

ШОКИРОВА МЕХРИНСО МАХМАДЗОКИРОВА

**РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОМПЛЕКСНОГО
ПОЭТАПНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗАДНИХ БЛЕФАРИТОВ,
СОЧЕТАННЫХ С ДЕМОДЕКОЗНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ВЕК**

14.01.07 – глазные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва-2017

Работа выполнена в ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России

Научный руководитель:

Копеева Валентина Григорьевна - доктор медицинских наук, профессор, Научно - образовательного центра ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Официальные оппоненты:

Вериго Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник отдела травматологии и реконструктивной хирургии глаза ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России

Сафонова Татьяна Николаевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «НИИ глазных болезней»

Ведущая организация

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Защита диссертации состоится 23 октября 2017года в --- часов на заседании Диссертационного совета № Д.208.014.01 при ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, Москва, Бескудниковский Бульвар, д.59А.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, Москва, ул. Бескудниковский бульвар, 59А.

Автореферат разослан «22» августа 2017г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Мушкова И.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы обусловлена тем, что по данным разных авторов блефаритами страдают 23,3% от общего числа больных с воспалительной патологией глаз, а последние составляют 40,2% пациентов, обращающихся за амбулаторной помощью (Майчук Ю.Ф., с соавт. 2012., Медведев И.Б., с соавт. 2015).

Из-за различия в патофизиологических механизмах развития воспаления краев век передние и задние блефариты требуют разных подходов лечения. В большинстве случаев при выявлении клеща демодекса на краях век при задних блефаритах офтальмологи противопаразитарные препараты (ПП) назначают без предварительного лечения воспаления краев век (Верхогляд И.В., 2011; Канюков В.Н., с соавт. 2013). Токсичность ПП, в свою очередь, может усугубить течение данного заболевания, что уменьшает эффективность противопаразитарного лечения.

Многочисленные исследования доказали, что гигиена век способствует нормализации слезопродукции, размягчению липидного секрета под действием температуры, а следовательно, лечению синдрома «сухого глаза» (ССГ), восстановлению функций мейбомиевых желез (МЖ), что также снижает количество клеща демодекса на краях век до пороговых значений при демодекозных блефаритах (Брежеский В.В., с соавт. 2011; 2013; Полунин Г. С., с соавт. 2012; Калмыков Р.В., с соавт. 2015; Прозорная Л.П. 2014).

Однако, в большинстве случаев этого недостаточно для купирования сухого кератоконъюнктивита, часто сопутствующего блефаритам, и в таких случаях обычно наряду с гигиеническими процедурами дополнительно назначают слезозаместительные препараты (СЗП). В тоже время важно отметить, что изолированная недостаточность липидного слоя слезной пленки (СП), связанная с патологией МЖ, встречается реже по сравнению с

сочетанием недостатка водного и липидного компонента. Закапывания СЗП, для восполнения одного из компонентов, отсутствующего в слезе, бывает недостаточно для купирования субъективных и объективных симптомов задних блефаритов.

Имеющиеся данные литературы свидетельствуют, что до настоящего времени не было выполнено серьезных сравнительных исследований эффективности слезозаместителей, направленных на восстановление СП и купирование субъективных и объективных симптомов задних блефаритов в зависимости от степени их вязкости – низкой или высокой, по составу – однокомпонентной или многокомпонентной, а также их влияние при длительном применении на характер секрета МЖ и популяции клеща демодекса при сочетанном поражении. Что касается противопаразитарной терапии демодекозных поражений век, то в связи с циклом развития и локализации ее биодоступность не велика (Верхогляд И.В., 2011; Канюков В.Н., 2013). Несмотря на высокую чувствительность клеща демодекса к ПП препаратам и хорошие результаты лечения по данным литературы (Елистарова Л.П., с соавт. 2011; Майчук Ю.Ф., с соавт. 2012; Gao, Ying-Ying., 2012; Полунин Г.С. с соавт. 2012), а также учитывая, что клещи находятся глубоко в протоках МЖ а лекарственное средство не попадает в полость протоков, на практике наблюдаются частые рецидивы демодекоза краев век. Данное обстоятельство создает необходимость применения новых методов лечения, дающих возможность непосредственного местного введения противопаразитарного вещества в полость протоков МЖ.

Таким образом, отсутствие данных о патогенетически ориентированном лечении, о малой эффективности ПП препаратов, а также частые рецидивы демодекозных поражений век, определяют целесообразность поэтапного лечения пациентов и указывают на необходимость разработки методики противопаразитарной терапии и выбора СЗП в комплексном лечении задних блефаритов, сочетанных с демодекозным поражением век (ЗБДВ).

Цель работы – разработка методики комплексного лечения задних блефаритов, сочетанных с демодекозным поражением век.

Задачи:

1. Исследовать содержимое секрета мейбомиевых желез у пациентов с задними блефаритами, сочетанными с демодекозным поражением век, определить плотность инвазии клеща рода демодекс и выживаемость клеща под воздействием противопаразитарных средств (*in vitro*).
2. Изучить состав микрофлоры конъюнктивальной полости, ее чувствительность к антибиотикам, а также изучить изменение краев век и характер секрета мейбомиевых желез в зависимости от выявленного возбудителя и плотности клещевой инвазии у пациентов с задними блефаритами, сочетанными с демодекозным поражением век.
3. Определить наиболее информативные методы диагностики синдрома «сухого глаза» у больных задними блефаритами, сочетанными с демодекозным поражением век.
4. Оценить клиническую эффективность группы многокомпонентных слезозаместителей, патогенетически направленных на восстановление липидного слоя слезной пленки (1-гидроксипропилгуар и 2-кармеллоза натрия) в сравнении с группой классических слезозаместителей (3-карбомер, 4-гипромеллоза) при лечении задних блефаритов, сочетанных с демодекозным поражением век.
5. Выработать комплексную схему поэтапного лечения задних блефаритов, сочетанных с демодекозным поражением век, и оценить её эффективность.
6. Разработать и оценить эффективность нового способа локального применения противопаразитарного препарата на основе препарата содержащего в составе 7% метронидазола, методом зондирования мейбомиевых желез при лечении задних блефаритов, сочетанных с демодекозным поражением век.

Научная новизна результатов исследования

- Разработана патогенетически ориентированная, комплексная, поэтапная методика лечения задних блефаритов, сочетанных с демодекозным поражением век.
- Впервые проведено исследование влияния плотности клещевой инвазии на состояние краев век и характер секрета.
- Впервые изучена зависимость изменения краев век от вида микрофлоры конъюнктивальной полости у пациентов с задними блефаритами, сочетанными с демодекозными поражениями век.
- Впервые представлена сравнительная оценка эффективности разных слезозаместителей по степени их вязкости и по составу с учетом показателей восстановления липидного, муцинового и водного слоя слезной пленки в комплексном поэтапном лечении задних блефаритов, сочетанных с демодекозным поражением век.

Практическая значимость результатов исследования

- Выявлена высокая чувствительность (85%) условно-патогенной микрофлоры к фторхинолонам четвертого поколения при лечении задних блефаритов, сочетанных с демодекозным поражением век.
- Разработана и внедрена в клиническую практику новая доступная методика местного противопаразитарного лечения демодекозных блефаритов методом зондирования протоков МЖ, позволяющая повысить биодоступность препарата и достичь достоверно стойких результатов лечения данного заболевания.
- Предложена комплексная методика поэтапного лечения задних блефаритов, сочетанных с демодекозным поражением век, включающая противовоспалительную и слезозаместительную терапию (на первом этапе) массаж век на фоне гигиенических процедур с применением очищающих гелей и тепловых процедур (на втором этапе) и местное противопаразитарное лечение при необходимости с применением

зондирования протоков МЖ на завершающем этапе лечения. Методика обеспечивает длительную ремиссию демодекозных поражений и может применяться в широкой клинической практике.

Основное положение, выносимое на защиту

Патогенетически направленное лечение задних блефаритов, сочетанных с демодекозным поражением век должно быть комплексным и поэтапным: на первом этапе – противовоспалительная терапия, направленная на купирование отека и гиперемии век, на втором этапе – трехкратные сеансы щадящего массажа век в условиях гигиенических и тепловых процедур и только на завершающем этапе – местная противопаразитарная терапия (при необходимости с зондированием мейбомиевых желез с обязательным использованием на всех этапах слезозаместителей на основе гидроксипропилгуара и кармеллозы натрия, которые способствуют разжижению секрета мейбомиевых желез, восстановлению слезной пленки и поддерживают длительную ремиссию заболевания. Подобный порядок лечения менее травматичен для краев век, повышает биодоступность противопаразитарных препаратов и эффективность противопаразитарного лечения, а также длительность ремиссии задних блефаритов, сочетанных с демодекозом век.

Внедрение в практику

Разработанные методы лечения ЗБДВ внедрены в научно-клиническую и практическую деятельность головной организации ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (Москва), а также включены в курс лекций Научно-Образовательного центра ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (Москва).

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на

следующих конференциях: научно-практическая конференция офтальмологов Южного Федерального округа «Инновационные технологии в офтальмологической практике регионов» (Астрахань, 2014); научно-практическая конференция по офтальмохирургии с международным участием «Восток-Запад - 2014» (Уфа, 2014); Всероссийские научно-практические конференции с международным участием «Федоровские чтения» (Москва, 2013, 2014, 2016).

Публикации

Тема диссертации освещена в 12-и работах, из них 6 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных научных результатов по темам диссертаций. Получен патент на изобретение РФ №2017117339.

Структура и объем диссертации

Текст диссертации изложен на 138-и страницах, содержит 35 таблиц и 13 рисунков. Работа состоит из введения и 5 глав, включающих обзор литературы, четырёх глав собственных исследований, заключение, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 224 источника, из которых 108 отечественных и 116 иностранных. Работа выполнена в ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (генеральный директор - доктор медицинских наук, профессор Чухраев А.М.) на базе отдела терапевтической офтальмологии (заведующий доктор медицинских наук, профессор Майчук Д.Ю.)

Характеристика клинического материала

В основу работы положены результаты клинического исследования, проведенного в двух частях, а также лабораторного и экспериментального исследования. В первой части работы проанализированы результаты лечения 150 пациентов в возрасте от 35 до 82 лет (основное количество после 57 лет), с гипосекреторной формой заднего блефарита, сочетанного с демодекозным поражением век. Все пациенты были равномерно разделены

на четыре группы и группу контроля по 30 человек. Распределение больных по группам определялось только по виду применяемого слезозаменителя: Первая группа получала СЗП на основе гидроксипропилгуара, вторая – СЗП на основе кармеллозы натрия; третья группа – СЗП на основе карбомера 984; четвертая группа – СЗП на основе гипромеллозы. Больные контрольной группы СЗП не получали.

В клинике использовали следующую схему поэтапного лечения: 1 этап – противовоспалительная терапия (мазь Декса-гентамицин 2 раза в день в течение 10 – дней), 2 этап – трехкратные сеансы массажа век на фоне терапевтических гигиенических процедур для кожи век и ресниц – (Тea -гель 2 раза в день в течение 1,5 месяцев, теплые компрессы на область век в течение 3-5 мин для размягчения загустевшего секрета МЖ и облегчения его эвакуации непосредственно перед проведением массажа), 3 этап – противопаразитарная терапия (Гликодем 2 раза в день в течение 45-дней).

По плотности клещевой инвазии, подтвержденной лабораторным методом исследования, пациенты были разделены на три подгруппы. В первую подгруппу входили пациенты с наличием клеща демодекс до 9-ти, что составило 78 человек (52%), вторую подгруппу составили пациенты с наличием клеща демодекс от 10 до 15, что выявлено у 39 человек (26%), третью подгруппу составили пациенты с количеством клеща демодекс от 16 и выше, что было выявлено у 33-х больных (22%). При этом, количество клеща демодекса, найденное на ресницах во всех стадиях развития (яйцо личинка, имаго), у каждого пациента было суммировано.

В первой части клинического исследования изучено: влияние плотности клещевой инвазии на состояние краев век и характера секрета мейбомиевых желез, была определена эффективность слезозаместительных препаратов и разработана схема лечения больных с ЗБДВ.

Вторая часть клинического исследования включала: обоснование эффективности поэтапной терапии у больных с задними блефаритами,

сочетанным с демодекозным поражением век, а также оценку эффективности способа локального применения противопаразитарного препарата Гликодем содержащий в составе 7% метронидазол, связанного с зондированием мейбомиевых желез у 30 пациентов основной группы. Контрольную группу составили 30 пациентов, получавшие противопаразитарную терапию без зондирования МЖ. Пациентам и основной и контрольной группы до проведения противопаразитарной терапии проведено лечение по схеме, разработанной в первой части клинического исследования: противовоспалительная терапия, массаж век на фоне гигиенических процедур и слезозаместительная терапия. Выбор СЗП основывался на слезозаместителях, показавших лучшие результаты в первой части работы. Таковыми явились: препараты на основе кармеллозы натрия и гидроксипропилгуара.

Методы исследования

При первичном осмотре изучали анамнез, проводили специальное анкетирование, расчет интегральных показателей субъективного дискомфорта и объективных проявлений (по Бржескому В.В. и Сомову Е.Е. с изменениями 2003), Стандартное офтальмологическое обследование включало: визометрию и биомикроскопию. Дополнительные методы исследования включали: оценку слезопродукции (тест Ширмера1, биометрию нижнего слезного мениска); оценку состояния краев век (состояние ресниц, устьев протоков и самих МЖ); состояние секрета МЖ (биомикроскопия, компрессионная проба); оценку стабильности СП (проба Норна); оценку состояния глазной поверхности витальными красителями (флюоресцеин, лиссамин зеленым). Исследования проводились до и после лечения и в различные сроки наблюдения (2 недели, 1-3, 6 месяцев).

В анкетах анамнеза учитывали наличие и длительность симптомов заболевания, ранее проводимое лечение, наличие системных заболеваний. Выраженность субъективных симптомов задних блефаритов (слезотечение, дискомфорт, боли, покраснение, чувство соринки), объективных симптомов

(гиперемии, отечность и утолщение краев век) оценивали по 4-х балльной шкале, где 0 баллов – отсутствие симптома, 1 балл – наличие лёгких проявлений, 3 балла – умеренные проявления, 4 балла – выраженные проявления, а затем результаты суммировали и усредняли. Так же оценивали состояние корней ресниц по наличию или отсутствию муфт и кератинизации.

Выделительную функцию МЖ оценивали по методике (M.S.Norn 1994), где в норме на краях век видны отверстия их выводных протоков. Стеноз не контурирует выводные протоки, но при надавливании выделяется капля секрета, а при облитерации – секрет отсутствует, далее, для оценки состояния отверстий протоков МЖ, их количество разделили на три градации: до 10 облитерированных отверстий, до 20, и выше 20 – т.е. 1/3, 2/3, 3/3 – полная облитерация протоков МЖ.

Функциональное состояние МЖ определяли с помощью компрессионной пробы (по Korb D.R., 2002). Результаты компрессионного теста (оценка консистенции липидного секрета), оценивали по 4-х балльной шкале: прозрачная или мутная жидкость, непрозрачное густое отделяемое, выделяется полутвердое вещество (паста) или восковидное вещество полностью закупоривающее протоки МЖ.

Также по общепринятым методикам в баллах оценили состояние конъюнктивы: Гиперемия – 0 – норма (отсутствие гиперемии), 1 – легкая гиперемия, 2 – выраженная гиперемия, 3 – смешанная инъекция.

Отек – 0 – норма (отсутствие отека), 1 – отек слабо выражен, 2 – отек выражен, 3 – ярко выраженный отек. Фолликулы – 0 – норма (отсутствие фолликулов), 1 – наличие единичных фолликул, 2 – множественно мелкие фолликулы, 3 – множественно мелкие фолликулов в сочетании с крупными фолликулами. Отделяемое – 0 – отсутствует, 1 – наличие отделяемого.

Конъюнктивальные складки оценили по методике Н.Нoh (1999). Степень – 0 – отсутствуют, 1 – мелкие складки, не достигающие нормального уровня слезного мениска, 2 – складки единичные, но

соответствующие уровню нормального слезного мениска, 3 – складки многочисленные, несколько выше слезного мениска в норме, 4 – множественные высокие складки, наползающие на свободный край века.

Повреждение глазной поверхности оценивали по степени выраженности кератопатии, по площади и интенсивности окрашивания роговицы флюоресцеином. По 3-х балльной шкале оценивали степень окраски в 5 сегментах (верхний, нижний, латеральный, медиальный и центральный). Степень поражения конъюнктивы определяли при окрашивании ее поверхности лиссамин зеленым по трехбалльной шкале аналогично оценке окрашивания роговицы. Максимальное количество баллов для роговицы было 15, а для конъюнктивы - 18, при этом значения более 3 баллов считали патологическими.

Лабораторные исследования включали: бактериологическое исследование мазка с конъюнктивы, посев бактериологического материала для определения чувствительности к антибиотикам; исследование клеща рода демодекса на эпилированных ресницах.

Экспериментальные исследования проведены в двух этапах (у всех пациентов получено информированное согласие). На первом этапе экспериментального исследования у 16 человек изучали наличие клеща рода демодекс в секрете МЖ, выдавленного из протоков МЖ. На втором этапе изучали выживаемость клеща демодекс при непосредственном воздействии на него препаратов, используемых при лечении демодекоза краев век

Математическая обработка данных проведена с использованием программы Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc, США). Вычисляли среднюю арифметическую величину, стандартное отклонение, достоверность различий по критерию Стьюдента, критерию знаков.

Результаты исследований

Экспериментальный раздел. При экспериментальном исследовании наличие клеща демодекс в секрете МЖ выявлено независимо от консистенции липидного секрета МЖ по данным компрессионной пробы. При восковидном веществе (секрет МЖ– 4 балла) может быть выявлено такое же количество клеща демодекс, как и при содержании прозрачной жидкости (секрет МЖ – 1 балл). см. табл.1.

Таблица №1

Наличие клеща демодекс в секрете МЖ по результатам компрессионной пробы (n=16)

Оценка секрета МЖ по компрессионной пробе	Баллы	Количество глаз	Количество протоков МЖ	Количество клещадемодекса			Всего
				Яйцо	Личинка	Имаго	
Прозрачная жидкость	0	3	16	3	1	2	6
Сальная и несколько мутная жидкость	1	4	16	4	3	1	8
Непрозрачное густое отделяемое	2	3	16	3	3	1	7
Полутвердое вещество	3	2	16	2	2	2	6
Восковидное вещество	4	4	16	3	1	3	7

В процессе экспериментального исследования также было проведено изучение выживаемости клеща рода демодекса на всех стадиях развития под воздействием противопаразитарных средств *in vitro*. Мгновенная гибель клеща (до 10 сек), вплоть до растворения хитиновой оболочки, наблюдалась при непосредственном нанесении препарата Гликодем (Ас-Ком, Россия) и Настойки календулы (Горно-Алтайск, Россия).

Соответственно, данные препараты могут быть рекомендованы в качестве противопаразитарной терапии больным с ЗБДВ.

Лабораторный раздел. При изучении состава микрофлоры конъюнктивальной полости у больных с ЗБДВ в 76,5% случаев в конъюнктивальной полости выявлена условно патогенная-микрофлора, в 6,4% случаев – нормальная микрофлора и в 17,1% – отсутствие роста бактерий, что подтверждает важную роль бактерий в течении данного заболевания. Что касается бактерий, влияющих на липиды в секрете МЖ, то они обнаружены: в 12,4% случаев *S.aureus*, в 46% *S.epidermidis* и в 4,3% случаев *Corynebacterium xerosis*.

Микрофлора конъюнктивальной полости у пациентов ЗБДВ показала наиболее высокую чувствительность к антибиотикам группы фторхинолонов: Левофлоксацину (85%) и Офлоксацину (77,6%). Максимальная резистентность выделенной микрофлоры была отмечена к Эритромицину 38% и Хлорамфениколу (22,3%).

Клинический раздел.

1-я часть. Разработка методики лечения задних блефаритов, сочетанных с демодекозным поражением век. Результаты клинических исследований на первом этапе работы позволили выявить, что наибольшее число больных, обратившихся за лечением, были в возрасте от 51 до 60 лет – 50,3% всего количество пациентов. По нашим данным, пациенты с ЗБДВ значительно чаще встречаются у женщин – 74%.

При изучении влияния плотности клещевой инвазии краев век на характер секрета МЖ все пациенты первой части клинического исследования были разделены на три подгруппы. Первая подгруппа с количеством клеща демодекса до 9-и, что составило 78(52%) пациентов, вторая подгруппа с наличием клеща демодекса от 10-и до 15-и, что составило 39(26%) пациентов, третья подгруппа – от 16-и и выше, что составило 33(22%) пациента.

По результатам компрессионной пробы оценка «0» баллов в первой подгруппе выявлена у 8(10,2%) пациентов, во второй – у 5(12,8%), в третьей подгруппе – так же у 5(15%). Оценка «4» балла в первой подгруппе выявлена у 18(23%), во второй подгруппе – у 8(20,5%), в третьей подгруппе – у 9(27%) пациентов. При изучении кератинизации краев век и наличия муфт на ресницах у пациентов первой подгруппы, независимо от градации плотности секрета, муфты были обнаружены у 36(46,1%) пациентов, отсутствие муфт – у 42 (53,8%) пациентов. – У второй подгруппы наличие муфт было у 27(69,2%) пациентов, отсутствие – у 12(30,7%) пациентов. Среди пациентов 3 подгруппы наличие муфт было у 18(54,5%) пациентов, а отсутствие – у 15(45,4%) пациентов соответственно. Анализируя полученные результаты и учитывая, что корреляции между количеством особей демодекс и состоянием краев век не было найдено, было установлено, что кератинизация краев век и наличие муфт на ресницах могут быть вторичны на фоне хронического воспаления век.

Степень выраженности гиперемии конъюнктивы и краев век, оцениваемая по 4-х балльной системе, при наличии бактерий, влияющих на липиды в секрете МЖ, и при наличии других видов бактерий в конъюнктивальной полости, статистически была не достоверной $p > 0,5$ Средний балл при этом составил $(1,8 \pm 0,7 / 1,7 \pm 0,6$ по сравнению с $-1,7 \pm 0,6 / 1,7 \pm 0,5$.

Данные оценки выделительной функции протоков МЖ по состоянию их устьев показали, что большее количество облитерированных протоков МЖ наблюдается у пациентов с наличием бактерий, влияющих на липиды в секрете мейбомиевых желез. Полная закупорка устьев протоков МЖ наблюдается у 21,2% больных (см. табл.2).

Таблица №2

Степень закупорки протоков МЖ по состоянию их устьев (n=210)

Бактерии конъюнктивальной полости	Градации закупоренных устьев протоков МЖ					
	1/3(первая степень)		2/3 (вторая степень)		3/3(третья степень)	
	п	%	п	%	п	%
Бактерий, влияющих на мейбомиевые липиды (n=132)	50	37,8	54	40,9	28	21,2
Другие бактерии (n=42)	30	71,4	9	21,4	3	7,1
Отсутствие роста (n=36)	21	58,3	10	27,7	5	13,8

Результаты исследований частоты встречаемости демодекоза краев век и кожи лица по подгруппам клещевой инвазии показали, что, чем больше клеща демодекса на краях век, тем чаще он встречается на коже лица. Об этом свидетельствовало сочетание клеща демодекса на краях век и коже лица в 48% случаев у пациентов второй и третьей подгруппы клещевой инвазии. При этом необходимо заметить, что клинические проявления демодекоза лица (покраснение, отечность, неровность кожных покровов, единичные папулы) были выявлены только у 21% пациентов.

Поэтапное лечение: противовоспалительная терапия, массаж век на фоне гигиенических, противопаразитарная терапия и применения СЗП на всех этапах (многокомпонентных СЗП с переменной вязкостью на основе гидроксипропилгуара и кармеллозы натрия – первая и вторая группа и однокомпонентный СЗП с высокой и низкой вязкостью на основе карбомера и гипромеллозы – третья и четвертая группа), лечения по сравнению с контрольной группой без применения слезозаместителей показали следующее:

– статистически достоверное снижение показателей субъективного дискомфорта по сравнению с исходными данными выявлено через 2-недели у пациентов всех групп. В последующие сроки до 6-месяцев достоверно

лучшие результаты получены у пациентов первой и второй группы, получавших многокомпонентные СЗП с переменной вязкостью на основе гидроксипропилгуара и кармеллозы натрия в то время как у пациентов 3-й и 4-й группы, применявших однокомпонентные СЗП на основе карбомера (высокая вязкость) и гипромелозы (низкая вязкость) статистически достоверные данные сохранились только 3-месяца, а в контрольной группе без применения слезозаместителей данные были достоверными только 1 месяц;

– из характерных клинических признаков синдрома ССГ и заднего блефарита быстрее всего отмечали уменьшение гиперемии краев век. У пациентов первой и второй группы поверхность реберного края век выравнивалась в среднем через 2 недели, утолщение краев век становилось минимальным уже через 3 недели после курсов массажа век. В третьей и четвертой группе отечность ресничных краев век держалась дольше – до месяца. В контрольной группе тенденция к улучшению биомикроскопических параметров была отмечена также в конце первой недели, однако на втором месяце наблюдения данные статистически не были достоверными;

– методом окрашивания витальными красителями – лиссамин зеленым и флюоресцеином натрия, выявляющим ксероз конъюнктивы и дефекты роговицы, выявлено восстановление эпителия роговицы в течение 2-3 недель у всех пациентов четырех основных групп. В эти сроки у 5-ти пациентов (из 30) в контрольной группе еще сохранялось слабое окрашивание роговицы. Разница между показателями статистически достоверна ($p < 0,01$). В среднем окрашивание конъюнктивы лиссамин зеленым до лечения составило $5,4 \pm 0,4$ балла, после лечения $1,3 \pm 0,4$ балла;

– для диагностики ССГ у пациентов всех групп наиболее показательным оказалось время разрыва слезной пленки (проба Норна) и высоты стояния слезного мениска, в то время как тест Ширмера 1 был менее информативен поскольку хаотично изменялся в течение всего периода

наблюдения. Средние значения пробы Норна у всех пациентов основных групп через 2 недели были $9,2 \pm 1,4$ балла по сравнению с исходными данными $2,9 \pm 1,0$ балла. Более выраженное повышение стабильности СП в сроке 1 месяц от начала лечения отмечено в первой и второй группах (соответственно $12,1 \pm 1,4$ и $11,3 \pm 0,7$ балла) по сравнению с третьей, четвертой и контрольной группами ($10,7 \pm 1,3$ / $9,3 \pm 0,9$ / $8,4 \pm 0,6$). Согласно данным пробы Норна, полученный лечебный эффект сохранялся до 6 месяцев в 1 и 2 группе наблюдения, до трех месяцев в 3 и 4 группе, до одного месяца в контрольной группе ($p < 0,01$). Проба Ширмера 1 хаотично менялась в начале и в течение всего периода наблюдения;

– среднее значение компрессионной пробы у пациентов первой и второй группы до лечения составило $2,9 \pm 0,9$ балла, через 2 месяца после лечения – $0,6 \pm 0,8$, через 4 мес. – $0,5 \pm 0,7$ и через 6 месяцев – $0,4 \pm 0,6$ балла. В целом, многокомпонентные СЗП с переменной вязкостью оказались наиболее эффективными и как следствие обязательными компонентами в комплексном лечении данных пациентов;

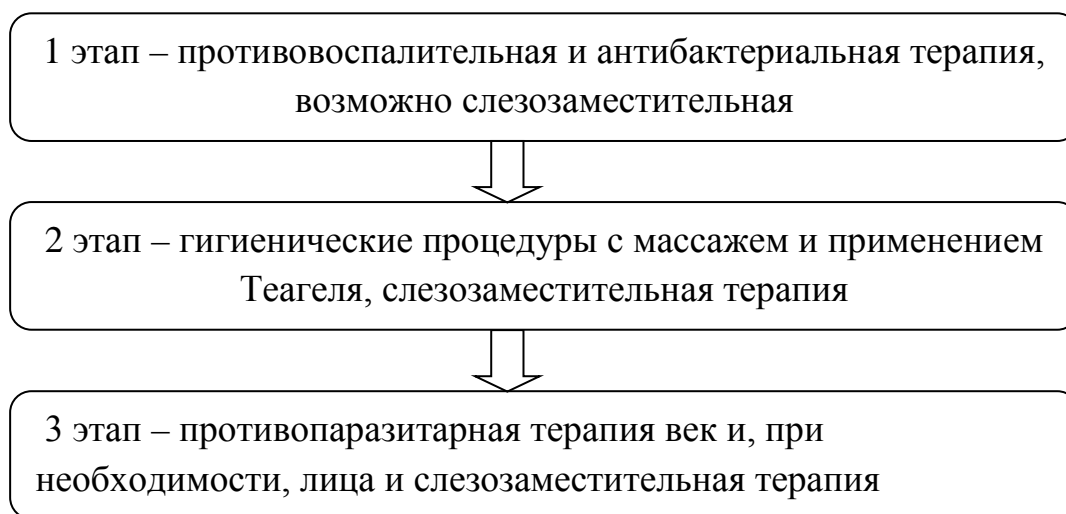
– при изучении переносимости СЗП при непосредственном и длительном закапывании, а так же затуманивание зрения выявлена достаточно хорошая переносимость во всех группах получавшие СЗП. Только в третьей группе оценка затуманивание зрения отмечено у 6-ти пациентов. В целом многокомпонентный СЗП с переменной вязкостью оказался наиболее эффективным и можно сказать, что является обязательным компонентом в комплексном лечении данных пациентов.

После проведения двух этапов лечения, еще до этапа противопаразитарной терапии, во всех группах было отмечено уменьшение количества клещей на ресницах в 24% случаев, количество особей увеличилось в 14% случаев, без изменения - 62% случаев. Через 1 месяц от начала лечения пациентам с увеличением количества особей клеща и отсутствием динамики был назначен препарат Гликодем в течение 45-ти дней. Противопаразитарный препарат не назначался тем пациентам, у

которых после первых двух этапов лечения уменьшилось количество особей демодекса до пределов пороговых значений (менее 4-х особей).

На основании анализа результатов клинических и лабораторных исследований и эффективность разработанного поэтапного лечения внедрена схема терапии ЗБДВ: (противовоспалительная терапия гигиенические процедуры, слезозаместительная терапия и последнем этапе противопаразитарная терапия)

Схема лечения



2-я часть. Обоснование эффективности предложенной схемы лечения и разработки методики противопаразитарной терапии. Всем пациентам основной и контрольной группы до проведения противопаразитарной терапии было проведено лечение по схеме, разработанной в первой части клинического исследования (противовоспалительная терапия, гигиенические процедуры с массажем век и слезозаместительная терапия). Выбор СЗП основывался на препаратах, показавших лучшие результаты на первом этапе клинического исследования. Таковыми явились препарат на основе кармеллозы натрия и препарат на основе гидроксипропилгуар. Третий этап лечения- противопаразитарная терапия проведена методом зондирования мейбомиевых желез.

Методика зондирования мейбомиевых желез

При проведении зондирования выводных протоков МЖ использовали микрошпатель, применяемый в хирургии катаракты (фирмы «Титан Медикал», Россия). Выбор данного инструмента был обусловлен тем, что диаметр рабочей части шпателя соответствует диаметру отверстий выводных протоков МЖ. Пациентам основной группы в условиях инстилляционной анестезии 0,4% - раствором оксибупрокаина (Инокаин, promed Exports LTD) под контролем щелевой лампы на края век с помощью отдельных стерильных ватных палочек наносился густым слоем препарат Гликодем, затем микрошпателем проталкивали препарат в каждый проток МЖ. Процедуру выполняли 1 раз в день в течение 45 дней. При выполнении данной процедуры у 6-ти пациентов, в анамнезе которых присутствовали неоднократно перенесенные халязионы, ячмени, а также, из-за облитерации, атрофии и деформации некоторых отверстий выводных протоков МЖ, протолкнуть ПП Гликодем в полость протоков не удалось, в связи с чем для противопаразитарного воздействия по окончании процедуры оставшийся на краях век препарат оставляли еще на 30 минут и только затем ватной палочкой убирали с краев век. Заканчивали процедуру инстилляцией антисептическим препаратом Витабакт (Thea, Франция). У каждого пациента процедура длилась около 15-мин. Процедуру выполняли 1 раз в день в течение 45 дней.

Об убедительном противопаразитарном эффекте препарата Гликодем свидетельствовали результаты противопаразитарной терапии с использованием данного препарата методом зондирования МЖ. Установлено, что в 86,6% случаев среди больных основной группы после проведение противопаразитарной терапии методом зондирования МЖ клещи не обнаруживаются. При этом отсутствие клещей у пациентов получавшие традиционную противопаразитарную терапию т.е. без зондирования протоков МЖ не наблюдалось. Количество особей демодекса

в пределах пороговых значений выявлено в 6,7% случаев пациентов основной группы и 66,6% случаев пациентов контрольной группы.

Таким образом, в схеме лечения разработанной в первой части клинического исследования, противопаразитарную терапию можно провести методом зондирования мейбомиевых желез.

Выводы

1. При задних блефаритах, сочетанных с демодекозным поражением век, в секрете мейбомиевых желез, не зависимо от его консистенции, встречаются клещи рода демодекс во всех стадиях развития (яйцо, личинка, имаго). При экспериментальном исследовании *in vitro* выявлена высокая выживаемость клеща рода демодекс при воздействии ряда современных противопаразитарных средств. Выявлена чувствительность клеща только к препаратам Метронидазола 7% (Гликодем), и Настойке календулы. Клинические и ретроспективные исследования показали, что кератинизация и наличие муфт вокруг ресниц на краях век могут быть вторичным проявлением хронического воспаления и не зависеть от количества выявленных особей демодекса.

2. У пациентов с задними блефаритами, сочетанными с демодекозным поражением век, в конъюнктивальной полости в 76,5% случаев встречается условно-патогенная, а в 6,4% - нормальная микрофлора. Наличие микробной флоры в конъюнктивальной полости в 75,8% случаев приводит к сужению протоков мейбомиевых желез, а в дальнейшем в 21,2% случаев – к полной их облитерации. В 85% случаев выявленные бактерии были чувствительны к фторхинолонам четвертого поколения.

3. В диагностике синдрома «сухого глаза» при задних блефаритах наиболее информативными являются исследование времени разрыва слезной пленки (проба Норна) и высоты стояния слезного мениска. Тест Ширмера 1 наименее информативен.

4. Инстилляций слезозаместительных препаратов с переменной вязкостью

на основе гидроксипропилгуара и кармеллозы натрия у больных с задними блефаритами, сочетанными с демодекозным поражением век, способствуют длительной ремиссии (более 6-ти месяцев) объективных и субъективных симптомов, по сравнению со слезозаместителями на основе карбомера и гипромеллозы до 3-х месяцев. Многокомпонентные слезозаместительные препараты с переменной вязкостью необходимо включать в комплексное лечение пациентов с данной патологией.

5. При использовании разработанной новой методики локального применения противопаразитарного препарата содержащей в составе 7% метронидазола (Гликодем) путем зондирования мейбомиевых желез в схеме лечения задних блефаритов, сочетанных с демодекозным поражением век, в 86,6% случаев выявлен убедительный акарицидный эффект, способствующий длительной ремиссии заболевания. Данная методика позволяет ввести лекарственное средство непосредственно в полость протоков мейбомиевых желез.

6. Предложенная поэтапная схема лечения пациентов с задними блефаритами, сочетанными с демодекозным поражением век, включает три этапа в логической последовательности:

- антибактериальная противовоспалительная терапия, позволяющая устранить гиперемию и отечность век;

- массаж век, выполняемый на фоне гигиенических процедур после противовоспалительной терапии менее травматичен и более эффективен, исключает возможность бактериального обсеменения;

- на завершающем этапе назначаются противопаразитарные препараты. Они легче проникают в освобожденные устья протоков МЖ, увеличивается их биодоступность. Слезозаместители применяются на всех этапах лечения. Эффект ремиссии при использовании данной методики лечения в 3 раза более длительный по сравнению с контрольной групп

Практические рекомендации

1. Пациентам с ЗБДВ необходимо поэтапное лечение: при наличии явлений конъюнктивита в начале антибактериальная терапия; далее противовоспалительная и слезозаместительная терапия; гигиенические процедуры век, и только последним этапом противопаразитарное лечение.
2. При назначении антибактериальных препаратов необходимо отдавать предпочтение фторхинолонам четвертого поколения.
3. Наряду с гигиеническими процедурами при лечении задних блефаритов, с целью воздействия на секрет мейбомиевых желез рекомендуется постоянное применение многокомпонентных слезозаместителей с переменной вязкостью на основе гидроксипропилгуара и кармеллозы натрия 2-3 раза в день.
4. С профилактической целью пациентам с патологией мейбомиевых желез необходимы курсы гигиены век с применением препарата Теагель 2 раза в день в течение 1,5 месяца 2-3 раза в год.
5. Независимо от количества особей клеща демодекса, выявленных на краях век и кожных проявлениях, необходима консультация и совместное лечение таких больных с дерматологами.

Список сокращений

ВРСП – время разрыва слезной пленки
ДМЖ – дисфункция мейбомиевых желез
ЗБДВ – задние блефариты, сочетанные с демодекозным поражением век
ИД – индекс деформации
МЖ – мейбомиевы железы
ОКТ – оптическая когерентная томография
ПП – противопаразитарные препараты
СП – прероговичная слезная пленка
СЗП – слезозаместительные препараты
ССГ – синдром «сухого глаза»

Список научных публикации по теме диссертации

1. Васильева О.А., Майчук Д.Ю., Пронкин И.А., Шокирова М. М. Язва роговицы, ассоциированная с блефаритом, на фоне латентной герпесвирусной инфекции и дисбактериоза кишечника в детском возрасте (клинический случай) Офтальмохирургия. – 2013. – №2. – С. 85-87.
 2. Майчук Д.Ю., Шокирова М.М., Пронкин И.А. Изменение популяции демодекса на фоне слезозаместительной терапии при лечении задних блефаритов // Точка зрения. Восток – Запад. – 2014. – №1. – С. 188-189
 3. Шокирова М.М., Майчук Д.Ю. Частота встречаемости патогенной микрофлоры конъюнктивальной полости при патологии мейбомиевых желез, сочетанных с демодекозным поражением век. // Федоровские чтения. – 2014: материалы науч. конф. – С. 206.
 4. Шокирова М.М., Майчук Д.Ю. Влияние плотности клещевой инвазии демодекса на характер секрета мейбомиевых желез и краев век. // Хирургия и фармакотерапия в современной офтальмологической практике – 2014: материалы науч. конф. – С 86.
 5. Шокирова М.М., Майчук Д.Ю. Анализ микрофлоры конъюнктивальной полости мейбомитов, сочетанных с демодекозным поражением век. // Инновационные технологии в офтальмологической практике регионов – 2014: материалы науч. конф. – С. 408 - 409.
 6. Майчук Д. Ю., Васильева О. А., Шокирова М. М., Применение 0,05% циклоsporина при различных заболеваниях глазной поверхности. Вестник офтальмологии. – 2014. – № 2. – С. 68-71.
 7. Майчук Д.Ю., Шокирова М.М. Блефариты-демодекоз, аллергия, инфекция - как это связать? allergycliniks.ru>articles/allergiya-i-demodekoz.
 8. Майчук Д.Ю., Шокирова М.М., Симонова Т.А., Малышева З.Г. Корреляция формирования демодекозных поражений кожи лица и век и некоторые подходы к их комплексному лечению. Офтальмология. – 2015. №1. – С.63-65.
 9. Шокирова М.М., Майчук Д.Ю., Симонова Т. А. Выбор слезозаместительной терапии задних блефаритов, сочетанных с демодекозным поражением краев век. В книге: X Съезд офтальмологов России. – 2015. С. 67.
-

10. Копаева В.Г., Шокирова М.М. Комплексное поэтапное лечение задних блефаритов, сочетанных с демодекозом век. Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2016 – №4. С. 49-56.

11. Шокирова М.М., Копаева В.Г. Оценка эффективности патогенетического слезозаместительного компонента в комплексном поэтапном лечении задних блефаритов, сочетанных с демодекозным поражением краев век. Офтальмохирургия. – 2017 – №1. – С. 78-82.

12. Шокирова М.М., Копаева В.Г., Малышева З.Г., Симонова Т.А. Состояние краев век в зависимости от выявленного возбудителя в конъюнктивальной полости, у пациентов с задними блефаритами, сочетанными с демодекозным поражением век. Практическая медицина 2017 – №6.

Патенты по теме диссертации

Патент РФ №2017117339 от 19.05.2017 года. «Способ комплексного поэтапного лечения задних блефаритов, сочетанных с демодекозным поражением век». Авторы: Копаева В.Г., Шокирова М.М.