

# ВОЗМОЖНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ РАЗВИТИЕМ СИНДРОМА СУХОГО ГЛАЗА И НАЛИЧИЕМ ЦЕЛИАКИИ

## POSSIBLE RELATIONSHIPS BETWEEN THE DEVELOPMENT OF DRY EYE SYNDROME AND THE PRESENCE OF CELIAC DISEASE

Ageev K.

*Summary:* Dry eye syndrome is a complex functional disorder that can cause discomfort and blurred vision with potential damage to the ocular surface. Celiac disease, an immune-mediated disease, is considered as one of the possible causes of dry eye syndrome, due to a decrease in the absorption of fat-soluble vitamins, on the one hand, and the development of an inadequate autoimmune response, on the other. The results of currently existing studies allow us to propose to investigate the possibility of using the «dry eye» syndrome as a possible symptom of the presence of such an autoimmune pathology as celiac disease, and to consider a fundamentally new approach to the treatment of the «dry eye» syndrome in case of its autoimmune etiology through nutritional correction, and also taking probiotic preparations, which requires further research.

*Keywords:* dry eye syndrome, tear film, Sjögren's syndrome, celiac disease, autoimmune reactions

Синдром «сухого глаза» (ССГ) является одной из наиболее распространенных причин обращения к офтальмологу. Это многофакторное клиническое офтальмологическое заболевание повреждения поверхности глаза с частотой встречаемости среди населения от 5 до 50%, в зависимости от используемых диагностических критериев и изучаемой популяции [2, 17, 32]. Вследствие развития ССГ и сопутствующего ему нарушения гомеостаза слезной жидкости возникают проблемы со зрением, вплоть до механического повреждения поверхности глаза, что неизбежно оказывает негативное влияние на самочувствие человека и качество его жизни [14]. Участвовавшие в последние годы случаи регистрации ССГ требуют пристального внимания с точки зрения определения возможных факторов риска и предотвращения развития данного синдрома [28, 30]. Кроме того, ССГ может являться одним из первых симптомов системного заболевания [25].

Снижение секреции отдельных слоев преокулярной слезной пленки (мейбоиевых желез, слюнных желез и бокаловидных клеток конъюнктивы) провоцирует нарушение ее целостности и стабильности и вызывает развитие ССГ [3, 14, 18]. Нестабильная слезная пленка вызывает повышенные аккомодационные микрофлуктуации, создавая тем самым выраженную нагрузку на цилиарную мышцу, вследствие чего страдает зрительная

*Аннотация.* Синдром «сухого глаза» представляет собой сложное функциональное расстройство, способное вызывать дискомфорт и нарушение зрения с потенциальным повреждением поверхности глаза. Целиакия, иммуноопосредованное заболевание, рассматривается как одна из возможных причин развития синдрома сухого глаза, вследствие снижения процессов абсорбции жирорастворимых витаминов, с одной стороны, и развития неадекватной аутоиммунной реакции — с другой. Результаты существующих в настоящее время исследований позволяют предложить исследовать возможность применения синдрома «сухого глаза» в качестве возможного симптома наличия такой аутоиммунной патологии, как целиакия, и рассмотреть принципиально новый подход к лечению синдрома «сухого глаза» в случае его аутоиммунной этиологии посредством коррекции питания, а также приема препаратов-пробиотиков, который требует дальнейших исследований.

*Ключевые слова:* синдром «сухого глаза», слезная пленка, синдром Шегрена, целиакия, аутоиммунные реакции.

функция глаза. Нейросенсорные аномалии, возникающие при ССГ и усугубляющие его клиническое течение, участвуют в нейрогенном воспалении, невропатической боли и развитии нейротрофической кератопатии. Пациент с наличием ССГ жалуется на дискомфорт и/или нарушение зрения, сопровождаемые воспалением и нейросенсорными нарушениями, а также эпителиопатией поверхности глаза [12, 31, 33].

Согласно последним исследованиям, микробиота кишечника играет одну из ключевых ролей в патогенезе аутоиммунной сухости глаз [7]. В исследовании Dos Santos Martins T. G. et al. (2021) была проанализирована распространенность офтальмологических проявлений у пациентов с глютеновой болезнью, с учетом их возраста и пола. Согласно результатам исследования, наличие целиакии сопровождалось ССГ (в 32 % случаев) и катарактой (в 12 % случаев) [13].

В патогенезе целиакии участвуют изменения, происходящие в микробиоте кишечника, обусловленные потерей толерантности к глютену и увеличением проницаемости кишечного барьера, вследствие чего снижается количество пробиотических микроорганизмов (*Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. и *Faecalibacterium prausnitzii*) и увеличивается количество провоспалительных бактерий (*Bacteroides* spp., *Escherichia coli*,

*Staphylococcus spp.*), что особенно ярко проявляется с возрастом пациента. Отмечается снижение иммунитета, формируется хроническое воспаление [4, 22, 23].

Согласно ряду исследований, среди пациентов с ССГ отмечается высокая распространенность целиакии (глютеновой болезни) [10, 15, 29]. Это генетически обусловленное, иммуноопосредованное заболевание, являющееся одной из ведущих причин мальабсорбции жирорастворимых витаминов, что, в свою очередь, может проявляться в виде офтальмологических признаков и симптомов, включающих нарушения зрения, увеит, сухость глаз [11, 16]. При целиакии также наблюдается развитие неадекватной иммунной реакции в ответ на поступление глютена в просвет тонкой кишки, вследствие чего в организме развивается аутоиммунный ответ и «страдают» различные органы и ткани организма [1]. Целиакия также несет повышенный риск развития диабета I типа и аутоиммунного заболевания щитовидной железы (гипертиреоз или гипотиреоз), развитие герпетиформного дерматита [26]. При этом, несмотря на наличие достаточно простых технических методов диагностики, отмечается недостаточность выявления случаев данного заболевания, связанная с тем, что в ряде случаев у больного отсутствуют желудочно-кишечные симптомы, при наличии неспецифических проявлений нутритивной недостаточности, что определяет актуальность поиска маркеров данной патологии [8, 21].

При целиакии в организме возникает ряд системных аутоиммунных нарушений, которые и провоцируют развитие ССГ. При этом в качестве этиологической причины развития ССГ выступает дефицит образования слезной пленки (синдром Шегрена), регистрируются циркулирующие в крови аутоантитела против внутриклеточных аутоантигенов, а также разрушение экзокринных желез вследствие лимфоцитарной инфильтрации. В целом сухость глаз при синдроме Шегрена обусловлена гипосекрецией слезных желез, вызванной характерными

воспалительными изменениями в слезной железе в присутствии в слезной жидкости медиаторов воспаления [19, 27].

Согласно ряду исследований, сухость глаз, возникающая при синдроме Шегрена, обусловлена влиянием целиакии на микробиоту кишечника пациента, вследствие чего в крови циркулирует большое количество провоспалительных цитокинов, продуцируемых Т-хелперами (так, клетки TH1 продуцируют цитокины INF- $\gamma$ , IL-1b, IL-6 и TNF- $\alpha$ , а клетки TH17 продуцируют IL-17), вследствие чего развивается хроническое воспаление. Циркулируя в крови, Т-хелперы достигают глазной поверхности и оказывают повреждающее воздействие на бокаловидные клетки конъюнктивы и роговичный эпителий. Аутореактивные В-лимфоциты, в свою очередь, также участвующие в патофизиологии ССГ, представляют собой антигенпрезентирующие клетки, привлекающие воспалительные клетки посредством передачи рецепторных сигналов или каскада активации комплемента, а их присутствие является ключевым признаком сухости глаз, связанной с синдромом Шегрена [5, 6, 9, 24]. В ряде исследований отмечается, что соблюдение безглютеновой диеты при целиакии снижает частоту выявленных сопутствующих патологий, в том числе ССГ [15, 20]. Выполняются также исследования эффективности приема пробиотиков, назначаемых при целиакии, в качестве приема лечения ССГ.

Таким образом, в настоящее время исследование механизмов взаимосвязи целиакии и ССГ может, с одной стороны, рассматриваться как перспективное направление в предупреждении развития ССГ и его лечении, а с другой — перспективным является исследование возможностей использования ССГ как диагностического критерия целиакии. Дальнейшие исследования в данном направлении позволят предложить принципиально новый подход к лечению ССГ в случае его аутоиммунной этиологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев К.В. Синдром «сухого глаза» как одно из последствий основного заболевания «целиакия». 2022;52:1656–1665.
2. Инкарбеков М.Ж., Бурибаева Ж.К., Маханбеткулова Д.Н. Синдром сухого глаза: особенности диагностики и лечения. Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2020;3:96–99.
3. Мошетова Л.К., Волков О.А. Современное представление о слезной жидкости, значение ее в диагностике. Русский медицинский журнал. 2004;4:138–139.
4. Ситкин С.И., Авалуева Е.Б., Орешко Л.С., Хавкин А.И. Микробиота и дисбиоз кишечника при целиакии. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021;66(2):116–122.
5. Татарникова Е.Б., Кривошеина О.И. Синдром «сухого глаза»: современные аспекты этиологии и патогенеза. Клиническая офтальмология. 2020;20(3):128–132. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-128-132.
6. Ainola, M.; Porola, P.; Takakubo, Y.; Przybyla, B.; Kouri, V.P.; Tolvanen, T.A.; Hänninen, A.; Nordström, D.C. Activation of plasmacytoid dendritic cells by apoptotic particles—Mechanism for the loss of immunological tolerance in Sjögren's syndrome. Clin. Exp. Immunol. 2018, 191, 301–310.
7. Bai X., Xu Q., Zhang W. Wang C. The gut-eye axis: correlation between the gut microbiota and autoimmune dry eye in individuals with Sjögren Syndrome. Eye & Contact Lens Science & Clinical Practice. 2023;49(1):1-7. DOI:10.1097/icl.0000000000000953
8. Barker J. M., Liu E. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. Adv Pediatr. 2008;55:349-65. doi: 10.1016/j.yapd.2008.07.001.

9. Bron, A.J.; De Paiva, C.S.; Chauhan, S.K.; Bonini, S.; Gabison, E.E.; Jain, S.; Knop, E.; Markoulli, M.; Ogawa, Y.; Perez, V.; et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul. Surf.* 2017, 15, 438–510.
10. Gaglar E., Ugurlu S., Ozenoglu A., Can G., Kadioglu P., Dobrucali A. Autoantibody frequency in celiac disease. *Clinics.* 2009;64:1195-1200.
11. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, Fasano A. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019 Jul 23;17(1):142. doi: 10.1186/s12916-019-1380-z. PMID: 31331324; PMCID: PMC6647104.
12. Craig, J.P.; Nichols, K.K.; Akpek, E.K.; Caffery, B.; Dua, H.S.; Joo, C.K.; Liu, Z.; Nelson, J.D.; Nichols, J.J.; Tsubota, K.; et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul. Surf.* 2017, 15, 276–283.
13. Dos Santos Martins T.G., Sipahi A., dos Santos F.M., Schor P. Eye disorders in patients with celiac disease and inflammatory bowel disease: A study using clinical data warehouse. *European Journal of Ophthalmology.* 2021;1(1):1. DOI:10.1177/11206721211012849
14. Dybala E., Dybala-Przygodzka I., Aghadi A., Cuber I., Bialowas E., Mazurek M. Dry eye syndrome — vicious circle mechanism of disease. *Journal of Education, Health and Sport.* 2023;13(3):207-216. DOI:10.12775/JEHS.2023.13.03.030
15. Erbasan F., Coban D.T., Karasu U., Çekin Y., Yeşil B., Çekin B., Süren D., Terzioğlu E. Primary Sjögren's syndrome in patients with celiac disease. *Turkish Journal of Medical Sciences.* 2017;47(2):430-434. DOI:10.3906/sag-1601-149
16. Fousekis F., Katsanos A., Katsanos K.H., Christodoulou D. Ocular manifestations in celiac disease: an overview. *International ophthalmology.* 2020;40(10). DOI:10.1007/s10792-019-01254-x
17. Golden M.I., Meyer J.J., Patel B.C. Dry Eye Syndrome. StatPearls Publishing. 2022. PMID: 29262012
18. Gunec C.B. A quick review on dry eye syndrome. *Ophthalmology.* 2023. DOI:10.13140/RG.2.2.20416.00003
19. Huang R., Su C., Fang L., Lu J., Chen J., Ding Y. Dry eye syndrome: comprehensive etiologies and recent clinical trials. *Dry eye syndrome: comprehensive etiologies and recent clinical trials. Int Ophthalmol.* 2022;42:3253–3272. <https://doi.org/10.1007/s10792-022-02320-7>
20. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac Disease and Glandular Autoimmunity. *Nutrients.* 2018 Jun 25;10(7):814. doi: 10.3390/nu10070814. PMID: 29941778; PMCID: PMC6073228.
21. Leonard M.M., Camhi S., Huedo-Medina T.B., Fasano A. Celiac disease genomic, environmental, microbiome, and metabolomic (CDGEMM) study design: approach to the future of personalized prevention of celiac disease. *Nutrients.* 2015;7(11):9325–9336. <https://doi.org/10.3390/nu7115470>.
22. Marasco G., Di Biase A.R., Schiumerini R., Eusebi L.H., Iughetti L., Ravaioli F., Scafoli E., Colechia A., Fest D. Gut microbiota and celiac disease. *Dig Dis Sci.* 2016;61:1461–1472. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-4020-2>
23. Melchor S, Sánchez-Piedra C, Fernández Castro M, Andreu JL, Martínez Taboada V, Olivé A, Rosas J, Menor R, García-Aparicio Á, López Longo FJ, Manrique-Arija S, García Vadillo JA, López González R, Narváez J, Galisteo G, González Martín J, Naranjo A, Illera Ó, Moreira B, Raya E, Rodríguez López M, Júdez E, Moriano C, Torrente-Segarra V, García Magallón B, Guillén Astete C, Castellvi I, Bohórquez C, Loricera J, Belzunegui J, Carreira PE; Sjögrenser group, part of the Spanish Society of Rheumatology Systemic Autoimmune Diseases Study Group (EASSER). Digestive involvement in primary Sjögren's syndrome: analysis from the Sjögrenser registry. *Clin Exp Rheumatol.* 2020 Jul-Aug;38 Suppl 126(4):110-115. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33025900.
24. Moon J, Yoon CH, Choi SH, Kim MK. Can Gut Microbiota Affect Dry Eye Syndrome? *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 10;21(22):8443. doi: 10.3390/ijms21228443. PMID: 33182758; PMCID: PMC7697210.
25. Mulak M., Misiuk-Hojić M., Dembska K. Dry eye syndrome in systemic diseases. *Family Medicine and Primary Care Review.* 2008;10(3):968-972.
26. Parzanese I., Qehajaj D., Patrinicola F., Aralica M., Chiriva-Internati M., Stifter S., Elli L., Grizzi F. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2017;8(2):27-38. doi: 10.4291/wjgp.v8.i2.27.
27. Rao P. D. Etiology of dry eye. *Dry Eye Disease Clinical Trial Endpoints — Current State of the Art and Future Perspectives.* 2023. DOI:10.5772/intechopen.110142
28. Şimşek C, Doğru M, Kojima T, Tsubota K. Current Management and Treatment of Dry Eye Disease. *Turk J Ophthalmol.* 2018 Dec 27;48(6):309-313. doi: 10.4274/tjo.69320. PMID: 30605938; PMCID: PMC6330664.
29. Therrien A, Kelly CP, Silvester JA. Celiac Disease: Extraintestinal Manifestations and Associated Conditions. *J Clin Gastroenterol.* 2020 Jan;54(1):8-21. doi: 10.1097/MCG.0000000000001267. PMID: 31513026; PMCID: PMC6895422.
30. Trief D. Dry eye syndrome. *The Columbia Guide to Basic Elements of Eye Care.* 2019;105-115. DOI:10.1007/978-3-030-10886-1\_10
31. Tsubota K., Pflugfelder S.C., Liu Z., Baudouin C., Kim H.M., Messmer E.M., Kruse F., Liang L., Carreno-Galeano J.T., Rolando M., Yokoi N., Kinoshita S., Dana R. Defining dry eye from a clinical perspective. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):9271. doi: 10.3390/ijms21239271.
32. Vidal-Rohr M., Craig J.P., Davies L.N., Wolffsohn J.S. The epidemiology of dry eye disease in the UK: the Aston dry eye study. *Indian Journal of Ophthalmology.* 2023;71(4):1276-1284. DOI:10.4103/IJO.IJO\_2887\_22
33. Yokoi, N.; Georgiev, G.A. Tear-film-oriented diagnosis for dry eye. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2019, 63, 127–136.

© Агеев Кирилл Владимирович (dr.ageevkirill@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»