2016;18:1–11. DOI: 10.1080/17425255.2016.1209481.
- Lee S.Y., Wong T.T., Chua J. et al. Effect of chronic anti-glaucoma medications and trabeculectomy on tear osmolality. *Eye (Lond.).* 2013;27:1142–1150. DOI: 10.1038/eye.2013.144.
- Мариненко И.Л., Плесовских Н.В. Синдром «сухого глаза» у больных глаукомой по данным диспансерного наблюдения. VII Евро-Азиатская конференция по офтальмохирургии. Екатеринбург, 2015. [Marinenko I.L., Plesovskih N.V. Dry eye syndrome in patients with glaucoma according to clinical observation. VII Euro-Asian Ophthalmic Surgery Conference. Ekaterinburg, 2015 (in Russ.).]
- Баранов В.И., Петров С.Ю., Брежнев А.Ю. Псевдоэкзофоллиативный синдром как фактор риска развития синдрома «сухого глаза». *Клиническая офтальмология.* 2016;16(1):30–34. [Brezhnev A.Yu., Baranov V.I., Petrov S.Yu. Pseudoexfoliation syndrome as risk factor for «dry eye» syndrome. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2016;16(1):30–34 (in Russ.).]
- Бойко Э.В., Симаква И.Л., Якушев Д.Ю. и др. Синдром «сухого глаза» при первичной открытоугольной глаукоме. *Вестн. офтальмологии.* 2015;3:22–26. [Boyko E.V., Simakova I.L., Yakushev D.Yu. Dry eye syndrome in patients with primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftalmologii.* 2015;3:22–26 (in Russ.).] DOI: 10.17116/oftalma2015131322-26.
- Rossi G.C., Scudeller L., Rolle T. et al. From benzalkonium chloride- preserved latanoprost to polyquad-preserved travoprost: A 6-month study on ocular surface safety and tolerability. *Expert Opin. Drug Saf.* 2015;14:619–623. DOI: 10.1517/14740338.2015.1017467.
- Skalicky S.E., Goldberg I., McCluskey P. Ocular surface disease and quality of life in patients with glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 2012;153:1–9.e2. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.05.033.
- Baudouin C., Renard J.P., Nordmann J.P. et al. Prevalence and risk factors for ocular surface disease among patients treated over the long term for glaucoma or ocular hypertension. *Eur. J. Ophthalmol.* 2012;23(1):47–54. DOI: 10.5301/ejo.5000181.
- Labbé A., Terry O., Brasnu E. et al. Tear film osmolality in patients treated for glaucoma or ocular hypertension. *Cornea.* 2012;31(9):994–999. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31823f8cb6.
- Demirel S., Doganay S., Gurses I. et al. Toxic-inflammatory effects of prostaglandin analogs on the ocular surface. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2013;21(1):13–18. DOI: 10.3109/09273948.2012.723106.
- Garcia-Feijoo J., Sampaoli J.R. A multicenter evaluation of ocular surface disease prevalence in patients with glaucoma. *Clin. Ophthalmol.* 2012;6:441–446. DOI: 10.2147/OPTH.S29158.
- Fechtner R.D., Godfrey D.G., Budenz D. et al. Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications. *Cornea.* 2010;29(6):618–621. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181c325b2.
- Iyer J.V., Zhao Y., Lim F.P.M. et al. Ocular lubricant use in medically and surgically treated glaucoma: a retrospective longitudinal analysis. *Clin. Ophthalmol.* 2017;11:1191–1196. DOI: 10.2147/OPTH.S134570.
- Terai N., Muller-Holz M., Spoerl E. et al. Short-term effect of topical antiglaucoma medication on tear-film stability, tear secretion, and corneal sensitivity in healthy subjects. *Clin. Ophthalmol.* 2011;5:517–525. DOI: 10.2147/OPTH.S18849.
- Arita R., Itoh K., Maeda S. et al. Effects of long-term topical antiglaucoma medications on meibomian glands. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2012;250:1181–1185. DOI: 10.1007/s00417-012-1943-6.
- Villani E., Magnani F., Viola F. et al. In vivo confocal evaluation of the ocular surface morpho-functional unit in dry eye. *Optom. Vis. Sci.* 2013;90(6):576–586. DOI: 10.1097/OPX.0b013e318294c184.
- Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Влияние местной гипотензивной терапии глаукомы на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза». *Клиническая офтальмология.* 2017;17(2):74–82. [Abyшева L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Influence of local hypotensive glaucoma therapy on the development and progression of dry eye syndrome. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2017;17(2):74–82 (in Russ.).]
- Zhang Y., Kam W.R., Liu Y. et al. Influence of pilocarpine and timolol on human meibomian gland epithelial cells. *Cornea.* 2017;36(6):719–724. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001181.
- Baudouin C. Dry eye disease and glaucoma. *Ocular surface disorders.* Ed. by: J.M. Benitez-del-Castillo, M.A. Lemp. London etc. 2013.
- Mocan M.C., Uzunozmanoglu E., Kocabeyoglu S. et al. The association of chronic topical prostaglandin analog use with meibomian gland dysfunction. *J. Glaucoma.* 2016;25(9):770–774. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000495.
- Actis A.G., Rolle T. Ocular surface alterations and topical antiglaucomatous therapy: A review. *Open Ophthalmol. J.* 2014;8:67–72. DOI: 10.2174/1874364101408010067.
- Ammar D.A., Noecker R.J., Kahook M.Y. Effects of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and sofZia-preserved topical glaucoma medications on human ocular epithelial cells. *Adv. Ther.* 2010;27(11):837–845. DOI: 10.1007/s12325-010-0070-1.
- Лебедев О.И., Калижникова Е.А., Яворский А.Е. Механизмы и результаты действия бензалкония хлорида на ткани глаза. *Клиническая офтальмология.* 2013;13(2):63–65. [Lebedev O.I., Kalizhnikova E.A., Javorskij A.E. Mechanisms and effects of benzalkonium chloride on eye tissue. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2013;13(2):63–65 (in Russ.).]
- Rahmatnejad K., Rapuano C.J., Ichhpujani P. et al. The effects of latanoprost with benzalkonium chloride versus travoprost with SofZia on the ocular surface. *Eye Contact Lens.* 2018;44(Suppl 2): S93–S98. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000405.
- Liang H., Brignole-Baudouin F., Pauly A. et al. Polyquad-preserved travoprost/timolol, benzalkonium chloride (BAK) —preserved travoprost/timolol, and latanoprost/timolol in fixed combinations: a rabbit ocular surface study. *Adv. Ther.* 2011;28(4):311–325. DOI: 10.1007/s12325-011-0003-7.
- Noecker R.J., Herrygers L.A., Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea* 2004;23(5):490–496. DOI: 10.1097/01.icc.0000116526.57227.82.
- Rosin L.M., Bell N.P. Preservative toxicity in glaucoma medication: clinical evaluation of benzalkonium chloride-free 0.5% timolol eye drops. *Clin. Ophthalmol.* 2013;7:2131–2135. DOI: 10.2147/OPTH.S41358.
- Frezzotti P., Fogagnolo P., Haka G. et al. In vivo confocal microscopy of conjunctiva in preservative-free timolol 0.1% gel formulation therapy for glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(2): e133–140. DOI: 10.1111/aos.12261.
- Ayaki M., Iwasawa A., Inoue Y. Toxicity of antiglaucoma drugs with and without benzalkonium chloride to cultured human corneal endothelial cells. *Clin. Ophthalmol.* 2010;4:1217–1222. DOI: 10.2147/OPTH.S13708.
- Pellinen P., Huhtala A., Tolonen A. et al. The cytotoxic effects of preserved and preservative-free prostaglandin analogs on human corneal and conjunctival epithelium in vitro and the distribution of benzalkonium chloride homologs in ocular surface tissues in vivo. *Curr. Eye Res.* 2012;37(2):145–154. DOI: 10.3109/02713683.2011.626909.
- Robciuc A., Witos J., Ruokonen S. et al. Pure glaucoma drugs are toxic to immortalized human corneal epithelial cells, but they do not destabilize lipid membranes. *Cornea.* 2017;36:1249–1255. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001322.
- Aihara M., Otani S., Kozaki J. et al. Long-term effect of BAK-free travoprost on ocular surface and intraocular pressure in glaucoma patients after transition from latanoprost. *J. Glaucoma.* 2012;21:60–64. DOI: 10.1097/IJG.0b013e3181fc8129.
- Попов В.Ю., Бржеский В.В., Калинина Н.М. Особенности воспалительного процесса в тканях глазной поверхности у кроликов породы шиншилла с моделью синдрома «сухого глаза». *Медицинский академический журнал.* 2016;16(4):229–230.

[Popov V. Yu., Brzheskij V.V., Kalinina N.M. Features of the inflammatory process in the tissues of the ocular surface in chinchilla rabbits with a model of the "dry eye" syndrome. Medicinskij akademicheskij zhurnal. 2016;16(4):229–230 (in Russ.).

39. Massingale M.L., Li X., Vallabhajosyula M. et al. Analysis of inflammatory cytokines in the tears of dry eye patients. *Cornea*. 2009;28:1023–1027. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181a16578.

40. Narayanan S., Corrales R., Farley W. et al. Interleukin-1 receptor-1-deficient mice show attenuated production of ocular surface inflammatory cytokines in experimental dry eye. *Cornea*. 2008;27:811–817. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31816bf46c.

41. Baudouin C. The pathology of dry eye. *Surv. Ophthalmol.* 2001;45(Suppl. 2):211–220. DOI: 10.1016/s0039-6257(00)00200-9.

42. Zhao J., Wei J., Bowser R.K. et al. Focal adhesion kinase-mediated activation of glycogen synthase kinase 3beta regulates IL-33 receptor internalization and IL-33 signaling. *J. Immunol.* 2015;194:795–802. DOI: 10.4049/jimmunol.1401414.

43. Helin M., Rönkkö S., Puustjärvi T. et al. Conjunctival inflammatory cells and their predictive role for deep sclerectomy in primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma. *J. Glaucoma.* 2011;20:172–178. DOI: 10.1097/IJG.0b013e3181d9ccb0.

44. Contreras-Ruiz L., Ghosh-Mitra A., Shatos M.A. et al. Modulation of conjunctival goblet cell function by inflammatory cytokines. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:636812. DOI: 10.1155/2013/636812.

45. English J.T., Norris P.C., Hodges R.R. et al. Identification and profiling of specialized pro-resolving mediators in human tears by lipid mediator metabolomics. Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids. 2017;117:17–27. DOI: 10.1016/j.plefa.2017.01.004.

46. Sahin A., Kam W.R., Darabad R.R. et al. Regulation of leukotriene B4 secretion by human corneal, conjunctival, and meibomian gland epithelial cells. *Arch. Ophthalmol.* 2012;130:1013–1018. DOI: 10.1001/archophthalmol.2012.1067.

47. Honda N., Miyai T., Nejima R. et al. Effect of latanoprost on the expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 on the ocular surface. *Arch. Ophthalmol.* 2010;128(4):466–471. DOI: 10.1001/archophthalmol.2010.40.

48. Alves M., Fonseca E.C., Alves M.F. et al. Dry eye disease treatment: a systematic review of published trials and a critical appraisal of therapeutic strategies. *Ocul. Surf.* 2013;11(3):181–192. DOI: 10.1016/j.jtos.2013.02.002.

49. Hong J., Bielory L. Allergy to ophthalmic preservatives. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2009;9:447–453.

50. Baudouin C., Labbé A., Liang H. et al. Preservatives in eye drops: the good, the bad and the ugly. *Prog. Retin. Eye Res.* 2010;29:312–334. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2010.03.001.

Сведения об авторах:

¹Антонова Анастасия Валерьевна — врач-офтальмолог, ORCID iD 0000-0002-2639-2765;

^{1,2}Николаенко Вадим Петрович — д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии и офтальмологии, заместитель главного врача по офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-6393-1289;

³Бржеский Владимир Всеволодович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии, ORCID iD 0000-0001-7361-0270.

¹СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2». 194354, Россия, г. Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5.

²ФГБОУ ВО СПбГУ. 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9.

³ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Контактная информация: Анастасия Валерьевна Антонова, e-mail: dr.antonova.av@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 10.03.2020.

About the authors:

¹Anastasiya V. Antonova — MD, ophthalmologist, ORCID iD 0000-0002-2639-2765;

^{1,2}Vadim P. Nikolaenko — MD, PhD, Professor of the Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology, Deputy Head Doctor for Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-6393-1289;

³Vladimir V. Brzheskiy — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0001-7361-0270.

¹City Multidisciplinary Hospital No. 2. 5, Uchebnyy lane, St. Petersburg, 194354, Russian Federation.

²St. Petersburg State University. 7/9, Universitetskaya emb., St. Petersburg, 199034, Russian Federation.

³St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya str., 194100, St. Petersburg, Russian Federation.

Contact information: Anastasiya V. Antonova, e-mail: dr.antonova.av@gmail.com. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 10.03.2020.