

**ШОКИРОВА  
МЕХРИНИСО МАХМАДЗОКИРОВНА**

**Разработка методики комплексного поэтапного лечения задних  
блефаритов, сочетанных с демодекозным поражением век**

14.01.07 – глазные болезни

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор Копаева В. Г.

Москва – 2017 г.

## СОДЕРЖАНИЕ

	Страница
<b>Введение</b>	5
<b>Глава 1. Современные представления о задних блефаритах, сочетанных с демодекозным поражением век (обзор литературы)</b>	11
1.1. Структура мейбомиевых желез и строение прероговичной слезной пленки	11
1.2. Эпидемиология, патогенез и клиника задних блефаритов, сочетанных с демодекозным поражением век	15
1.3. Состояние вопроса о диагностике задних блефаритов в современной офтальмологии	22
1.4. Характеристика существующих методов лечения задних блефаритов, сочетанных с демодекозным поражением век	28
1.5. Заключение по обзору литературы	36
<b>Глава 2. Общая характеристика клинических наблюдений и методов исследования</b>	38
2.1. Клиническая характеристика исследуемых пациентов	38
2.1.1. Характеристика больных при разработке методики поэтапного лечения - первая часть клинического исследования	38
2.1.2. Характеристика больных при разработке методики противопаразитарного лечения - вторая часть клинического исследования	41
2.2. Методы исследования	42
2.2.1. Клиническое обследование	42
2.2.2. Офтальмологические исследования	43
2.2.3. Лабораторные и экспериментальные исследования	48
2.3. Методы лечения	51
2.3.1. Первый этап лечения - противовоспалительная терапия	51
2.3.2. Второй этап лечения - массаж век и гигиенических процедуры	51
2.3.3. Третий этап лечения - противопаразитарная терапия традиционным методом и методом зондирования мейбомиевых желез	52
2.3.4. Слезозаместители, использованные в работе	53
2.4. Статистические методы обработки данных	54
<b>Глава 3. Результаты экспериментальных и клинко-лабораторных исследований</b>	55
3.1. Результаты клинических исследований	55
	55

3.2. Результаты офтальмологических исследований	
3.3. Результаты лабораторных исследований	59
3.3.1. Спектр микроорганизмов, выделенных из конъюнктивальной полости	59
3.3.2. Результаты исследования чувствительности микрофлоры конъюнктивальной полости к антибиотикам	64
3.4. Результаты экспериментальных исследований	65
3.4.1. Исследования секрета МЖ на наличие клеща демодекс	65
3.4.2. Исследование выживаемости клеща демодекс при воздействии на него противопаразитарных средств <i>in vitro</i>	67
3.5. Влияние плотности клещевой инвазии краев век на характер секрета мейбомиевых желез	69
<b>Глава 4. Разработка методики лечения задних блефаритов, сочетанных с демодекозным поражением век</b>	<b>72</b>
4.1. Результаты офтальмологических исследований	72
4.1.1. Динамика клинических симптомов	72
4.1.2. Динамика функциональных показателей	77
4.1.3. Сравнение эффективности применяемых слезозаместителей	79
4.2. Результаты лабораторных исследований	81
4.2.1. Плотность клещевой инвазии краев век на фоне гигиенических процедур	81
4.2.2. Результаты противопаразитарной терапии	84
4.2.3. Частота встречаемости демодекоза краев век и кожи лица	86
<b>Глава 5. Обоснование эффективности предложенной схемы лечения и разработки методики противопаразитарной терапии</b>	<b>89</b>
5.1. Результаты исследования на этапе противовоспалительной терапии	89
5.2. Результаты исследования на этапе массажа век на фоне гигиенических процедур	91
5.2.1. Плотность клещевой инвазии на фоне гигиенических процедур	94
5.3. Результаты исследования на этапе противопаразитарной терапии	95
5.3.1. Методика проведения противопаразитарной терапии методом зондирования мейбомиевых желез и ближайшие результаты лечения	96
5.3.2. Клинико-функциональные проявления задних блефаритов, сочетанных с демодекозным поражением век в отдаленные сроки лечения	99
5.3.3. Результаты противопаразитарной терапии методом зондирования мейбомиевых желез в отдаленные сроки лечения	100
<b>Заключение</b>	<b>102</b>

<b>Выводы</b>	112
<b>Практические рекомендации</b>	114
<b>Список сокращений</b>	116
<b>Библиографические данные</b>	117

## ВВЕДЕНИЕ

*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) [68,70].

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) [24, 46]. 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; Полуниин Г. С., с соавт. 2012; Калмыков Р.В., с соавт. 2015; Прозорная Л.П. 2014) [14, 17, 44, 77, 94].

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 (Бржеский В.В., 2011) [16]. Имеющиеся данные литературы свидетельствуют, что до настоящего времени не было выполнено серьезных сравнительных исследований эффективности СЗП, 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 рода 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) [24, 46]. Несмотря на высокую чувствительность клеща рода демодекс 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) [35, 41, 149], 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 так же 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 так же 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 метронидазола, методом зондирования мейбомиевых желез при лечении задних блефаритов, сочетанных с демодекозным поражением век.

### **Научная новизна**

- 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**

- 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 и тепловых процедур (на втором этапе) и местное противопаразитарное лечение с применением



зондирования протоков мейбомиевых желез 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 противопаразитарного препарата 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); Всероссийская 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.

### **Объем и структура диссертации**

Текст диссертации изложен на 138-ми 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 источников, 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.)

# ГЛАВА 1.

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Структура мейбомиевых желез и строение прероговичной слезной пленки

По данным Майчука Ю.Ф., в 2012 году блефаритом страдали 23,3% от общего числа больных с воспалительной патологией глаз, обращающихся за амбулаторной помощью [68]. Согласно классификации блефаритов, различают передние, задние и смешанные формы (Kanski J., 2009). Задние блефариты в литературе известны под названием дисфункции мейбомиевых желез (ДМЖ). Выделяют два вида ДМЖ – мейбомиевую себорею – чрезмерная секреция мейбомиевых желез (МЖ) без признаков воспаления и мейбомиты, характеризующиеся воспалением и закупоркой протоков МЖ. Часто употребляемый в литературе термин «глазная поверхность» подразумевает группу структур и тканей (роговица, конъюнктива, слезный аппарат и веки), составляющую единую анатомо-функциональную систему. Веки состоят из кожи, мышц, хрящей, сальных желез и МЖ. Мейбомиевы железы, названные в честь открывшего их врача и профессора Генриха Мейбон (1555-1625), являются видоизменёнными сальными железами мезенхимального происхождения. Их выводные протоки открываются в межреберном пространстве век [69]. В норме на краях нижнего века расположено около 30, а на верхнем – около 25 отверстий выводных протоков МЖ. Секрет, выделяемый МЖ, называется *meibum* (термин введён в 1981 году) [186]. В секрете МЖ выделено около 90 белков [131]. МЖ состоят из секреторных ацинусов, впадающих через мелкие протоки в большой центральный канал, проходящий по всей длине тарзальной пластины и выходящий на наружный край века. Вся внутренняя система протоков железы выстлана многослойным плоским эпителием с признаками начинающейся кератинизации. Полная кератинизация в норме присутствует только в терминальной части центрального канала, выстланного растущим роговым эпидермисом с поверхности краев век.

Как и сальные железы, МЖ обладают голокриновым типом секреции, при котором выделение секрета сопровождается разрушением клеток. Секреторные ацинусы имеют вытянутую овальную или сферическую форму диаметром примерно 150 - 200 мкм. Внутренний просвет ацинуса заполнен секреторными клетками – мейбоцитами [186]. Базальные ацинарные клетки содержат плотное ядро, богатое гетерохроматином, цитоплазму, содержащую большое количество кератина, многочисленные митохондрии и множество свободных рибосом, что характерно для процессов внутриклеточного синтеза белков. Мейбоциты расположены в большей степени в центре ацинуса. Они накапливают липиды в цитоплазме и, в процессе созревания, наиболее центральные клетки подвергаются уплотнению, при этом в них наблюдается пикноз (распад ядра). Окончательный распад клеточной мембраны мейбоцитов происходит при движении секрета в области перехода ацинуса в маленький проток. Обычно один, а иногда и более ацинусов присоединены к маленькому протоку, длина которого составляет примерно 150 мкм, а диаметр просвета около 30 - 50 мкм. Вокруг концевой части центрального канала ближе к свободному краю века расположены волокна поперечно-полосатой мышцы Riolani, которые отделились от круговой мышцы глаза во время эмбриогенеза. Эти мышечные волокна окружают терминальную часть МЖ [129,164].

В процессе секреции базальные мейбоциты по мере их созревания продвигаются из базального отдела ацинуса к его центральной части. Этот процесс включает продукцию, накопление липидов и постепенное разрушение мейбоцитов. Во время секреции клетки мейбоциты проходят несколько морфологических этапов созревания и превращаются в базальные, дифференцирующиеся, зрелые и перезрелые. На каждом этапе имеются различия в структурных характеристиках клетки и клеточных органелл, необходимых для синтеза липидов. Ороговевающий плоский эпителий кожи втягивается в терминальную часть выводного протока.

Секрет течет по направлению к краям века, под давлением, которое

обеспечивается его непрерывной секрецией, а также силой мышц (*m. Orbicularis oculi*) при опускании [165]. Железы окружены плотным коллагеном тарзальной пластины, фибробластами, лимфатическими пространствами, а также сетью нервов и кровеносных сосудов. Эластические, гладкомышечные волокна и части *orbicularis oculi* тесно связаны с железами [142,143]. Процесс моргания также очень важен для выделения мейбомиева секрета, так как при моргании происходит впрыскивание липидов в СП [148].

Основной функцией МЖ является участие в формировании СП. Секрет этих желез участвует в формировании липидного слоя СП, смазывает межреберный край и поверхность век, предотвращает мацерацию эпителия и активное испарение слезной жидкости. Секрет МЖ состоит из триглицеридов (4-43%), свободных жирных кислот (2-24%), восковидных эфиров (13-35%), стеариновых эфиров (8-34%), полярных и неполярных липидов и углеводов [136,195,209]. При нормальных условиях точка плавления секрета МЖ находится между 10 и 32 градусами. Образование при хроническом блефарите свободных жирных кислот способствует дестабилизации липидного слоя СП и создает благоприятную среду для развития бактерий и клещей [216].

Постоянно присутствующая в конъюнктивальной полости слезная жидкость, распространяясь по поверхности роговицы, формирует СП [16,207]. В норме объем слезной жидкости в конъюнктивальной полости составляет 5-6 мкл [101,135, 216]. Распределяясь по глазной поверхности, СП образует слой определенной толщины, величина которого, в совокупности с толщиной роговицы, относительно постоянна и зависит от функционального состояния МЖ, ширины глазной щели и скорости испарения слезы, поэтому может колебаться в довольно широких пределах – от 6 до 12 мкм [19]. В ряде исследований указывается, что СП в норме состоит в основном из воды и муцина и может быть толщиной 40 мкм [196,216]. Коэффициент преломления СП равен 1,33 [101].

Большинство офтальмологов придерживаются мнения о трехслойной

теории [3,47,196], согласно которой, СП состоит из липидного, водного и муцинового слоя. Липидный слой представляет собой самый поверхностный слой СП, который продуцируется МЖ, расположенными в тарзальных пластинках век, а также железистыми клетками конъюнктивы Цейса и Молля [112]. Толщина липидного слоя варьирует в пределах 70-100 нм [8,128]. Доказано, что липидный слой СП имеет 3 подслоя: наружный подслой – это неполярные липиды, которые контактируют с воздухом и состоят из длинных цепей воска и сложных эфиров, средний подслой, состоящий из длинных цепей липидов и эфиров стеролов и связывающий наружный и внутренний подслои, и внутренний подслой – полярные липиды, которые захватывают воду и удерживают липиды на поверхности водянистой части СП. Именно за счет полярных липидов липидная пленка удерживается на поверхности СП [17].

Липидный слой – уменьшает испарение водного компонента на 5-10%, и увеличивает вязкость слезы, что обеспечивает смазывание век выделяющимся секретом при моргании [200]. Увеличение концентрации полярных липидов в липидном слое приводит к ускорению разрыва СП [179].

К основным функциям липидного слоя СП относят замедление испарения, обеспечение «герметизирующей» перемычки между краями век во время сна, создание гладкой оптической поверхности, предотвращения загрязнения, обеспечение барьера от секрета кожных сальных желез; снижение напряжение поверхности СП.

Водянистый слой – имеет толщину 7-10 мкм, синтезируется основной слезной железой, добавочными слезными железами конъюнктивы Краузе и Вольфринга. Водянистый слой составляет 98% от всего объема СП [194,205,220]. В его состав входят растворимые в воде электролиты и мукопротеины, факторы бактериологической и иммунной защиты, ферменты, а также различные метаболиты. Водянистый слой выполняет функцию снабжения роговицы кислородом, а также, благодаря содержащимся в нем лизоциму и антителам, является важным компонентом

антимикробной защиты [153]. В слезной жидкости выделено около 100 видов белков. [126,219]. В состав водянистого слоя входят также иммуноглобулины – Ig A, Ig M, Ig G, Ig E [180,198].

Муциновый слой СП. Муцин формирует слой на поверхности роговицы, образуя гидрофильную прокладку, на которой лежит водянистый слой [20,117,130,196]. Это раствор гликопротеинов, представляющих собой карбогидратпротеиновые комплексы, содержащие гексозамины, гексозы и сиаловые кислоты. Благодаря высоким адгезивным свойствам муцинового слоя осуществляется одна из важных функций СП – равномерное и сбалансированное покрытие поверхности эпителия роговицы [77]. При этом трансмембранный муцин MUC1 способствует распределению гелеобразующего муцина MUC5, который, в свою очередь, связан с растворимым муцином MUC7, образующим совместно с водянистым слоем СП единый водянисто-муциновый слой [196,210]. Снижение продукции трансмембранного муцина приводит к дестабилизации СП появляются не смоченные слезой участки роговицы, развивается ССГ [183].

Таким образом, изучение анатомо-физиологической структуры МЖ и СП позволяет определить перечисленные проблемы в диагностике и лечении пациентов с ДМЖ.

## **1.2. Эпидемиология, патогенез и клиника задних блефаритов, сочетанных с демодекозным поражением век**

Демодекс относится к типу Arthropoda, подтипу Chelicerata, классу Arachnida, подклассу Acari, отряду Acariformes, подотряду Trombidiformes, семейству Demodecidae, роду Demodex [22]. Первое упоминание о демодексе в литературе появляется в 1841 г, когда ученые F. Henle и F. Berger независимо друг от друга обнаружили клеща в угревой сыпи и ушной сере. В 1843 г. Оуэн классифицировал клеща как Demodex (с греч. Demos – сало, Dex – червяк) и переименовал в Demodex Folliculorum. В 1963 г. Акбулатова Л.Х. обнаружила и подробно описала ещё один вид клеща, паразитирующего у человека – Demodex brevis [8]. По данным современных авторов, среди

населения Российской Федерации паразитоносительство отмечается 100% случаев после 60 –ти лет [38]. Для сравнения, в США в возрасте до 25 лет – у 47% обследованных, 26-50 лет – у 53%, 51-90 лет [176]. *Demodex folliculorum* встречается в ресничных фолликулах в 39% случаев: на коже нижних век чаще – в 23% случаев, а на верхнем веке меньше – в 6 %.

Ряд авторов выделяют следующие причины развития ДМЖ: возрастные изменения, наличие у больных хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, себорейного дерматита, розацеа, сахарного диабета, синдрома Шегрена, ревматоидного артрита, псориаза, атопического дерматита, розовых угрей и гормональных изменений [30,68, 73,141,152,155,163,185,212]. У пациентов с ДМЖ количество нормально функционирующих МЖ снижено, что является следствием метаплазии их выводных протоков [11,32]. Применение системных препаратов, например, производных ретиноевой кислоты, используемой для лечения акне, заместительной гормональной терапии, используемой женщинами во время менопаузы, антигистаминных препаратов, антидепрессантов также способствует развитию ДМЖ [73,114].

Установлено, что демодекозное поражение глаз развивается на фоне нарушенного местного иммунитета и вторичного иммунодефицитного состояния организма [9,29,98].

Отмечено, что распространенность ДМЖ в популяции повышается с увеличением возраста пациентов [31, 54, 65, 162,147]. Клещи демодекс выявлены у людей всех рас и национальностей. Пол человека, по-видимому, не влияет на частоту выявления клещей. Однако некоторые авторы считают, что мужчины более часто поражены клещами 59%, чем женщины [202]. С возрастом человека частота выявления *Demodex brevis* возрастает, тогда как встречаемость *Demodex folliculorum* остается практически без изменений [52,145,115,202].

Известно, что на МЖ регулирующее влияние оказывают половые гормоны. Особая роль отводится андрогенным рецепторам являющимся



высокоафинными стероидспецифичными рецепторами, которые находятся в ядрах секреторных мейбоцитов и осуществляют влияние андрогенов на функции МЖ [171, 212].

ДМЖ вызывается, в первую очередь, закупоркой терминальных протоков загустевшим непрозрачным секретом, содержащим кератинизированный клеточный материал. [64,83,92]. Следствием недостатка липидов могут стать: ускоренное испарение, гиперосмолярность и нестабильность СП, ускоренный рост бактерий на границе века, сухость глаз, вызванная испарением а также воспаление и повреждение поверхностных тканей глаза. [74,86] Воспаление глазной поверхности в свою очередь может привести к развитию вторичного ССГ [58-60]. Так же установлено, что демодекозное поражение глаз развивается на фоне нарушенного местного иммунитета и вторичного иммунодефицитного состояния организма [9,29,98].

Несмотря на то, что со времени открытия микроскопических клещей рода демодекс прошло более 170 лет (с 1841 года), вопрос о патогенной роли этого клеща для человека до сих пор дискутируется. Одни исследователи причисляют его к симбионтам [103], другие признают его возможную патогенную роль при наступлении отягчающих для макроорганизма обстоятельств [35]. Являясь облигатными паразитами, питаясь и размножаясь в фолликулах сальных и МЖ, клещи рода демодекс оказывают многоплановое комплексное воздействие на организм человека: механическое и химическое раздражение ткани, нарушение симбиоза патогенной микрофлоры, ДМЖ, дисфункция сальных желез Цейса, нарушение липидного слоя СП, пара- и гиперкератоз, локальная иммуносупрессия и сенсibilизация [147]. А в основе патогенеза заднего блефарита лежит первичное хроническое воспаление МЖ, обусловленное качественным нарушением секрета МЖ. [124,127,131].

При обструкции МЖ наблюдается закупорка выводных протоков и отверстий МЖ. В МЖ из-за стаза секрета происходит расширение

выводящей системы, включая выводные протоки ацинусов, и при длительном существовании ведет к атрофии секреторных ацинусов, которые уменьшаются в размерах, что приводит к вторичному снижению секреции. [57].

При состояниях гипосекреции МЖ повышается испаряемость СП и развивается сухость глаза. При гиперсекреции этих желез по краям век и в углах глаз образуются беловатые, пенистые выделения. Часто существует связь между этой гиперсекрецией и себореей краев век. В сущности, края век представляют собой часть кожи век, главным отличием которой является наличие ресниц с волосяными мешочками и сальными железами [132,142].

Изменения липидов, секретлируемых МЖ, описаны при всех видах блефаритов, но специфические изменения не обнаружены [212].

Одним из патогенетических факторов демодекозных блефаритов является механическое повреждение фолликулярного и железистого эпителия края века. Вся внутренняя система протоков МЖ выстлана многослойным плоским эпителием с признаками начинающейся кератинизации. При питании клещей, обитающих в этих протоках, происходит механическое разрушение клеточных стенок, что способствует деструкции клеток, кератинизации, а также формированию муфт на краях век. Соответственно, чем больше количество особей демодекса, обитающих в протоках МЖ и фолликулах сальных желез, тем больше объем муфт, признаков уплотнения и рубцевания краев век. Однако, в практике подобная корреляция не всегда сопоставима. Другим из отличительных признаков, характерных для патологии МЖ, является наличие пенистого отделяемого на краях век. Одни авторы утверждают, что пенистое отделяемое свидетельствует об образовании мыла из моноглицеридов и жирных кислот вследствие нарушения секреции липидов [170,186]. Другие считают, что пенистые выделения являются результатом омыления, где бактериальные ферменты взаимодействуют со слезными липидами. Несмотря на это, обе теории объясняют фундаментальные основы развития ДМЖ

[125,161,162,170,185,178,214].

Развитие воспаления при демодекозном поражении век относится к гиперсенсibiliзации IV типа, которая также предрасполагает к аллергическим реакциям на другие антигены, особенно бактериальные. [38]. В литературе встречаются сведения о том, что при питании клещей происходит механическое разрушение клеточных стенок, способствующее деструкции клеток, кератинизации, пигментации и формированию гранулем, а также воспалительных инфильтратов [90,134]. В то же время усиленное образование кератиноцитов влияет на воспалительный процесс: кератиноциты синтезируют провоспалительные цитокины ФНО-альфа, интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8 [151].

По данным М. Norn (1971) при посеве на питательную среду содержимого 13-особей из 27-и особей *Demodex Folliculorum* были обнаружены стафилококки. [190]. При гистологическом исследовании ресничных фолликулов, содержащих клещей в различных стадиях развития, выявлены эпителиальные клетки, продукты жизнедеятельности клещей, расширение полости фолликулов, гиперплазия и усиленная кератинизация, приводящая к образованию муфт на ресницах, содержащих кератин и липиды [172].

Изменения липидного состава могут, в свою очередь, усиливать рост других видов бактерий. В тоже время в доступной литературе данных о частоте встречаемости видов бактерий в конъюнктивальной полости нет. Взаимосвязь между нормальной микрофлорой краев век, инфицированием век и МЖ, развитием блефарита и ДМЖ так же полностью не изучены.

Метаболиты клещей оказывают, по-видимому, супрессивный эффект на иммунную систему человека [109,116]. Наличие антител на компоненты тел клеща рода демодекс обнаружены в крови людей с демодекозным блефароконъюнктивитом [24].

По данным литературы, первый неопределенной длительности период сенсibiliзации, т.е. время между инвазией и возникновением повышенной

чувствительности организма к клещевому аллергену, не имеет выраженной клинической картины, т.к. механическое и токсическое воздействие клещей незначительно [13,63].

Как правило, блефариты разделяют на передний (стафилококковый, себорейный и смешанный) и задний (мейбомиевый, себорейный и мейбомит), а также смешанный (передний и задний) [159].

В настоящее время считают, что задний блефарит развивается в результате ДМЖ и встречается, в основном, как обструктивное заболевание, обусловленное нарушением функции МЖ и качественным изменением секрета, которое часто протекает без типичных воспалительных симптомов блефарита [2,95,111]. В то же время, в ранних работах по исследованию хронических блефаритов патологические состояния МЖ не рассматривали как отдельную нозологическую единицу. Нужно сказать, что термины «блефарит» и «дисфункция мейбомиевых желез» не являются взаимозаменяемыми: под блефаритом следует понимать воспаление краев век, которое может вовлекать или не вовлекать МЖ. При воспалении краев век с вовлечением МЖ заболевание оценивают как задний блефарит [31]. Термин «дисфункция мейбомиевых желез» был введен J. Jester с соавт., в 1989г. главным образом, для описания обструктивной болезни МЖ [159].

Выделяют гиперсекреторную ДМЖ, основным звеном в патогенезе которой является нарушение процесса образования липидов (мейбомиевая себорея), и гипосекреторную (обструктивную форму), характеризующуюся закупоркой протоков МЖ [2,67]. Острый мейбомит обусловлен проникновением и развитием в глубине хряща кокковой флоры с последующей облитерацией протоков желез, развитием рецидивирующих халязионов, хотя по клинической картине острый мейбомит чаще сходен с ячменем [51].

При хроническом мейбомите наблюдается покраснение и утолщение краев век. Через гиперемированную и инфильтрированную конъюнктиву в области хряща век просвечивают увеличенные и утолщенные желтоватого

цвета МЖ [28,146].

Многие исследователи дискутируют по поводу блефарита, при котором ключевую роль играет ДМЖ. Воспаление краев век – центральное патофизиологическое звено, тем не менее, активация инфекционного процесса, возможно, играет относительно меньшую роль при хронических блефаритах и при многих формах ДМЖ [200]. По мнению многих авторов, хронические блефариты могут являться следствием изменения липидов секрета МЖ липазами местной бактериальной флоры с последующей закупоркой отверстий выводных протоков МЖ и развитием обструктивной формы ДМЖ [111]. Три основных вида бактерий – *S. aureus*, *S. epidermidis* и *Corynebacterium xerosis*, паразитирующих в конъюнктивальной полости и на краях век, производят липазы, которые могут повлиять на состав липидов мейбомиевых желез. Они запускают воспалительный процесс [114,137]. Закупоренные протоки являются благоприятной средой для роста и развития демодекозных клещей и бактерий [7]. Так же необходимо отметить, что постоянное их нахождение в конъюнктивальной полости способствует развитию хронического процесса с последующими сужением и облитерацией выводных протоков МЖ. В то же время известно, что *S. epidermidis* высеивается с высокой частотой с кожи век и конъюнктивальной полости как у здоровых лиц, так и у больных с блефаритами. *Corynebacterium xerosis* считается нормальной микрофлорой конъюнктивальной полости [43] и, ее присутствие в конъюнктивальной полости при ЗБДВ не всегда вызывает воспалительную реакцию. Исходя из такого тяжелого понимания патологического состояния, порой используется термин «блефароконъюнктивит» [7]. Так, Г.С. Полунин с соавт. (2003) определяли ССГ, связанный с ДМЖ как блефароконъюнктивальную форму заболевания [87].

В 60% случаев демодекозный блефарит сочетается с демодекозом кожи лица [104]. Эти микроскопические клещи часто выявляются на коже у здоровых людей и почти в 100% случаев диагностируются у пожилых

людей [204]. В результате длительно существующего симбиоза между клещами и хозяином (его носителем) складывается стабильное равновесие. Клинически при этих условиях клещевая инвазия не проявляется, и ее расценивают как бессимптомное носительство [6]. Численность клещей влияет на тяжесть заболевания и нахождение на ресницах до 4 особей считается нормой [38]. В то же время, в клинической практике, даже при большом количестве демодекса на краях век, встречается стертое клиническое течение блефаритов, а при малом количестве (до 4 особей демодекса) наблюдается выраженное течение. В литературе мы не нашли целенаправленного исследования, посвященного сочетанию демодекоза краев век и кожи лица с учетом количественных показателей.

Таким образом, можно сказать, что термин ДМЖ отражает функциональное изменение МЖ (качественное и количественное изменения секрета МЖ) без признаков воспаления – гиперсекреторная форма и с присоединением воспаления – обструктивная форма.

### **1.3. Состояние вопроса о диагностике задних блефаритов в современной офтальмологии**

Основными методами визуализации нарушения функции МЖ на сегодняшний день являются биомикроскопия и компрессионная проба [193]. Степень нарушения функции МЖ оценивают по внешнему виду отверстий их выводных протоков, положению линии Маркса, наличию неоваскуляризации, метаплазии, а также по изменению толщины и деформации свободного края века. Также МЖ можно оценивать по состоянию их устьев и посредством их просвечивания через веко с помощью трансиллюминатора мейбографии, путем наложения на вывернутое нижнее веко иллюминирующего датчика. [158]. Цифровую камеру устанавливают на щелевой лампе, МЖ фотографируют на всем протяжении нижнего века. Исследование позволяет оценить количество протоков МЖ [215,217,218].

За рубежом широко используют аппаратные методы диагностики: видео и бесконтактную мейбографии [223], конфокальную микроскопию [194,156],

оптическую когерентную томографию (ОКТ) [123], ультразвуковые методы исследования (УЗИ) [49,196] и ультразвуковую биомикроскопию (УБМ) для визуализации анатомических структур век [4,25]. Эти методы пока еще остаются малодоступными для практикующих офтальмологов России.

Методика трансллюминации МЖ путем просвечивания стекловидного тела и просмотр под микроскопом впервые описана R. E. Tarie в 1977 году. Для трансллюминации применялся осветительный зонд, используемый в хирургии стекловидного тела. В то время это было единственным способом получения информации о физических характеристиках МЖ [176,201,213]. Далее при трансллюминации были использованы различные источники света [177, 224].

Существующая на сегодняшний день мейбография с помощью инфракрасной видеокамеры позволяет определить количество функционирующих МЖ. Установлено, что у 75% пациентов с блефаритом количество МЖ снижено, тогда как у здоровых лиц это наблюдается лишь в 20% случаев [113].

В 2012 году М.К. Пимениди с соавт. предложили способ определения функционального состояния МЖ, включающий получение и окрашивание отпечатков секрета в области краев нижнего и верхнего века. Отпечатки получают со всей поверхности краев век (для отпечатков используют полоски миллипорового фильтра, соответствующие форме края века, затем на 5 мин помещают их в пары 5% раствора осмиевой кислоты). Функциональное состояние МЖ определяют по количеству окрашенных устьев выводных протоков МЖ, ширине соединяющих их перемычек и степени их окрашивания [75].

Немного раньше, в 2008 году Л.П. Прозорная с соавт. разработали новые критерии оценки анатомо-функционального состояния МЖ – индексы их функциональной активности. На основе осмотра, биомикроскопии и результатов исследования состояния мейбомиевых протоков по M.S. Norn (1994) оценили совокупный показатель выделительной функции МЖ –

общий мейбомиевый индекс, который равен сумме величин окклюзионного индекса и индекса деформации свободного края век [91,93].

Целью экспрессии секрета МЖ является проверка секреторной активности желез и состояния отверстия их выводных протоков. Процедура выполняется путем придавливания реберных краев верхнего и нижнего века друг другу [31]. Диагностику выделительной способности желез можно провести с помощью прибора – экспрессора МЖ, который захватывает 5 отверстий протоков МЖ и выдавливает из них секрет [17]. Характер секрета позволяет судить о форме блефарита. В норме секрет МЖ прозрачный, жидкий и при компрессии легко эвакуируется. При воспалении МЖ выделяют молокообразный, богатый по объему секрет [162].

В 2004 году Г.С. Полунин с соавторами предложили оценивать степень выраженности закупорки МЖ по состоянию их устьев на межреберном пространстве краев век, куда открываются их протоки. Авторы выделяют три степени выраженности закупорки МЖ: легкую, среднюю и тяжелую [84].

Наиболее простым методом исследования МЖ является компрессионная проба, которую проводят за щелевой лампой путем легкой компрессии нижнего века кончиком пальца вблизи переднего ребра, что позволяет определить возможность эвакуации секрета МЖ по всей длине века [191]. Кроме компрессионной пробы выполняют выделительную функцию МЖ. Методика (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 [193].

В 2015 году Т.Н. Киселева с соавт. опубликовали работу по применению комплексного УЗИ для диагностики визуализации век и периорбитальной области в норме и при различных патологических состояниях. А в другом своем исследовании Киселева с соавт. дополнительно применяли комплексные исследования УЗИ и УБМ, как взаимодополняющие методики диагностики для определения тактики ведения хирургического



лечения пациентов с халязионом [50].

На сегодняшний день традиционными методами исследования качественной оценки СП остаются проба Норна и исследование слезного мениска. Время разрыва СП (ВРСП) – показатель ее стабильности. По данным разных авторов, этот показатель широко варьирует: от 3 до 132 сек. [101,191]. Данный тест позволяет оценить функциональную состоятельность муцинового слоя. Проба Норна проводится с использованием 0,1% раствора флюоресцеина натрия [122]. ВРСП меньше 5 сек. указывает на нестабильность СП и является диагностическим критерием ССГ [102]. Еще в 2003 году проф. В.В. Бржеский указывал на значимость соотношения высоты и ширины слезного мениска в диагностике ССГ [19].

В последнее время всё чаще применяется методика ОКТ переднего отрезка глаза, причем чувствительность и специфичность метода ОКТ-менискометрии оцениваются на уровне 97,5-66,6% соответственно [55,71], а бесконтактный способ измерения делает этот метод незаменимым при работе с детьми [99,106].

Другим способом оценки состояния слезного мениска является рефракционная менискометрия [222]. При наличии диагностических возможностей могут использоваться тесты, определяющие количество каждого из компонентов слезы. Липидный компонент может быть оценен хроматографическим методом. При этом исследуют секрет МЖ, полученный при массаже век или путем отсасывания стерильной кюреткой из отдельного выводного протока [72].

Тиаскопия – осмотр в поляризованном свете – позволяет дополнить сведения, о состоянии СП за счет измерения толщины липидного слоя [34,88]. Водянистый компонент оценивают методом ИФА (иммуноферментный анализ) определяя концентрацию таких веществ, как лизоцим и лактоферрин в слезе, эпидермальный фактор роста, аквапорин 5, липокалин, иммуноглобулин А, а также осмолярность слезы. [120]. Муциновый компонент может быть оценен с помощью импрессионной

цитологии или при исследовании материала конъюнктивального соскоба. [184].

В настоящее время разработана система, анализирующая стабильность СП (tear stability analysis system – (TSAS) – неинвазивный, объективный тест, помогающий в диагностике нестабильности СП [221].

Врач общей практики может оценить стабильность СП более простым способом: с помощью секундомера определить временной промежуток между двумя миганиями, который коррелирует со временем разрыва СП. Метод инфракрасной термографии глаза основан на том, что более высокие температуры представлены красным, а холодные – синим цветом. Низкие температуры (синий цвет на термограмме), как считают, указывают на истончение СП [182].

Малой информативности теста Ширмера 1 посвящено достаточно много работ [97,187,188]. Однако, в настоящее время в каждодневной практике большинство офтальмологов используют пробу Ширмера 1, определяющую суммарную слезопродукцию, которая, как известно, состоит из основной и рефлекторной [32,14]. Так же необходимо отметить, что выявлены достоверные отличия теста Ширмера 1 у пациентов с дефицитом водянистого слоя и поражением МЖ - контрольной группа [199]. Интерпретация результатов теста Ширмера варьируется широко, поскольку тест выполняется в различных модификациях (при открытых и закрытых глазах, с использованием анестетика или без), что дает весьма разнообразные результаты [56,107,151,160].

При ДМЖ нарушение или истончение липидного слоя приводит к увеличению испарения СП и, в результате, к появлению жалоб, характерных для ССГ, даже несмотря на нормальную продукцию слезы [148,210]. В тоже время при лечении задних блефаритов остается дискуссионным вопрос: является ли проба Ширмера 1 диагностическим критерием при оценке результатов лечения.

Последнее время разработано множество новых методов,

определяющих объем базальной секреции. К такому методу исследования относится индекс слезной функции (tear function index – TFI), который показывает динамику продукции и оттока слезы. Тест, основанный на феномене арборизации слезы TFT, позволяющий оценить качественный состав слезы (электролитный баланс) и ее гиперосмолярность.[152].

Учитывая, что блефариты как самостоятельное заболевание встречаются крайне редко, и предрасполагающими факторами чаще всего являются обменные и эндокринные нарушения, хронические заболевания и т. д. [54] то, лабораторная диагностика при данном патологическом процессе должна быть комплексной, включающей офтальмологические исследования и общие исследования сопутствующих заболеваний.

При общем клиническом исследовании отправляют на анализы консультации гастроэнтеролога (кал на глистную инвазию и дисбактериоз кишечника и уровень сахара крови) и консультации узких специалистов эндокринолога, ЛОР-врача и других профильных специалистов.

При блефарите обычно проводят бактериологическое исследование микрофлоры конъюнктивальной полости и определение чувствительности к антибиотикам, а так же микроскопическое исследование на наличие клеща рода демодекс. Иногда исследуют бактериальную культуру, проводят биопсию края века или детальный анализ секрета.

Лабораторную микроскопическую верификацию отличает простота исследования. Определение акарограмм (подсчет яиц, личинок, нимф и имаго) может служить ее объективным диагностическим критерием. Диагноз демодекозного блефарита подтверждается при обнаружении личинок вокруг корня ресницы, четырех или более подвижных клещей на ресницах. Выявление меньшего количества клещей свидетельствует о носительстве [21,53,103]. В тоже время, по мнению других авторов, диагноз демодекозного блефарита можно поставить только на основании клинической картины и жалоб пациента при отрицательных результатах лабораторного исследования. Авторы учитывают высокую вероятность случайной эпиляции

ресниц без клещей [70].

Таким образом, до настоящего времени в доступной литературе нет сведений относительно анализа микрофлоры конъюнктивы глазного яблока при ЗБДВ, нет оценки степени облитерации протоков МЖ, при различных видах бактериальной инфекции в конъюнктивальной полости, нет сведений о влиянии плотности клещевой инвазии на характер секрета МЖ, а так же отсутствуют диагностические критерии эффективности проводимой терапии и стойкости ремиссии.

#### **1.4. Характеристика существующих методов лечения задних блефаритов, сочетанных с демодекозным поражением век**

Актуальность изучения проблемы демодекозного поражения объясняется не только высокой частотой его распространения, но и тем, что существующие методы его лечения часто неэффективны. В литературе встречается достаточно много работ, посвященных лечению этого заболевания [6,8,40,41,96,99,104,105,166,204,212]. На сегодняшний день основными методами лечения блефаритов в России являются: терапевтическая гигиена век, противовоспалительная, слезозаместительная, антибактериальная и противопаразитарная терапия.

Терапевтическая гигиена век – это научно-практическое направление, получившее свое новое развитие в России с появления более 12 лет назад Блефарогеля 1 и Блефарогеля 2 [79,83].

Гигиена век состоит из 3-х этапов: 1 – теплые компрессы; 2 – массаж век; 3 – обработка краев век различными антисептическими и противопаразитарными средствами.

Горячий компресс на веки с Блефаролосьоном выполняют при температуре 50-60°C [39,85]. Это улучшает обменные процессы в тканях век, что очень важно для дренирования выводных протоков МЖ [78,87,92, 95]. В выводных протоках сальных желез накапливается сальный секрет, отдельные фракции которого становятся густыми при температуре от 34,4° до 35,7° и, особенно, при сухом воздухе, что приводит к образованию в протоках

пробок, развитию застоя, что, в свою очередь, нарушает эвакуацию секрета из желез и нормальное кровообращение. Таким образом, создаются благоприятные условия для развития инфекций и клещей, и усугубляется течение блефаритов и сухости глаз.

К основным видам массажа в офтальмологии относятся: поглаживание, растирание, разминание и вибрация. [174].

Массаж МЖ относится к механическому воздействию, которое позволяет добиться эвакуации плотного и вязкого секрета, в результате чего протоки МЖ становятся проходимыми [85]. Массаж может проводиться либо врачом, с помощью стеклянной палочки, или самостоятельно пациентом – самомассаж. Следует отметить, что самомассаж значительно менее травматичная и менее неприятная для пациента процедура, которую можно проводить ежедневно в домашних условиях [39].

Множественные исследования доказали, что гигиена век способствует нормализации слезопродукции, формированию полноценной СП, восстановлению функций МЖ, размягчению липидного секрета под действием температуры, следовательно, лечению ССГ, а так же снижает количество демодекс на краях век до пределов нормы при демодекозных блефаритах [36, 47, 93-95, 121]. За рубежом широко используют аппаратные методики гигиены век для разжижения и эвакуации секрета МЖ: LipiFlow Thermal Pulsation System – это оборудование для 12-ти минутного амбулаторного лечения, при котором пульсирующая энергия направляется на веки пациента. Происходит прогревание пальпебральной поверхности верхнего и нижнего века непосредственно в зоне расположения МЖ, одновременно на его внешнюю поверхность оказывается давление в пульсирующем режиме, что позволяет устранить обструктивный процесс [168]. Нанесение Вiерhasteam и тепловые очки оказывают комбинированное согревающее и увлажняющее воздействие на поверхность глаза и веки [212]. Полезным является УФ-А излучение с длиной волны 315-380нм [114], лазерное спекл-поле [44] и др.

За последние годы значительно расширился арсенал гигиенических средств ухода, позволяющих обеспечить доступные для пациента комплексные мероприятия по ежедневному уходу за веками: детское мыло, шампунь, а также блефарошампунь, блефаролосьон, блефаросалфетки, блефарогели 1 и 2 (Гельтек-Медика, Россия). Они созданы на основе поливинилпирролидона, широко используемого в офтальмологической практике при гигиене век. Блефарогель 2 дополнительно оказывает противодемодекозное действие за счёт содержания серы [80,89,97,92]. Компанией (Thea-Франция) так же разработаны гелевые композиции Теагель и салфетки Блефаклин.

Майчук Ю.Ф., с соавт. (2012) изучали эффективность препарата Теагель в сочетании с антисептическими глазными каплями Витабакт и препаратом искусственной слезы Хилабак у больных с разными формами блефаритов. Положительный терапевтический эффект комплексного лечения отмечен во всех случаях по показателям клинической картины и по специальным тестам [68]. В 2012 году Полунин Г.С с соавт. при проведении исследования, целью которого явилось изучение блефароконъюнктивальной формы ССГ демодекозной этиологии, пациентам для очищения поверхности краев век рекомендовали нанесение блефаролосьона с последующим массажем век и назначением Блефарогеля 2, что позволяло снизить частоту инстилляций слезозамесителей, при этом и уменьшилась плотность клещей рода демодекс [78].

При воспалении краев век используют кортикостероиды Гидрокартизон (Нижфарм, Россия) и сочетание кортикостероида с антибиотиком – Декса-Гентамициновая мазь (Урсафарм, Россия) и др.

В рандомизированных исследованиях было пролечено 12 пациентов с заболеваниями МЖ местным 0,05% раствором циклоспорина в течение трех месяцев. Отмечалось значительное снижение сосудистой инъеции краев век ( $P<0,05$ ), тарзальной телеангиоэктазии ( $P<0,05$ ) и окрашивания роговицы флюоресцеином ( $P<0,05$ ) по сравнению с 14 контрольными пациентами,

пролеченными препаратами искусственной слезы [57].

В литературе встречаются работы об использовании добавки Омега-3, содержащие жирные кислоты (эйкозопатентовая, дексозагексаеновая и а-линоленовая кислоты) для купирования воспаления, поскольку Омега-3 жирные кислоты обладают противовоспалительным действием [118]. Хорошим противовоспалительным эффектом обладает льняное масло, содержащее комплекс жирных кислот, которое применяют в виде теплых компрессов [48].

В пересмотренной классификации демодекоза (Chen 2014) демодекоз глаза относят к вторичному заболеванию, которое связано с иммуносупрессией. Большое внимание так же уделяется эндосимбиозу между определенными бактериями и клещами демодекса. Действие демодекса на ткани глаза рассматриваются как токсикоаллергическое, а, следовательно, терапия ЗБДВ должна быть симптоматической и этапной и включать: противовоспалительную терапию, гигиенические процедуры, слезозаместительную и противопаразитарную терапию [133].

Для устранения дискомфорта, связанного с ССГ рекомендуются СЗП, содержащие липиды [18]. В настоящее время значительно расширился спектр СЗП, которые можно систематизировать не только по их химическому составу, по механизму действия и возможности восстановления того или иного слоя СП. Капли, воздействующие на водные слои типа Гипромеллоза обладают низкой вязкостью, восстанавливают и стабилизируют СП и позволяют воспроизводить оптические характеристики СП [14].

Препарат Теалоз (Эксельвижн, Франция) в составе имеет трегалозу представляющей собой дисахарид глюкозы – ключевой элемент ангидробиоза (возможности выжить в условиях практически полного обезвоживания) во многих организмах [144]. Трегалоза вырабатывается и депонируется в тканях многих живых организмов как ответ на стрессовые факторы окружающей среды [150]. При иммуно-гистохимическом исследовании после 15 минутного высушивания предварительно инкубированных в 7 различных смазках

клеток переднего эпителия роговицы человека, Теалоз, по сравнению с Гиалуроновой кислотой показал наиболее высокую эффективность в защите клеток от гибели  $p < 0.01$  [110].

Систейн баланс (Alcon, Испания), содержит гидроксипропилгуар, борат, сорбитол, пропилен гликоль и «LIPITECN систему». Инстилляцией Систейн Баланс позволяет компенсировать липидный слой за счет действия гидроксипропилгуара, анионного фосфолипида в комбинации с вазелиновыми маслами, эмульгаторами и смягчающим веществом, которые благодаря гелевой матрице длительно удерживаются на передней поверхности глаза, стабилизируя СП [76].

В 2013 году Гилязова И. И. с соавт. изучали терапевтическую эффективность препарата Систейн баланс при ССГ у пациентов с ДМЖ. Через 1 месяц было зафиксировано статистически достоверное увеличение ВРСП [10,4±0,24 сек] и суммарной слезопродукции (13,2±0,27 мм) [27].

В литературе есть сведения о применении препарата Катионорм (Santen, Финляндия), созданного на основе технологии Novasorb®, и представляющего собой эмульсию типа «масло в воде», подобно молоку, где липиды равномерно распределены в водной среде [26]. Однако в отличие от других прямых эмульсий, где частички неполярной жидкости (масла) распределены в полярной среде (воде), наноэмульсия, созданная по технологии Novasorb®, содержит полярные положительно заряженные капельки с масляным ядром, в котором, при необходимости, могут быть растворены другие активные ингредиенты [26,169,173]. Необходимо отметить, что при не состоятельности липидного слоя так же применяют препарат Вит-А-Пос [62].

Также широко применяется препарат Оптив (Allergan, США), в составе которого имеются кармеллоза натрия, карбоксиметилцеллюлоза, эритрол, L-карнитин и глицерол. Карбоксиметилцеллюлоза, входящая в состав препарата, привязывается к поверхности клеток и препятствует потере влаги.



Эритрол осмолит, восстанавливает баланс, и, таким образом, позволяет клеткам нормально функционировать в гипертонической среде. L-карнитин защищает клетки от повреждений, вызванных гиперосмолярной средой и уменьшает признаки ССГ [203].

Существует мнение, что более высокая вязкость увеличивает время удержания СЗП под веками и на поверхности глаза. Высокая вязкость заменителей слезы препятствует быстрому оттоку их из конъюнктивальной полости и позволяет более длительно поддерживать СП. В то же время некоторые авторы оспаривают это и считают, что время удержания искусственной слезы на поверхности глаза не является прямой функцией вязкости [14,15].

В настоящее время в составе глазных капель также очень часто встречается карбомер, представляющий собой высокомолекулярное соединение, полимерные цепи которого вступают во взаимодействие со слоем муцина на эпителии роговицы и увеличивают вязкость слезы, утолщают муциновый и водный слои СП [33,119].

Важнейшей задачей медикаментозного лечения задних блефаритов является уменьшение признаков воспаления, а также снижение активности бактериальных липаз, ингибирование превращения липидов, синтезируемых МЖ в свободные жирные кислоты и мыла, оказывающих раздражающее действие на ткани поверхности глаза [128,139,108].

В случаях долго существующей и не поддающейся лечению ДМЖ и выраженном воспалении при наличии показаний можно прибегнуть к назначению местных и системных антибиотиков [66].

В многочисленных исследованиях, посвященных изучению эффективности лечения блефаритов, показан хороший эффект от применения 1% азитромицина при инстилляциях в течение четырех недель, а так же при применении внутрь в виде сиропа [45,181]. Основными критериями при подборе антибактериального препарата служат его широкий спектр действия низкая резистентность [61,81].

Заболевание заднего края века часто является глазным проявлением rosacea – общего хронического воспалительного заболевания кожи. МЖ являются видоизмененными сальными железами, поэтому они реагируют на все изменения, происходящие с ними. Были опубликованы результаты рандомизированного открытого исследования, в которых было показано, что эффективность азитромицина и доксициклина при лечении rosacea была сопоставима. Тетрациклин (по 250 мг 4 раза в день) и Доксициклин (50 мг 2 раза в день) в течение 7-14 дней [57]. Статистически значимое улучшение было получено при использовании обоих лекарственных препаратов.

Однако, 75% всех штаммов эпидермального стафилококка, выделенных от пациентов ДМЖ устойчивы к Тетрациклину. Механизм действия Тетрациклина у таких пациентов, вероятно не может быть обусловлен бактериостатическим эффектом. Механизм действия может быть объяснен ингибированием продукции экстрацеллюлярных ферментов глазной микрофлоры. Ингибирование продукции липазы приводит к снижению уровня токсических продуктов гидролиза (свободных жирных кислот), которые усугубляют течение заболевания [138,140].

Однако главной проблемой акарацидных препаратов является их токсичность – большинство препаратов, применяющихся в дерматологии, не используют в офтальмологии [23, 38]. Важно отметить, что мнения исследователей расходятся по вопросу, касающегося противопаразитарного лечения. Одни исследователи считают, что неэффективность ПП связана с особенностями строения покровов клещей демодекс. Кутикула демодицид состоит из трех слоев: внешнего – эпикутикулы, среднего – экзокутикулы и внутреннего – эндокутикулы и в структурном отношении наиболее развита у самок. Ее толщина варьирует от 0,11 мкм (толщина скорлупы яиц паразитов) до 0,6 мкм (кутикула взрослых особей в наиболее склерозированных участках), что защищает демодицид от внешних воздействий. Характерной особенностью строения кутикулы является то, что во внутренних слоях экзо- и эндокутикулы отсутствуют поровые каналы, сообщающиеся с внешней

средой, из-за чего она может участвовать только в водном и газовом обмене. По этой причине через кутикулу демоцид затруднено или вообще невозможно прохождение больших молекул экзогенных веществ, в частности акарицидных препаратов контактного действия [24]. Другие авторы считают, что основными причинами нерешенности этой проблемы являются особенности жизненного цикла клещей демодекс – главного этиологического фактора – разнообразие клинических форм, своеобразие патогенеза с возможностью самозаражения, наличие сопутствующей аллергизации и вторичная инфекция [70].

В 60% случаев демодекозный блефарит сочетается с демодекозом кожи лица [104, 204]. Эти микроскопические клещи часто выявляются на коже у здоровых людей и почти в 100% случаев диагностируются у пожилых людей [161]. Численность клещей демодекс влияет на тяжесть заболевания, и нахождение на ресницах клещей ( 0-1 на одном глазу и до 4-х на двух глазах) считается нормой, т.е. является пороговым значением, не требующим противопаразитарного лечения [39, 145]. В то же время, в клинической практике, даже при большом количестве клеща демодекс на краях век, встречается стертое клиническое течение задних блефаритов, а при малом количестве (до 4 клещей на двух глазах) наблюдается выраженное течение заболевания требующее противопаразитарного лечения.

На сегодняшний день при лечении демодекозных поражений глаз используются: гели, мази, скрабы, содержащие в составе метронидазол в различных концентрациях 1-2,5% [5]; препараты с серой: блефарогель-2, дематен [82,100]; масло и скраб чайного дерева [109]; противочесоточные средства: бензил бензоат 20% [46]; спиртовые настойки: календула, полынь [37,109]; нестероидные противовоспалительные препараты – фенсулгал [12]; препараты, парализующие мускулатуру клещей, благодаря мускарино и никотиноподобному действию: пилокарпин [15]; препараты перметрина, действующие на мембраны нервных клеток, которые связываются с их липидными структурами, нарушают работу натриевых каналов,

регулирующих поляризацию мембран, что приводит к замедлению реполяризации мембраны и параличу паразита. Молекулы пиретроидов способны проникать через кутикулу клеща и концентрироваться в гемолимфе [61] - космоцветики: демалон, демалан, кремы серии демазол, (Торговая фармацевтическая компания, Россия) [192,10].

В зарубежной литературе встречаются сведения о том, что при обструктивных формах ДМЖ проводят зондирование протоков МЖ с последующим введением антибиотиков и кортикостероидов с помощью зонд-канюли (maskin meibomian Gland intraductal Probe), разработанной L. Steven и M.D. Maskin в 2009г. [175]. Однако подобные канюли не поставляются на российский офтальмологический рынок и не имеют отечественных аналогов. В качестве альтернативы в России возможно применение изогнутого микро-шпателя (Титан Медикал, Россия), входящего в инструментальный набор для хирургии катаракты.

### **1.5. Заключение по обзору литературы**

Анализ литературы показал, что несмотря на существенный прогресс в диагностике ССГ, на сегодняшний день традиционными методами исследования остаются проба Норна, определяющая ВРСП, и проба Ширмера 1, определяющая слезопродукцию. При ДМЖ нарушение или истончение липидного слоя приводят к увеличению испарения СП и, в результате, к появлению жалоб, характерных для ССГ, невзирая на нормальную продукцию слезы. В диагностике лечения задних блефаритов, сочетанных с демодекозным поражением век, информативность теста Ширмера 1 остается не до конца изученной. Так же необходимо отметить, что при лечении больных с данной патологией традиционно используют терапевтическую гигиену век, антибактериальную, противовоспалительную, слезозаместительную и противопаразитарную терапию. Однако при этом, наряду с гигиеническими процедурами одновременно назначают ПП на воспаленные края век. Раздраженные края век на фоне токсичных противопаразитарных препаратов уменьшают эффективность

противопаразитарного эффекта. Более того, в зарубежной литературе встречаются сведения о том, что при обструктивных формах ДМЖ проводят зондирование протоков МЖ с последующим введением антибиотиков и кортикостероидов с помощью зонд-канюли (maskin meibomian Gland intraductal Probe), разработанной L. Steven и M.D. Maskin в 2009г. [175]. Однако, нет сведений о введении противопаразитарного препарата в полость протоков МЖ при лечении ЗБДВ.

Можно согласиться с мнением коллег, высказанным во многих работах последних лет, о том, что наряду с медицинским аспектом, проблема лечения пациентов с ЗБДВ приобретает всё большее социально-экономическое значение.

Таким образом, недостаток данных о патогенетически ориентированном лечении, малая биодоступность антипаразитарных препаратов, частые рецидивы демодекозных поражений век, необходимость введения поэтапного лечения, выбор слезозаместительных, противопаразитарных и антибактериальных препаратов указывают на необходимость разработки новой методики лечения задних блефаритов, сочетанных с демодекозным поражением век.

## ГЛАВА 2.

### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Клиническая характеристика исследуемых пациентов

В основу работы положены результаты клинического исследования, проведенного в двух частях, а так же лабораторного и экспериментального исследования, выполненных на базе ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России.

##### 2.1.1. Характеристика больных при разработке методики поэтапного лечения - первая часть клинического исследования

В первой части клинического исследования проанализированы результаты проведенного поэтапного лечения 150 пациентов с ЗБДВ. При подборе пациентов руководствовались классификацией J.J. Kanski (2003), подразделившего блефарит по локализации процесса: на передний (простой чешуйчатый), задний (мейбомиевый) и смешанный [45]. Общие сведения о больных представлены в таблице 1.

**Таблица 1-** Распределение больных в группах по полу и возрасту

Обследованные пациенты												
Возраст (лет)												
Пол	30-40		41-50		51-60		61-70		70		всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Женщины	4	2,6	38	25,3	59	39,3	5	3,3	5	3,3	111	74
Мужчины	6	4	11	7,3	16	11	4	2,6	2	1,3	39	26
Всего	10	6,6	49	32,6	75	50,3	9	5,9	7	4,6	150	100

Из данных, представленных в таблице 1, следует, что наибольшее число

больных, обратившихся за лечением, были в возрасте от 41 до 60 лет – 50,3% всего количества пациентов.

Все пациенты первой части клинического исследования имели гипосекреторную форму заднего блефарита, когда выводные протоки МЖ закупорены на почве воспалительных явлений. Из исследования были исключены пациенты исключительно с передними блефаритами и отсутствием клеща рода демодекс на краях век.

На первом этапе клинических исследований все пациенты были равномерно разделены на четыре группы и группу контроля по 30 человек. Распределение больных по группам представлено в таблице 2.

**Таблица 2 - Состав больных первой части клинического исследования по группам**

Возраст	Обследованные пациенты									
	1-я группа (n= 30)		2-я группа (n= 30)		3-я группа (n=30)		4-я группа (n=30)		контрольная группа (n=30)	
	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен
30 - 40(n=10)	2	2	1	-	1	1	2	1	-	-
41 - 50(n=49)	1	9	3	10	5	6	1	7	1	6
51 - 60(n=75)	4	9	2	13	3	13	4	14	3	10
61 - 70 (=9)	2	1	-	1	-	1	1	-	1	2
70 (n=7)	-	-	-	-	-	-	-	-	2	5
<b>Всего (n=150)</b>	<b>9</b>	<b>21</b>	<b>6</b>	<b>24</b>	<b>9</b>	<b>21</b>	<b>8</b>	<b>22</b>	<b>7</b>	<b>23</b>

Распределение больных по группам определялось только по виду применяемого слезозаменителя

1-я основная группа – СЗП на основе Гидроксипропилгуара;

2-я основная группа – СЗП на основе Кармеллозы натрия;

3-я основная группа – СЗП на основе Карбомера 984;

4-я основная группа – СЗП на основе Гипромеллозы.

Больные из контрольной группы, 30 человек, не получали СЗП. По всем основным критериям группы были полностью сопоставимы (пол, возраст, наличие клеща рода демодекс на краях век и получаемое лечение).

По плотности клещевой инвазии, подтвержденной лабораторным методом исследования, пациенты были разделены на три подгруппы. В первую подгруппу входили пациенты с наличием клеща демодекс легкой степени инвазии до 9-ти, что составило 78 человек (52%), вторую подгруппу составили пациенты с наличием клеща демодекс средней степени инвазии от 10 до 15, что выявлено у 39 человек (26%), третью подгруппу составили пациенты с количеством клеща демодекс тяжелой степени инвазии от 16 и выше, что было выявлено у 33-х больных (22%). При этом, количество клеща демодекс, найденное на ресницах во всех стадиях развития (яйцо, личинка, имаго), у каждого пациента было суммировано, а у пациентов всех групп первой части клинического исследования было изучено влияние плотности клещевой инвазии на состояние краев век и характер секрета. Данные приведены в таблице 3.

**Таблица 3** - Распределение больных всех групп первой части клинического исследования по плотности клещевой инвазии (n=150)

Группы пациентов	Количество демодекс		
	1-подгруппа до 9-ти (легкая)	2 подгруппа-от 10 до 15 (средняя)	3 подгруппа-от 16 и выше (тяжелая)
	n(%)	n(%)	n(%)
I-группа n=30 человек	13(8,6%)	10(6,6%)	7(4,6%)
2-группа n=30 человек	15(10%)	6(4%)	9(6%)
3-группа n=30 человек	17(11,3%)	5(3,3%)	8(5,3%)
4-группа n=30 человек	13(8,6%)	13(8,6%)	4(2,6%)
контрольная группа n=30 человек	20(13,3%)	5(3,3%)	5(3,3%)
всего 150 человек	78(52%)	39(26%)	33(22%)

Данные, приведенные в таблице 3, показывают, что наиболее часто встречаемым поражением по плотности клещевой инвазии краев век является клещевая инвазия легкой степени до 9, что составляла 52%.



У 100 пациентов первой части клинического исследования по подгруппам клещевой инвазии была так же изучена корреляция между наличием клеща демодекса на краях век и на коже лица. Проведение анализа подгруппы больных, составляющей 66,6% от всего пролеченного контингента первой части клинического исследования, может быть оценено как репрезентативное с позиций математической статистики.

Таким образом, в первой части клинического исследования изучена эффективность СЗП и разработана поэтапная схема лечения пациентов с задними блефаритами, сочетанными с демодекозным поражением век.

#### **Этапы проводимой терапии первой части клинического исследования:**

- 1 этап: противовоспалительная и антибактериальная терапия
- 2 этап: массаж век, гигиенических процедуры и слезозаместители
- 3 этап: противопаразитарная терапия век и слезозаместители

#### **2.1.2. Характеристика больных при разработке методики противопаразитарного лечения - вторая часть клинического исследования**

Вторая часть клинического исследования включала обоснование эффективности поэтапной терапии больных с ЗБДВ, а так же оценку эффективности способа локального применения ПП Гликодем, связанного с зондированием МЖ у 30 пациентов основной группы. Контрольную группу составили также 30 пациентов, которые получали противопаразитарную терапию без зондирования МЖ.

Пациентам основной и контрольной группы до проведения противопаразитарной терапии было 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 на первом этапе клинического исследования. Таковыми явились: препарат Систейн баланс на основе гидроксипропилгуара и препарат Оптив на основе кармеллозы натрия.

Распределение больных второй части клинического исследования приведены в таблице 4.

**Таблица 4-** Распределение больных с зондированием МЖ и группа без зондирования МЖ по полу и возрасту

Возраст	Пациенты с зондированием МЖ		Пациенты без зондирования МЖ		Всего	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
30-40	2(6,7%)	2 (6,6%)	26(6%)	4 (13,3%)	4(6,7%)	6(10%)
41-50	6(20%)	5 (16,7%)	4 (13,3%)	6(20%)	10(16,7%)	11(18,3%)
51-60	3(10%)	6(20%)	3 (10%)	5(16,6%)	6(10%)	11(18,3%)
61-70	2(6,7%)	4(13,3%)	3(10%)	3(10%)	5(8,3%)	7(11,7%)
<b>Всего</b>	<b>13(43,4%)</b>	<b>17(56,7%)</b>	<b>12(40%)</b>	<b>18(60%)</b>	<b>25(41,7%)</b>	<b>35(58,3%)</b>

Выявлено, что среди больных второй части клинического исследования, также как и в первой части работы, преобладали пациенты в возрасте 51-60 лет.

Таким образом, во второй части клинического исследования изучена эффективность поэтапного лечения пациентов с ЗБДВ и разработана методика зондирования МЖ с применением ПП Гликодем.

## 2.2. Методы исследования

Комплекс специфических диагностических методик у больных с ЗБДВ включал клиническое, офтальмологическое и лабораторное исследования.

### 2.2.1. Клиническое обследование

Всем пациентам проводили обследование с помощью специально разработанной анкеты, включающей сбор анамнеза: выявлялось наличие общих и системных заболеваний, аллергических реакций на лекарственные

препараты, изучалось ранее проводимое лечение, эффект проводимых процедур, длительность основного заболевания, характер труда, факторы, влияющие на течение заболевания, и применение гормональных препаратов.

### 2.2.2. Офтальмологические исследования

Стандартное офтальмологическое обследование включало: визометрию и биомикроскопию. При биомикроскопии использовали щелевую лампу фирмы («Opton», «CarlZeissJena»). Дополнительные методы исследования включали: оценку слезопродукции (тест Ширмера<sup>1</sup>, 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, а так же в процессе лечения в различные сроки наблюдения (2 недели, 1-3, 6 месяцев). Проводили расчёт интегрального показателя субъективного дискомфорта (по Бржескому В. В., Сомову Е. Е., 2003, с изменениями) [19]. Для этого субъективные проявления ЗБДВ и ССГ (дискомфорт, слезотечение, тяжесть век, чувство инородного тела, покраснение, боли, жжение) оценивали по 4-х балльной шкале:

- 0 баллов – отсутствие симптома;
- 1 балл – наличие лёгких проявлений;
- 2 балла – умеренные проявления;
- 3 балла – выраженные проявления;

а затем результаты суммировали и усредняли.

По аналогичной методике рассчитывали интегральный показатель объективных (биомикроскопических) признаков хронического воспаления век: гиперемию, отек и утолщение ресничных краев век. Также оценивали состояние корней ресниц по наличию или отсутствию муфт и кератинизации. При осмотре пациентов особое внимание уделяли состоянию

краев век, протоков МЖ и характера секрета МЖ. Обращали внимание на полноту смыкания век, наличие, а так же отсутствие муфт на корнях ресниц, правильность роста ресниц, наличие деформации краев век, состояние слезных точек, наличие телеангиоэктазии, фиксированных секретов, старых халязионов.

Выделительную функцию протоков МЖ оценивали по методике (M.S.Norn 1987) [193] следующим образом: в норме на крае века видны отверстия выводных протоков МЖ. При стенозе выводные протоки не контурируются, но при надавливании выделяется капля секрета. При облитерации протоков секрет отсутствует. Оценку степени выраженности закупорки протоков МЖ определяли по состоянию их устьев на межреберном пространстве век. Выделили три группы: до 10 закупоренных устьев  $1/3$  (1-я степень), до 20 -  $2/3$ , (2-я степень), и выше 20 (3-я степень), что означает закрытие всех устьев протоков МЖ, с учетом того, что на каждом веке имеется до 30 отверстий протоков МЖ.

Выворачивая веко, оценивали состояние самих МЖ (застой в основном протоке железы, атрофия структуры железы). Так же обращали внимание на наличие фиксированных секретов, халязионов и ячменей.

Функциональное состояние МЖ оценивали при помощи компрессионного теста по Norn M. C. (1994) в модификации Korb D. R. (2002) [189]. При этом функциональное состояние МЖ считали нормальным, если прозрачный секрет выделялся не менее чем из 75 % выводных протоков. Лёгкую степень застоя МЖ определяли в тех случаях, когда секрет выделялся мутным не менее чем из 50% протоков, умеренную – при выделении густого секрета менее чем из 50% протоков, тяжёлую – при выделении густого или гнойного секрета менее чем из 25% протоков (см. рис. 1).



**Рис.1** - Исследование функционального состояния МЖ

Также по общепринятым методикам в баллах оценили состояние конъюнктивы: наличие/отсутствие гиперемии, отека, отделяемого, фолликулы и конъюнктивальные складки.

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.Нох (2001) [154]. Степень – 0 – отсутствуют, 1 – мелкие складки, не достигающие нормального уровня слезного мениска, 2 – складки единичные, но соответствует уровню нормального слезного мениска, 3 – складки многочисленные, несколько выше слезного мениска в норме, 4 – множественные высокие складки, наползающие на свободный край века (см. рис 2.)



**Рис.2** - Гипосекреторная форма заднего блефарита

Для окраски глазной поверхности использовали витальные красители: 0,1% флюоресцеин натрия – для выявления эпителиопатии и дефектов роговицы, лиссамин зеленый – для оценки ксероза конъюнктивы. Для оценки степени повреждения глазной поверхности использовали шкалу Национального Глазного Института (National Eye Institute Workshop grading system, США). Согласно этой схеме, степень кератопатии определяли по площади и интенсивности окрашивания роговицы флюоресцеином. Роговицу делили на 5 сегментов (верхний, нижний, латеральный, медиальный и центральный), в каждом из которых оценивали степень окраски по 3-х балльной шкале в зависимости от интенсивности окрашивания, где 0 баллов – отсутствие окрашивания, 1 балл – слабое окрашивание, 2 балла – умеренное окрашивание, 3 балла – выраженное окрашивание. Степень поражения конъюнктивы определяли при окрашивании ее поверхности лиссамин зеленым. Для этого бульбарную конъюнктиву условно делили на 6 участков, в каждом из которых независимо оценивали интенсивность окрашивания по 3-х балльной шкале (аналогично оценке окрашивания роговицы). Максимальное количество баллов для роговицы составляло 15, а для конъюнктивы 18, при этом значения более 3 баллов считали патологическими.

Результаты данных офтальмологических исследований в динамике лечения пациентов с ЗБДВ имеют большое значение при несоответствии жалобы пациентов с клиническим течением заболевания.

- Методики проведения функциональных проб

При помощи функциональных проб оценивали: состояние общей слезопродукции – проба Ширмера I [206], ВРСП – проба Норна [191], и высоту нижнего слезного мениска – биометрия слезного мениска [55].

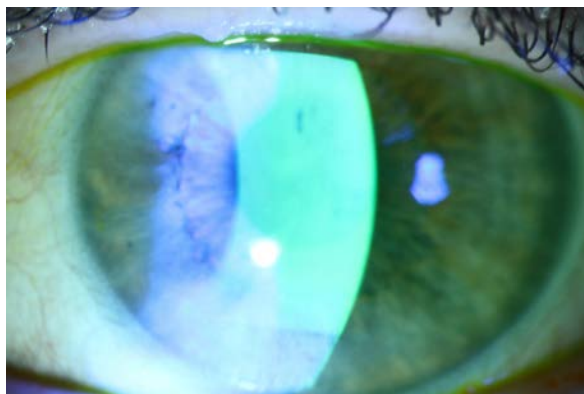
- Оценка состояния суммарной слезопродукции (тест Ширмера I)

Данная проба основана на абсорбционных свойствах полоски фильтровальной бумаги. В нашей работе применялись готовые тестовые полоски фирмы Baush&Lomb, состоящие из короткой части, для введения в конъюнктивальную полость, и длинной части – 35 мм, для регистрации результатов исследования. Тест проводили по стандартной методике. После введения тестовых полосок в латеральную треть глазной щели, просили пациента закрыть глаза на 5 минут. При этом использовали секундомер. При оценке результатов нормой считали  $\geq 15$  мм; от 10 до 15 мм – умеренная недостаточность; от 5 до 10 мм – выраженная недостаточность;  $\leq 5$  мм – тяжелая недостаточность выработки слезной жидкости.

- Оценка стабильности СП (проба Норна)

Оценку ВРСП проводили с помощью готовых флюоресцеиновых тест-полосок – Bio Glo (Contacare Ophthalmics and Diagnostics, США). Предварительно, до введения флюоресцеиновых тест - полосок в нижний конъюнктивальный свод, их увлажняли с помощью препарата Натуральная слеза (Алкон, Испания). Затем смоченную полоску вводили в конъюнктивальный свод и оставляли примерно на 5 сек. Далее пациента просили несколько раз моргнуть, затем широко открыть глаза, смотреть прямо и не моргать. В это время включали секундомер, и с помощью щелевой лампы при фокальном освещении с кобальтово-синим фильтром наблюдали за окрашенной поверхностью роговицы и определяли место, где в ней возникали дефекты («пятна», «трещины» или «дырки»). Время от начало

исследования до появления дефектов оценивали как ВРСП (см. рис. 3).



**Рис.3** - Разрыв слезной пленки (проба Норна)

Нормой считали показатели ВРСП от 7 сек и более, умеренным снижением считали до 5 сек, снижение ниже 5 сек расценивали как значительное нарушение стабильности СП.

- Оценка состояния слезного мениска (биометрия слезного мениска)

Под щелевой лампой при боковом фокальном освещении и с кобальтовым фильтром в проекции радужки вблизи зоны лимба в меридиане 6-часов, в области края нижнего века визуально оценили индекс нижнего слезного мениска (соотношение его вертикальной и горизонтальной составляющей в мм). Во избежание рефлекторной слезопродукции использовали короткую щель лампы. Результаты оценили таким образом:

0 степень – нормальный (3 и выше);

1 степень – умеренно сниженный, равный  $\frac{2}{3}$  нормы (1,5-2,5);

2 степень – значительно сниженный, равный  $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{3}$  нормы (0,5-1);

3 степень – отсутствие мениска (меньше 0,5).

Можно констатировать, что для оценки воспаления краев век с сочетанием клещевой инвазии был применен современный комплекс специфических диагностических методик, который позволил провести адекватный анализ функциональных исследований и сделать объективные



ВЫВОДЫ.

### 2.2. 3. Лабораторные и экспериментальные методы исследования

- Лабораторные методы исследования

Всем пациентам проводились: бактериологическое исследование мазка с конъюнктивы, посев бактериологического материала для определения видовой принадлежности микроорганизмов и их чувствительности к антибиотикам, и микроскопирование эпилированных ресниц с целью обнаружения клеща демодекса. Во второй части работы исследование клеща рода демодекс у пациентов основной группы проводилось так же и в секрете МЖ.

- Исследование микрофлоры конъюнктивы глазного яблока

Материал для исследования брали с конъюнктивы глазного яблока при помощи отдельных стерильных ватных палочек, затем материал отправляли в лабораторию.

- Исследование эпилированных ресниц на клеща рода демодекс

Эпилированные ресницы пациента (4 с каждого века) помещались на предметное стекло, заливались глицерином, покрывались покровным стеклом и подвергались микроскопическому исследованию.

- Исследование соскоба кожи лица на клеща рода демодекс

Для взятия соскоба с кожи лица пациенты были направлены в кожно-венерологический диспансер по месту жительства. Перед взятием соскоба с кожи лица со всеми пациентами была проведена предварительная беседа (отмена гигиенических процедур утром перед взятием соскоба, что увеличивает частоту выявления клещей демодекса практически в 2-2,5 раза).

- Экспериментальные методы исследования

Экспериментальные исследования были проведены в два этапа (у всех пациентов было получено информированное согласие на исследование).

В первой части экспериментального исследования у 16 человек изучали наличие клеща рода демодекс в секрете МЖ, выдавленного из протоков МЖ. Во второй части экспериментального исследования изучали выживаемость клеща демодекс при непосредственном воздействии на него препаратов, используемых при лечении демодекоза краев век.

- Исследование клеща демодекса в секрете МЖ, выдавленного из его протоков

С целью выявления клеща рода демодекс в секрете МЖ 16-и пациентам с разным количеством демодекса на ресницах, под щелевой лампой за краем нижнего века ставилась стеклянная палочка и между пальцами врача и стеклянной палочкой проводилась компрессия века для взятия секрета МЖ, затем материал с помощью стеклянной палочки размещался на предметном стекле и исследовался под микроскопом.

- Исследование выживаемости клеща рода демодекс при воздействии лекарственных средств *in vitro*

При проведении данного исследования выбраны препараты: группы метронидазола (метрогиль 0,5%, гликодем 7%); препараты содержащие серу (демотен); фунгицидные препараты (бензил бензоат 20%); антихолинэстеразные (пилокарпин); масло чайного дерева, повидон йод, настойка календулы и др.

На удаленные ресницы с наличием клеща рода демодекс во всех стадиях развития наносились выше перечисленные препараты, далее под микроскопом и с секундомером фиксировали данные. Клещи демодекса наиболее чувствительными оказались к препаратам Гликодем и Настойке Календулы. Уже через 10 сек после нанесения этих препаратов можно было констатировать отсутствие движения клеща и растворение хитиновой

оболочки.

### **2.3. Методы лечения**

В первой части клинического исследования у 150 пациентов проведено поэтапное лечение, включающую противовоспалительную терапию, массаж век на фоне гигиенических процедур, и противопаразитарную терапию на фоне слезозаместительной терапии. Разработана схема лечения и применена у 60-ти пациентов во второй части клинического исследования.

#### **2.3.1. Первый этап лечения (противовоспалительная терапия)**

Заключалась в назначении мази Декса-Гентамицин (Ursapharm, Россия) 2 раза в день в течение 10-и дней. При признаках воспалительной реакции конъюнктивы у 23-и пациентов использовали антибиотик капельно: Тобрадекс (Alcon-Cusi, Испания) 4 раза в день – 7 дней.

#### **2.3.2. Второй этап лечения (массаж век и гигиенические процедуры)**

После купирования симптомов воспаления всем пациентам назначили терапевтическую гигиену век с использованием препарата Теагель (Thea, Франция) 2 раза в день в течение 1,5 месяцев (для отчистки кожи век и ресниц от макияжа и загрязнений). Для размягчения загустевшего секрета МЖ, облегчения его эвакуации на закрытые веки накладывали горячие компрессы (марлевые салфетки, смоченные горячей водой и отжатые). Когда салфетки остывали, их повторно смачивали в горячей воде, отжимали и опять накладывали на закрытые веки (и так 3-4 раза). Продолжительность процедуры занимала от 3 до 5 минут. 1 раз в неделю в течение (в течение 3-х недель) проводили массаж век: под щелевой лампой, со стеклянной палочкой, путем компрессии ресничного края век между стеклянной палочкой и пальцами врача. После массажа обрабатывали края век и конъюнктивальную полость инстилляциями дезинфицирующего средства Витабакт (Thea, Франция).

Для закрепления эффекта проводимой терапии пациентов обучали

методике самомассажа и очищения краев век с препаратом Теагель. Для этого рекомендовали нанести Теагель на ушную палочку или подушечки пальцев и массировать круговыми движениями вдоль реберного края века по направлению к краю века для выдавливания содержимого МЖ.

### 2.3.3. Третий этап лечения (противопаразитарная терапия)

Применяли препарат Гликодем (Ас-Ком, Россия) 2 раза в день в течение 45-ти дней. Во второй части работы пациентам основной группы была проведена противопаразитарная терапия с использованием этого же препарата методом зондирования МЖ. При этом были использованы микрошпатели (Титан Медикал, Россия).

#### Противопаразитарная терапия методом зондирования МЖ

Пациентам основной группы в условиях инстиляционной 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 (Титан Медикал, США) проталкивали препарат в каждый проток МЖ. Процедуру выполняли 1 раза в день в течение 45-ти дней. На рис. 4. отражен микрошпатель, использованный при зондировании МЖ.



#### **Рис.4 - Микрошпатель для зондирования мейбомиевых желез**

Общая длина инструмента составляет 120 мм. – Изогнутая под углом стальная рабочая часть длиной 12 мм и размерами 0,25 мм х 0,2 мм. Все результаты лечения были проанализированы с помощью современных методов математической статистики.

#### **2.3.4. Слезозаместители, использованные в работе**

Выбор СЗП был ориентирован на восстановление СП по компонентам (липидный, водный, муциновый) с учетом характеристики СЗП (однокомпонентный, многокомпонентный), в зависимости от степени вязкости (низкой, высокой и переменной) и возможности длительного закапывания.

Для замещения липидного слоя СП предпочтение отдали препарату Систейн баланс (Alcon-Cusi, Испания), содержащему гидроксипропилгуар, борат, сорбитол, пропилен гликоль и LIPITECH систему. Данные компоненты в составе препарата, благодаря гелевой матрице, длительно удерживаются на передней поверхности глаза, стабилизируя СП.

При недостаточности муцинового слоя СП пациентам назначали СЗП с переменной вязкостью Оптив (Allergan, США), содержащий: кармеллозу натрия тип 7H3SXF 10-15 и 7 M8SFPN, глицерол, L- кератин, защищающий клетки роговицы в гиперосмолярной среде при ССГ.

Из препаратов высокой вязкости пациентам назначали Офтагель (Santen, Финляндия) на основе карбомера, представляющий собой высокомолекулярное соединение, полимерные цепи которого вступают во взаимодействие со слоем муцина на эпителии роговицы. Карбомер содержит ионизированные участки, которые удерживают воду вокруг молекул за счет электростатических сил. Таким образом, кроме биоадгезии, данный полимер

увеличивает вязкость слезы, утолщает муциновый и водный слой СП

#### **2.4. Статистические методы обработки данных**

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.

Таким образом, в основу работы положен комплекс современных клинических, диагностических, экспериментальных и статистических исследований.

## ГЛАВА 3.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ И КЛИНИКО- ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1. Результаты клинических исследований

Длительность основного заболевания у пациентов составила от 1 года до 10 лет. У 102(48,5%) пациентов имели место рефракционные изменения, у 64(62,7%) – гиперметропия различной степени и у 38 (37,2%) пациентов – миопия слабой и средней степени. Впервые наличие клеща демодекс на ресницах выявлено у 80(38%) пациентов. 130(62%) человек среди изученного контингента проходили неоднократное противопаразитарное лечение до обращения в нашу клинику.

В анамнезе из сопутствующих заболеваний патология желудочно-кишечного тракта наблюдалась у 85(40,4%), сердечно-сосудистой системы – у 58(27,6%), щитовидной железы – у 20(9,5%), суставов (артрит, артроз)– у 47 (22,3%) больных.

#### 3.2. Результаты офтальмологических исследований

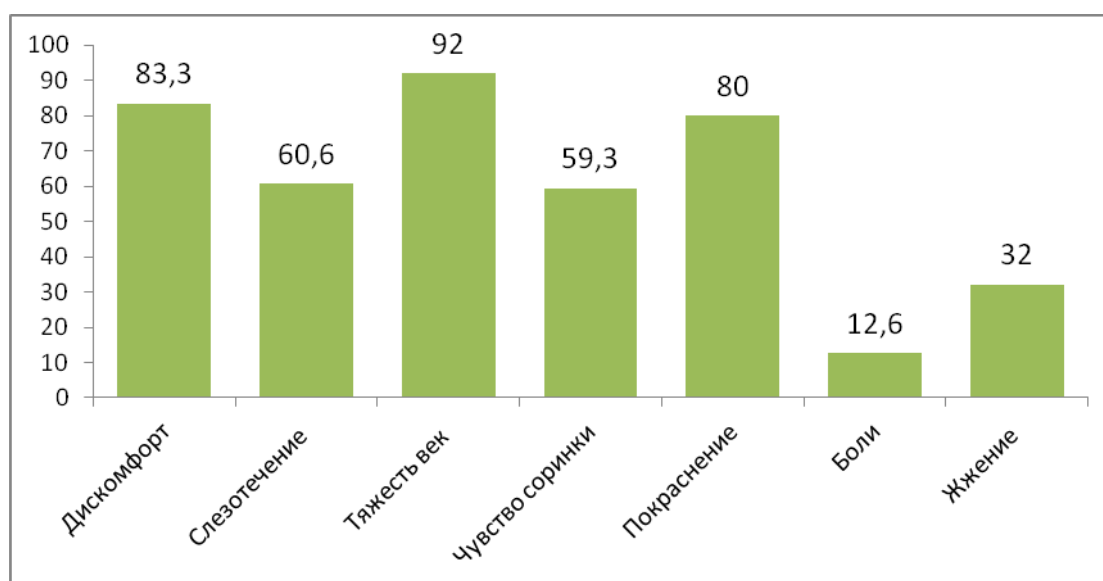
Разработка методики поэтапного лечения

Чаще всего встречающиеся жалобы среди пациентов первой части работы представлены в табл. 5 и рис.5.

**Таблица 5 - Основные жалобы, выявленные у пациентов первой части клинического исследования**

Основные жалобы	Число больных	
	Абс	%
Дискомфорт	125	83,3
Слезотечение	91	60,6
Тяжесть век	138	92
Чувство соринки	89	59,3
Покраснение	120	80
Боли	19	12,6
Жжение	48	32

Как показано в таблице 5, наиболее часто встречаемыми жалобами были: тяжесть век – у 92%, дискомфорт – у 83,3% и покраснение – у 80% пациентов.



**Рис.5 - Основные жалобы, выявленные у пациентов первой части клинического исследования**

Жалобы на болевые ощущения у пациентов были достаточно редки. Их отмечали только у 19 больных, что составило 12,6% от общего числа пациентов.

При биомикроскопическом исследовании отмечались утолщение и гиперемия краев век, наличие сохранившихся капсул, старых халязионов, ячменей, нарушение проходимости протоков МЖ, наличие пломбирования и



фиксированных секретов в устьях протоков МЖ. Основная симптоматика, выявленная при биомикроскопическом исследовании у всех пациентов первой части клинического исследования, представлена в таблице 6.

**Таблица 6** - Основные биомикроскопические признаки, выявленные у пациентов первой части работы (n=150)

Биомикроскопические признаки	Число больных	
	Абс	%
Отек век	61	40,6
Утолщение краев век	138	83,3
Гиперемия краев век	138	83,3
Телеангиэктазия	78	52
Пломбирования	130	86,6
Кистозные изменения	97	64,4
Оставшиеся старых капсул	50	33,3
Фиксированных секретов	43	28,6
Застой МЖ	138	83,3
Гиперемия конъюнктивы	70	46,6
Отек конъюнктивы	68	45,3
Отделяемое из конъюнктивальной полости	52	34,6
Складки конъюнктивы	71	47,3
Фолликулы конъюнктивы	73	48,6

Анализ биомикроскопических исследований показал, что у 83,3% пациентов наблюдается утолщение, гиперемия краев век и нарушение проходимости протоков МЖ.

### **Разработка методики противопаразитарной терапии**

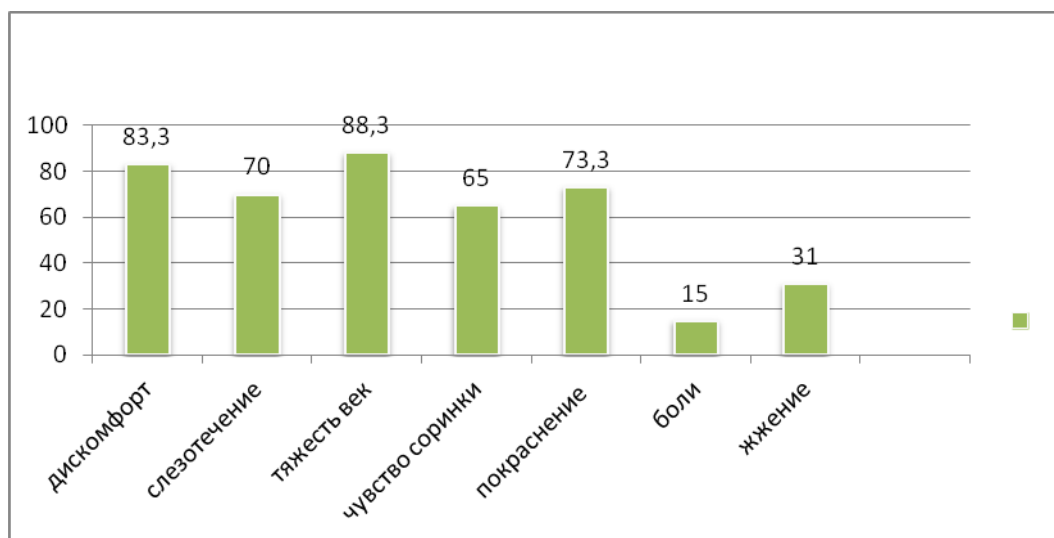
Проводилась для апробации разработанной схемы лечения в первой части клинического исследования и для разработки методики противоразитарного лечения пациентов с ЗБДВ.

Основные жалобы, выявленные у пациентов второй части клинического исследования, приведены в таблице 7 и рис.6.

**Таблица 7 - Основные жалобы пациентов второй части работы (n=60)**

Жалобы	Число больных	
	Абс	%
Дискомфорт	50	83,3
Слезотечение	42	70
Тяжесть век	53	88,3
Чувство инородного тела	39	65
Покраснение	44	73,3
Боли	9	15
Жжение	19	31

При изучении жалоб пациентов второй части клинического исследования, наиболее частыми встречаемыми жалобами так же являлись тяжесть век – 88,3%, дискомфорт – 83,3%, покраснение – 73,3%. Наименее встречаемыми жалобами явились боли 15% и жжение 31%.



**Рис.6 - Основные жалобы, выявленные у пациентов первой части клинического исследования**

Основные биомикроскопические признаки, выявленные у пациентов второй части клинического исследования, приведены в табл. 8. Анализ биомикроскопических исследований показал, что у 81,6% пациентов наблюдается утолщение, гиперемия краев век и нарушение проходимости

МЖ, что согласуется с данными, приведенными в первой части клинического исследования.

**Таблица 8-** Основные биомикроскопические признаки, выявленные у пациентов второй части работы

Биомикроскопические признаки	Число больных	
	Абс	%
Отек век	25	41,6
Утолщение краев век	49	81,6
Гиперемия краев век	49	81,6
Телеангиэктазия	31	51,6
Пломбирование устьев МЖ	44	73,3
Кистозные изменения	36	60
Оставшиеся старые капсулы	18	30
Фиксированные секреты	17	28,3
Нарушение проходимости МЖ	51	85,5
Гиперемия конъюнктивы	27	45,5
Отек конъюнктивы	29	48,3
Отделяемое из конъюнктивальной полости	23	38,3
Фолликулы конъюнктивы	40	66,6
Складки конъюнктивы	28	46,6

### 3.3. Результаты лабораторных исследований

Как показано в параграфе 2.2.3, лабораторные исследования включали: бактериологическое исследование мазка с конъюнктивы, посев бактериологического материала для определения видовой принадлежности микроорганизмов и их чувствительности к антибиотикам, микроскопирование эпилированных ресниц и секрет МЖ с целью обнаружения клеща демодекса.

#### 3.3.1. Спектр микроорганизмов, выделенных из конъюнктивальной полости

В данном разделе изучены: наличие бактерий в конъюнктивальной полости и их разновидности, а так же частота встречаемости трех видов бактерий, *S. epidermidis*, *S. aureus* и *corynebacterium xerosis* влияющих на состав мейбомиевых липидов. Проанализированы: степень выраженности закупорки МЖ по состоянию устьев, куда открываются выводные протоки, степень гиперемии конъюнктивы глазного яблока и краев век при наличии

данных бактерий. Исследования проведены у 210 (150 первого и 60 второй части клинического исследования) пациентов. При анализе были включены данные, полученные при первичном обращении больных.

Изучение спектра микроорганизмов, находящихся в конъюнктивальной полости показало: среди коагулазонегативных стафилококков превалировал *S. epidermidis* – 97 (46%), значительно в меньшей степени *S. warneri* – 7 (3,3%), в 3-х случаях (1,4%) обнаружен *S. haemolyticus* и в единичных случаях выявлены *S. cargae* и *S. hominis*. Коагулазопозитивный стафилококк *S. aureus* обнаружен – у 26 (12,4%) пациентов. Стрептококки выявлены у 18 больных (8,5%): *S. mitis* – у 7, *S. mutans* – у 4, *S. salivarius* – у 4, *S. gallolyticus* – у 1, *S. constellatus* – у 2. Бактерии группы кишечной палочки представлен *Enterobacter cloacae* – у 4. *Corynebacterium xerosis* выявлен – у 9 пациентов (5,1%), *Kocuria kristinae* у – 4 (2,2%) пациентов. *S. constellatus* у – 2-х (0,9%) *Eikenella corrodens* у – 1(0,4%). В одном случае выявлена неферментирующая бактерия *Pseudomonas putida*. Отсутствие бактерий – у 36 (17,1%) пациентов. Сочетанное обсеменение двумя видами бактерий выявлено – у 20 пациентов (9,5%). В основном, наличие эпидермального стафилококка сочеталось со следующими видами бактерий: *S. haemolyticus* – 2, *S. warneri* – 3, *S. aureus* – 6, *Corynebacterium xerosis* – 1, *Kocuria kristinae* – 1, *Enterobacter cloacae* – 2, *S. salivarius* – 2, *S. mitis* – 3.

Таким образом, общая картина микрофлоры конъюнктивальной полости у пациентов с ЗБДВ такова: Патогенная бактерия в конъюнктивальной полости отсутствовал, в 17,1% случаев наблюдается отсутствие роста бактерий, в 6,4% случаев встречается нормальная микрофлора (*Corynebacterium xerosis*, *Kocuria kristinae*), в 76,5% случаев – условно-патогенная микрофлора (все остальные бактерии представленные в табл.9), что подтверждает важную роль бактерий в течении данного заболевания. (см.табл.9)

**Таблица 9 - Спектр микроорганизмов, выявленных в конъюнктивальной полости у пациентов с ЗБДВ**

Выделенные микроорганизмы	Количество пациентов	
	n	%
S.epidermidis	97	46
S.aureus	26	12,4
S.warneri	7	3,3
S. caprae	1	0,4
S.hominis	1	0,4
S.mitis	7	3,3
S.mutans	4	2,1
S.salivarius	4	2,1
Corynebacterium xerosis	9	4,3
Enterobacter cloacea	4	2,1
Kocuria kristinae	4	2,1
S.constellatus	2	0,9
Eikenella corrodens	1	0,4
S.haemolyticus	3	1,4
Pseudomonas putida	1	0,4
Enterococcus Faecalis	2	0,9
S. gallolyticus	1	0,4
Отсутствие	36	17,1
Всего	210	100

Степень выраженности гиперемии конъюнктивы и краев век, оцениваемая по 4-х балльной системе, при наличии бактерий, влияющих на состав мейбомиевых липидов, и при наличии других видов бактерий в конъюнктивальной полости, практически не отличались  $1,8 \pm 0,7$  /  $1,8 \pm 0,6$  по сравнению с  $-1,7 \pm 0,6$  /  $1,7 \pm 0,5$ . (см. табл.10).

**Таблица 10 - Средние значение гиперемии конъюнктивы и краев век у пациентов с разными бактериями**

Гиперемия	Бактерий конъюнктивальной полости	
	влияющие на мейбомиевых липидов	другие выделенные бактерий
	Средний балл ( $M \pm \sigma$ )	
Конъюнктивы	1,8±0,7	1,8±0,6
Края века	1,7±0,6	1,7±0,5

( $P > 0,05$ )

Примеры роста колоний бактерий, влияющих на мейбомиевых липидов, отражены на рисунке 7



а. Колонии *S. epidermidis*



б. Колонии *S. aureus*

**Рис.7-** Рост колоний, бактерий в конъюнктивальной полости

Выделительную функцию протоков МЖ оценивали по методике (M.S.Norn 1994). Данное состояние устьев протоков МЖ в зависимости от бактериальной флоры, выявленной в конъюнктивальной полости, представлены в таблице 11.

**Таблица 11 - Степень закупорки устьев протоков мейбомиевых желез (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 мейбомиевых липидов (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

Как видно из данных, представленных в таблице 11, 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. При этом полная закупорка устьев протоков МЖ (3-я степень) наблюдается у 21,2% больных.

Таким образом, в развитии задних блефаритов, сочетанных с демодекозным поражением век выявлена важная роль бактерий (условно патогенной микрофлоры). Степень выраженности гиперемии конъюнктивы и краев век при наличии бактерий, влияющих на липиды в секрете МЖ, и при наличии других видов бактерий в конъюнктивальной полости, статистически не достоверна. Однако, у большего количество пациентов 21,1% с наличием бактерий влияющих на липиды в секрете мейбомиевых желез, выявлена полная облитерация устьев протоков МЖ. Постоянное нахождение бактерий, влияющих на липиды в секрете мейбомиевых желез в конъюнктивальной полости у пациентов с ЗБДВ, усугубляет застойные явления. Развивается хронический воспалительный процесс приводящим к качественному и количественному изменению секрета мейбомиевых желез, несмотря на отсутствие ярких воспалительных явлений.

### 3.3.2. Результаты исследования чувствительности микрофлоры конъюнктивальной полости к антибиотикам

Выделенные из конъюнктивальной полости культуры микроорганизмов исследовали на чувствительность к антибиотикам: хлорамфеникол, доксицилин, ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, гентамицин и эритромицин. Спектр антибиотиков определялся видовой принадлежностью бактерий и наличием микрофлоры для офтальмологической практики. (см. рис.8).

ФГБУ МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н.Федорова Минздрава России РФ

Бактериологический анализ № 3856 09

Дата поступления	26.06.2014		
Больной	МУБАРАКШИН С.Г.		
История болезни	259073		
Отделение	-ОМС М.О.		
Биоматериал	.посев с конъюнктивы		
Диагноз	синдром сухого глаза		

№№	Выделенные микроорганизмы	КОЕ/мл
[1]	Staphylococcus epidermidis	-

Антибиотикограмма **	[1]			
Гентамицин	S			
Доксицилин	S			
Кларитромицин	R			
Левофлоксацин	S			
Офлоксацин	I			
Хлорамфеникол	S			
Ципрофлоксацин	S			

Дата выдачи: 01.07.2014      Врач: *СГ*

\*\* S - чувствителен, I - умеренно-устойчив, R - устойчив

**Рис. 8** - Бланк антибиотикограммы, пациента с ЗБДВ

Учитывая, что *Corynebacterium xerosis* и *Kocuria kristinae* являются нормальной микрофлорой конъюнктивальной полости, посев на чувствительность к антибиотикам не проводился, соответственно исследование чувствительности к антибиотикам проведено у 161 пациента.

Результаты данного исследования у пациентов ЗБДВ показали наиболее высокую чувствительность к антибиотикам группы фторхинолонов: Левофлоксацину (85%) и Офлоксацину (77,6%). Максимальная резистентность выделенной микрофлоры была отмечена к Эритромицину (37,8%) и Хлорамфениколу (21,1%). Общие данные так же представлены в



таблице 12.

**Таблица 12** - Чувствительность микрофлоры конъюнктивальной полости к антибиотикам (n=161)

Препараты	Микрофлора конъюнктивальной полости					
	Чувствительная		Резистентная		Слабо чувствительная	
	n	%	n	%	n	%
Левифлоксацин	137	85	16	9,9	5	3,1
Офлоксацин	125	77,6	14	8,6	10	6,2
Ципрофлоксацин	113	70	10	6,2	6	3,7
Гентамицин	123	76,3	2	0,9	12	7,4
Хлорамфеникол	107	66,4	34	21,1	19	11,8
Эритромицин	87	54	61	37,8	10	6,2

Таким образом, микрофлора конъюнктивальной полости оказалась наиболее чувствительной к фторхинолонам четвертого поколения (85%).

### **3.4. Результаты экспериментальных исследований**

В ходе проведения данного исследования *in vitro* осуществлено изучение секрета МЖ на наличие клеща рода демодекс и его выживаемость под воздействием противопаразитарных средств.

#### **3.4.1. Исследования секрета МЖ на наличие клеща демодекс**

Материал для исследования (секрет МЖ по баллам: прозрачная жидкость, мутная жидкость, непрозрачное густое отделяемое, полутвердое вещество и восковидное вещество) был взят при осмотре края века под целевой лампой, со стеклянной палочкой, путем легкой компрессии ресничного края век между стеклянной палочкой и пальцами врача. Далее было выбрано 16 пациентов. При компрессионной пробы прозрачная жидкость (секрет МЖ 0 – баллов) взято из 3-х пациентов, мутная жидкость (1 – балл) из 4-х пациентов, густое отделяемое (секрет МЖ 2 – балла) из 3-х

пациентов, полутвердое вещество (секрет МЖ 3 – балла) из 2-х пациентов, восковидное вещество (секрет МЖ 4 – балла из 4-х пациентов). Консистенция липидного секрета МЖ по каждому баллу для выявления клеща демодекса была взята из 16-ти устьев протоков МЖ. Секрет МЖ после компрессионной пробы был расположен на предметном стекле и исследован под микроскопом. Все пациенты при данном исследовании выбраны из второй и третьей подгруппы клещевой инвазии ресниц (см. табл. 13. рис.9).

**Таблица 13** - Наличие клеща демодекса в секрете МЖ по результатам компрессионной пробы (n=16)

Оценка секрета МЖ по компрессионной пробе	Количество глаз	Количество протоков в МЖ	Количество клеща демодекса			Всего
			Яйцо	Личинка	Имаго	
Прозрачная жидкость (0 баллов)	3	16	3	1	2	6
Сальная и несколько мутная жидкость (1 балл)	4	16	4	3	1	8
Непрозрачное густое отделяемое (2 балла)	3	16	3	3	1	7
Полутвердое вещество (3 балла)	2	16	2	2	2	6
Восковидное вещество (4 балла)	4	16	3	1	3	7
<b>Всего</b>	<b>16</b>	<b>80</b>	<b>15</b>	<b>10</b>	<b>9</b>	<b>34</b>

Различия в количестве форм демодекса в зависимости от качества секрета статистически не значимы (P>0,05)

Данные, представленные в таблице 13, показывают, что демодекс обнаруживается в секрете МЖ во всех стадиях своего развития, при этом чаще всего встречаются яйца клеща. Наличие клеща демодекса в секрете МЖ показано на рисунке 9.



**Рис 9** - Наличие клеща демодекс в секрете мейбомиевых желез

На первом этапе экспериментального исследования клещ был выявлен в секрете МЖ чаще всего в стадии яйца. Исходя из этого, для решения вопроса о выборе препарата, воздействующего на все стадии клеща демодекса (яйцо, личинка, имаго), проведен второй этап экспериментального исследования.

#### 3.4.2. Исследование выживаемости клеща демодекс при воздействии на него противопаразитарных средств *in vitro*

При проведении экспериментального исследования при непосредственном нанесении акарацидных препаратов на клеща демодекс была изучена его выживаемость на всех стадиях его развития. Худшие результаты получены при применении препаратов Теагель (Thea, Франция) и Мирамистин (Инфамед, Россия). Под воздействием данных лекарственных средств не происходило даже уменьшения активности клеща на всех стадиях его развития и сохранялась его жизнеспособность свыше 60 секунд (см. табл.14, рис. 10).

**Таблица14** - Изучение выживаемости клеща рода демодекс под воздействием противопаразитарных средств *in vitro*

Препараты	Время выживаемости клеща демодекс		
	Яйцо	Личинка	Имаго
Гликодем	+++	+++	+++
Блефарогель 2	+	++	++
Масло чайного дерева	+	++	++
Повидон-йод	+	+	++
Настойка календулы	+++	+++	+++
Теагель	+	+	+
Метрагиль 0,5 %	+	+	++
Бензил бензоат 20%	++	++	++
Демотень	+	+	++
Ям	+	++	++
Мирамистин	+	+	+

+ эффективность низкая; ++ эффективность средняя; +++ эффективность высокая.

Анализ результатов, приведенных в таблице 14 показывает, что мгновенная гибель клеща демодекс на всех стадиях развития (имаго, яйца и личинка), вплоть до растворения хитиновой оболочки, наблюдается 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 ( см.рис.10.)



А. до нанесения

Б. через 10 сек. после нанесения

**Рис. 10** - Растворение хитиновой оболочки клеща демодекс под воздействием ПП Гликодем

### 3.5. Влияние плотности клещевой инвазии краев век на характер секрета мейбомиевых желез

На данном этапе исследования нами был изучен вопрос влияния плотности клещевой инвазии на состояние краев век и характер секрета МЖ. По плотности клещевой инвазии ресниц, подтвержденной лабораторным исследованием, все пациенты первой части клинического исследования были разделены на три подгруппы (см.табл.3). Всем пациентам была проведена компрессионная проба, результаты которой представлены в таблице 15.

**Таблица15** - Распределение подгрупп по плотности клещевой инвазии краев век и градации плотности секрета МЖ (n=150)

Подгруппы пациентов по клещевой инвазии	Градация плотности секрета МЖ в баллах									
	0 баллов		1 балл		2 балла		3 балла		4 балла	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
1-подгруппа демодекс до 9 (n =78)	8	10,2	15	19,2	22	28,2	15	19,2	18	23,2
2 - подгруппа демодекс от 10 до 15 (n =39)	5	12,8	7	17,9	11	28,2	8	20,5	8	20,6
3 - подгруппа демодекс свыше 16 (n =33)	5	15	4	13	6	18	9	27	9	27

Характеристика пятибалльной оценки компрессионной пробы была представлена ранее (см. глава 2. стр.46).

При изучении кератинизации краев век, наличие муфт на ресницах у пациентов первой подгруппы, не зависимо от градации плотности секрета, обнаружались у 36(46,2%), а отсутствие было у 42(53,8%). У 2-ой подгруппы наличие муфт было у 27(69,3%), отсутствие –у 12(30,7%). Среди пациентов 3-ей подгруппы наличие муфт было у 18(54,5%) а отсутствие – у 15(45,6%) соответственно (см. табл. 16).

**Таблица 16** - Сопоставление кератинизации и муфт на краях век у пациентов с различной плотностью клещевой инвазии

Подгруппы клещевой инвазии	Кератинизация и муфты на краях век			
	Наличие		Отсутствие	
	п	%	п	%
1- подгруппа (n=78) человек	36	46,2	42	53,8
2- подгруппа (n=39) человек	27	69,3	12	30,7
3- подгруппа (n=33) человек	18	54,5	15	45,6

Корреляции между количеством особей демодекса и состоянием краев век по результатам исследований найдено не было. Это позволяет предполагать, что кератинизация краев век и наличие муфт на ресницах может возникать вторично на фоне хронического воспаления век. При этом плотность клещевой инвазии демодекс на краях век не влияет на характер секрета МЖ.

И так, в ходе проведения лабораторных и экспериментальных исследований изучено влияние плотности клещевой инвазии на характер секрета МЖ, микрофлора конъюнктивальной полости проанализирована частота встречаемости трех видов бактерии которые влияют на липиды в секрете мейбомиевых желез, а так же изучено наличие гиперемии конъюнктивы, краев век и степени закупоренности протоков МЖ при наличии данных видов бактерии в конъюнктивальной полости.

Полученные результаты лабораторных и экспериментальных исследований подтверждают актуальность разработки методики поэтапного лечения ЗБДВ, а так же методики противопаразитарной терапии, способствующей введению препарата в полость протоков МЖ.

## ГЛАВА 4.

### РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ЛЕЧЕНИЯ ЗАДНИХ БЛЕФАРИТОВ, СОЧЕТАННЫХ С ДЕМОДЕКОЗНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ВЕК

Комплексное поэтапное лечение больных с ЗБДВ включало противовоспалительную и антибактериальную терапию на первом этапе, массаж век на фоне гигиенических процедур для активацию функции МЖ на втором этапе и противопаразитарное воздействие на третьем этапе. СЗП применяли на всех этапах лечения.

#### 4.1. Результаты офтальмологических исследований

Для оценки эффективности поэтапной терапии больных с ЗБДВ изучали динамику клинических проявлений. Для этого осуществляли прокрашивание роговицы и конъюнктивы диагностическими красителями, изучали продукцию и стабильность СП, сравнивали переносимость СЗП различной вязкости, изучали плотность клеща демодекса на ресницах до и на фоне гигиенических процедур, а так же после противопаразитарной терапии. Контрольные осмотры проводили после начала лечения на 2-й неделе, через 1-3 и 6 месяцев. Подробное описание этапов проведения терапии в первой части клинического исследования приведено в Главе 2 (см. с. 57-60).

##### 4.1.1. Динамика клинических симптомов

На фоне применения предложенной методики лечения у пациентов всех групп отмечалось снижение интенсивности признаков субъективного и объективного дискомфорта (см. табл.17). При этом субъективные признаки оценивались суммарно (см. стр.50). а объективные симптомы по каждому проявлению отдельно.



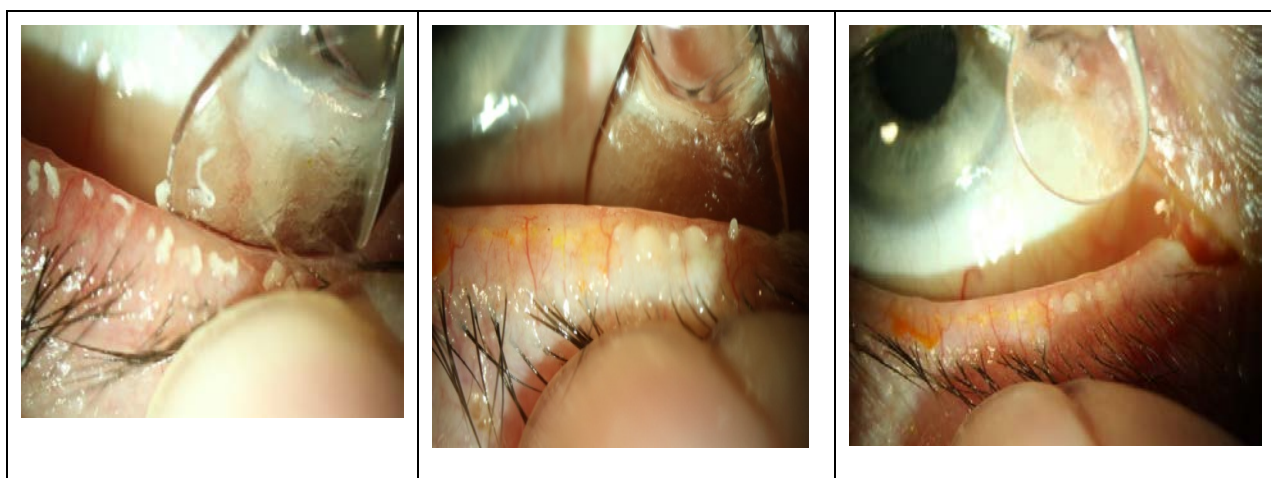
**Таблица 17 - Динамика выраженности клинического состояния век у больных первого этапа лечения, получавших поэтапную терапию ( $M \pm \sigma$ ), ( $n=150$ )**

Выраженность оцениваемых симптомов	Группы пациентов (каждая по 30 чел.)	Исходные данные	Этапы наблюдения (месяцы)				
			2 нед.	1	2	3	6
Субъективные признаки (слезотечение, дискомфорт, боли, покраснение, чувство соринки)	I	9,5±2,6	3,1±1,7*	2,1±1,6*	2,1±1,6*	2,8±1,6*	4,1±1,9*
	II	7,8 ±3,3	3,0±1,3 *	2,2 ±1,3*	2,3 ±1,7*	2,3±1,7 *	4,0 ±2,0*
	III	8,5±3,4	3,3±1,6*	3,0±1,5*	3,3±1,5*	4,3±1,7*	8,5±3,4
	IV	9,3±2,7	3,4±1,6*	3,4±1,9*	4,5±2,0*	4,7±2,3*	9,2±2,7
	Контрольная группа	7,5±3,2	3,6±1,8*	3,4±1,9*	7,1±1,7	7,4±3,2	7,5±3,2
<b>Объективные признаки</b>							
Гиперемия век	I	1,8±0,7	0,6±0,4*	0,6±0,3*	0,8±0,3*	0,9±0,2*	1,2,±0,4*
	II	1,9±0,6	0,8±0,4*	0,6±0,4*	0,8±0,4*	0,9±0,5*	1,3±0,5*
	III	1,7±0,7	0,7±0,6*	0,7±0,6*	1,0±0,6*	1,2±0,6*	1,7±0,5
	IV	1,8±0,7	0,8±0,5*	0,8±0,5*	1,2±0,6*	1,3±0,6*	1,7±0,5
	Контрольная группа	1,7±0,6	0,9±0,4*	0,9±0,6*	1,2±0,6*	1,5±0,5	1,7±0,6
Отек век	I	1,4±0,5	0,75±0,4*	0,3±0,4*	0,4±0,3*	0,6±0,2*	0,8±0,3*
	II	1,5±0,4	0,9±0,3*	0,8±0,3*	0,9±0,2*	1,0±0,3*	1,1±0,4*
	III	1,3±0,5	1,1±0,3	0,8±0,3*	0,9±0,5*	1,0±0,5*	1,3±0,4
	IV	1,2±0,4	1,1±0,5	0,9±0,5*	1,0±0,5*	1,1±0,3*	1,2±0,4
	Контрольная группа	1,3±0,5	1,2±0,4	0,9±0,4*	1,3±0,5	1,3±0,5	1,3±0,5
Утолщение век	I	1,5±0,7	1,1±0,3*	0,5±0,5*	0,5±0,5*	0,6±0,4*	0,8±0,5*
	II	1,4,±0,6	1,1,±0,3*	0,6±0,4*	0,6±0,4*	0,7±0,5*	0,9±0,6*
	III	1,4±0,6	1,1±0,4	1,0±0,5*	1,0±0,5*	1,0±0,5*	1,4±0,5
	IV	1,5±0,6	1,2±0,6	0,9±0,6*	0,9±0,6*	1,0±0,6*	1,5±0,5
	Контрольная группа	1,4,±0,5	1,2±0,5	0,9±0,6*	1,4± 0,5	1,4±0,5	1,4±0,5

\*- $p < 0,01$  - статистически достоверно в сравнении с исходными данными

Результаты, представленные в таблице 17, показывают, что статистически достоверное снижение показателей субъективного дискомфорта, по сравнению с исходными данными, выявлено у пациентов всех групп через 2 недели. В последующие сроки, до 6 месяцев, достоверно лучшие результаты выявлены 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 сохранялись только 3 месяца. В контрольной группе,

без применения слезозаместителей, данные были достоверны только 1 месяц (см. рис.11).



**а**

**б**

**в**

**Рис.11-** Состояние края века на фоне поэтапного лечения

**а-** До лечения **б-**Через 1 месяц **в-**Через 3 месяца

Данные биомикроскопии показали, что в ходе проведения первого этапа лечения из характерных клинических признаков ССГ и заднего блефарита в первую очередь отмечалось уменьшение гиперемии краев век. Поверхность реберного края век у пациентов первой и второй группы выравнивалась в среднем через 2 недели, утолщение краев век становилось минимальным уже через месяц после курсов массажа век. В третьей и четвертой группе отечность ресничных краев век держалась дольше – до 3-х недель. В контрольной группе отмечена тенденция к улучшению биомикроскопических параметров однако в конце второго месяца данные не были статистически достоверны (см. табл. 17). Методика оценки результатов приведена в главе 2 (см. с. 46). Динамика клинического состояние конъюнктивы представлена в табл. 18.

Таблица 18 - Динамика клинического состояния конъюнктивы в баллах у больных, первого этапа клинического исследования

Выраженность оцениваемых симптомов	Группы пациентов	Средние значения в баллах					
		Исходные данные	Этапы наблюдение( месяцы)				
			2 нед.	1	2	3	6
<b>Отек конъюнктивы</b>	I	1,7±0,5	1,0±0,4*	0,6±0,4*	0,7±0,6*	0,8±0,5*	1,0±0,5*
	II	1,7±0,5	1,0±0,4*	0,7±0,5*	0,8±0,6*	0,9±0,5*	1,1±0,3*
	III	1,8±0,6	1,0±0,3*	0,8±0,3*	1,1±0,3*	1,3±0,4*	1,7±0,5
	IV	2,1±0,8	1,1±0,3*	0,9±0,3*	1,2±0,4*	1,5±0,5*	2,0±0,5
	Контрольная группа	1,9±0,6	1,3±0,4*	1,0±0,4*	1,5±0,5*	1,9±0,6	1,9±0,6
<b>Гиперемия конъюнктивы</b>	I	1,8± 0,7	0,4± 0,5*	0,2± 0,4*	0,4±0,6*	0,6± 0,5*	0,6±0,5*
	II	1,8± 0,7	0,5± 0,5*	0,3± 0,4*	0,4±0,5*	0,6± 0,5*	0,7± 0,6*
	III	1,8± 0,7	0,5± 0,5*	0,3± 0,4*	0,5± 0,5*	0,9± 0,5*	1,7± 0,6
	IV	2,0± 0,6	0,6± 0,4*	0,6±0,4*	0,8± 0,6*	1,2± 0,9*	1,9± 0,6
	Контрольная группа	2,1± 0,6	0,7±0,4*	0,7± 0,4*	1,2± 0,7*	1,9± 1,9	2,1± 0,6
<b>Отделяемое конъюнктивы</b>	I	1,0±0	0,2±0,4*	0,1±0,3*	0,2±0,4*	0,3±0,4*	0,4±0,5*
	II	1,0±0	0,2±0,4*	0,2±0,4*	0,3±0,4*	0,4±0,4*	0,5±0,5*
	III	1,0±0	0,5±0,5*	0,3±0,4*	0,4±0,5*	0,5±0,5*	0,6±0,5
	IV	1,0±0	0,5±0,5*	0,4±0,5*	0,6±0,4*	0,5±0,4*	0,8±0,3
	Контрольная группа	1,0±0	0,9±0,5	0,4±0,5*	0,7±0,4	0,8±0,3	1,0±0
<b>Складки конъюнктивы</b>	I	1,6±0,7	0,8±0,6*	0,4±0,5*	0,6±0,4*	0,6±0,4*	0,9±0,4*
	II	1,9±0,4	0,9±0,5*	0,4±0,5*	0,6±0,4*	0,7±0,4*	0,9±0,5*
	III	1,9±0,4	1,7±0,3	0,4±0,5*	0,7±0,4*	0,8±0,5*	1,1±0,4*
	IV	2,2±0,7	1,9±0,3	0,8±0,4*	1,0±0,2*	1,1±0,3*	1,5±0,4*
	Контрольная группа	2,2±0,6	1,9±0,5	1,2±0,4*	1,5±0,5*	2,1±0,7	2,2±0,6
<b>Фолликулы конъюнктивы</b>	I	1,8±0,8	0,7±0,5*	0,6±0,4*	0,7±0,6*	0,9±0,5*	1,2 ±0,7*
	II	1,9±0,8	0,8±0,6*	0,7±0,4*	0,8±0,6*	1,1±0,6*	1,4±0,5*
	III	1,9±0,8	1,7±0,6	0,7±0,5*	1,1±0,6*	1,4±0,6*	1,8±0,4
	IV	1,8±0,8	1,7±0,5	0,8±0,1*	1,2±0,3*	1,4±0,5*	1,7±0,4
	Контрольная группа	2,0±0,8	1,8±0,6	1,0±0,4*	1,6±0,4*	2,0±0,8	2,0±0,8

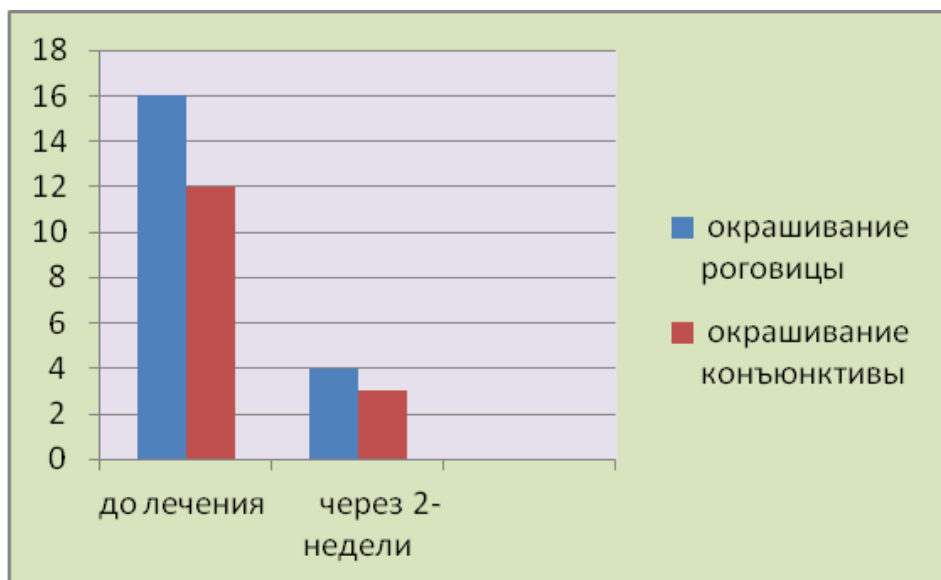
\*-p<0,01- статистически достоверно в сравнении с исходными данными.

Как показано в таблице 18, положительная динамика всех симптомов заболевания конъюнктивы на фоне лечения наблюдалась уже через 2-недели. У пациентов всех основных групп отек спал, снизилось количество отделяемого из конъюнктивальной полости, исчезла гиперемия, улучшилось состояние складки и уменьшилось количество фолликулов конъюнктивы. Однако, статистически достоверные данные  $p<0.01$ , по сравнению с

исходными (в сроке 6 месяцев), сохранились только у пациентов первой и второй группы, получавших поэтапное лечение и многокомпонентные слезозаместители.

Оценку выраженности поражения роговицы производили по интенсивности и площади ее окрашивания флюоресцеином. У 58 (116 глаз) пациентов всех групп при биомикроскопии и окрашивании флюоресцеином признаки поражения роговицы не были выявлены, у 92(184 глаза) пациентов была обнаружена эпителиопатия различной степени выраженности. Среднее значение степени окрашивания роговицы флюоресцеином составило  $3,6 \pm 0,6$  балла. На фоне проведенного поэтапного лечения и применения СЗП у всех пациентов основных групп отмечалось восстановление эпителия роговицы в течение 2-х недель ( $p < 0,01$ ). Только у 5-ти пациентов контрольной группы (10 глаз) в такие же сроки сохранилось слабое окрашивание роговицы и среднее значение окрашивания в баллах составило  $1,2 \pm 0,4$ .

Степень дистрофических поражений конъюнктивы определяли при окрашивании ее поверхности лиссамин зеленым (см. стр. 52-53). До лечения у 89-ти пациентов (178 глаз) основных групп выявлено окрашивание ксероза конъюнктивы различной степени интенсивности и локализации. В среднем окрашивание конъюнктивы лиссамин зеленым до лечения составило  $5,4 \pm 0,4$  балла. После лечения слабое окрашивание отмечалось у 20-ти пациентов. Интенсивность окрашивания не превышала 3-х баллов, в среднем –  $1,3 \pm 0,4$  балла. Разница между показателями до и после лечения была статистически достоверна  $p < 0.01$ . (см. рис. 12).



**Рис.12** – Результаты окрашивание роговицы и конъюнктивы до и через 2 недели после лечения

Исследования конъюнктивы и роговицы при обращении пациентов изначально не выявлено грубых дистрофических изменений, несмотря на то, что состояние краев век по данным объективных симптомов были достаточно тяжелыми. Соответственно, на второй неделе лечения отмечены единичные случаи слабого окрашивания эпителиопатии роговицы и ксероза конъюнктивы, через 6 месяцев признаков эпителиопатии роговицы и ксероза конъюнктивы у пациентов не обнаружено.

#### 4.1.2. Динамика функциональных показателей

Динамика функциональных показателей оценивали по 3-м критериям: тест Ширмера<sup>1</sup>, проба Норна и биомикроскопия слезного мениска. Результаты представлены в таблице 19.

Хаотичное изменение теста Ширмера 1 в начале лечения и в течение всего срока наблюдения говорит о том, что этот показатель не является специфичным для оценки результатов лечения данного заболевания и не позволяет определить переменные данные с необходимой точностью. Средние значения пробы Норна у всех пациентов основных групп через 2

недели примерно 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  $12,1 \pm 1,4$  /  $11,3 \pm 0,7$  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-ти месяцев в 1 и 2 группе наблюдения, до 3-х месяцев – в 3 и 4 группе, до 1-го месяца – в контрольной группе ( $p < 0,01$ ). Данные приведены в таблице 19.

**Таблица 19-**Динамика показателей функциональных проб у пациентов первой части клинического исследования

Функциональные исследования	Группы пациентов в (каждая группа по 30 чел.)	Все пациенты первого этапа клинического исследования					
		Исходные данные	Этапы наблюдения (месяцы)				
			2 нед.	1	2	3	6
Тест Ширмера 1 /мм.	I	11,4±7,6	11,6±7,7	12,3±9,9	11,4±6,9	14±6,2	12±4,5
	II	10,0±7,3	11,0±0,7	12,2±9,9	11,3±6,9	11,3±5,7	12,1±4,5
	III	11,4±7,6	14,2±5,7	11,6±7,7	12,3±9,9	12,1±9,3	11,4±6,9
	IV	14,4±11,2	11,7±7,6	12,2±9,3	11,4±7,6	12,0±4,1	14,3±5,7
	Контрольная группа	11,4±4,4	11,6±7,7	12,3±9,9	11,0±6,9	11,9±6,4	12,0±4,6
Проба Норна (с)	I	2,8±0,9	11,0±0,9*	12,1±1,2*	9,4,0±1,2*	9,4±0,9*	8,6±1,0*
	II	2,9±1,0	10,7±0,7*	11,3±0,7*	10,2±1,1*	9,4±0,9*	7,3±0,8*
	III	2,9±0,9	10,3±0,9*	10,7±1,3*	8,7±1,0*	6,1±0,7*	3,0±0,7
	IV	2,8±0,9	9,4±0,9*	9,3±0,9*	6,3±0,7*	5,2±0,6*	2,9±0,7
	Контрольная группа	2,9±1,9	8,5±0,6*	8,4±0,6*	4,8±0,8*	2,9±0,9	2,9±1,0
Биометрия слезного мениска	I	0,7±0,2	0,8±0,2	1,6±0,2*	1,5±0,2*	1,1±0,2*	0,8±0,3*
	II	0,6±0,1	0,7±0,1	1,5±0,1*	1,4±0,2*	1,1±0,2*	0,8±0,2*
	III	0,6±0,1	0,6±0,1	0,9±0,1*	0,9±0,1*	0,6±0,1	0,6±0,1
	IV	0,6±0,1	0,6±0,1	0,9±0,1*	0,9±0,06*	0,7±0,06	0,7±0,06
	Контрольная группа	0,7±0,1	0,7±0,1	0,7±0,06	0,7±0,01	0,7±0,01	0,7±0,01

\*/ ( $p < 0,01$ ). статистически достоверно различаются с исходными данными

У пациентов с ЗБДВ на фоне поэтапного лечения и длительного применения многокомпонентных СЗП (Систейн баланс и Оптив) с переменной вязкостью отмечено стабильное повышение показателей биометрии слезного мениска. Достоверное повышение показателей биометрии слезного мениска достигнуто – с 30-го дня от начала лечения.

Достиженные результаты стабильно держались на протяжении всего срока динамического наблюдения.

#### 4.1.3. Сравнение эффективности применяемых слезозаместителей

Материалом данного раздела работы стали результаты исследования эффективности СЗП различной вязкости у пациентов первой части клинического исследования. Исследование проводилось до лечения, контрольные осмотры проводили так же после начала лечения на 2-й неделе, через 1-3 и 6 месяцев. При применении сравниваемых СЗП были изучены: их переносимость, в зависимости от степени вязкости, при непосредственном и длительном применении, влияние СЗП на характер секрета МЖ (компрессионная проба). При изучении переносимости сравниваемых СЗП, в зависимости от степени их вязкости, между группами оценке подлежали: ощущение дискомфорта во время закапывания, при длительном применении, а также затуманивание зрения после закапывания препарата (см. табл. 20.) Степень выраженности симптома оценивали в баллах: 0 баллов – отсутствие симптома, 1 балл - умеренные проявления симптома, 2- балла выраженные проявления симптома. Результаты суммировали, а затем усредняли.

**Таблица 20** - Сравнительная характеристика данных, характеризующих переносимость препаратов у пациентов, получавших СЗП различной вязкости

СТЕПЕНЬ ВЯЗКОСТИ ПРЕПАРАТА	ОСНОВЫ ПРЕПАТОВ	ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ (N=120)	СТЕПЕНЬ ВЫРАЖЕННОСТИ ОЦЕНИВАЕМОГО СИМПТОМА		
			ДИСКОМФОРТ ВО ВРЕМЯ ЗАКАПЫВАНИЯ	ДИСКОМФОРТ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ	ЗАТУМАНИВАНИЕ ЗРЕНИЯ ПОСЛЕ ЗАКАПЫВАНИЯ
ПЕРЕМЕННАЯ	ГИДРОКСИПРОПИЛГУАР	I ГРУППА	0,06±0,3	0,08±0,6	0,04±0,2
	КАРМЕЛЛОЗА НАТРИЯ	II ГРУППА	0,04±0,4	0,06±0,5	0,08±0,4
ВЫСОКАЯ	КАРБОМЕР	III ГРУППА	0,3±0,4*	0,06±0,2	0,3±0,7*
НИЗКАЯ	ГИПРОМЕЛЛОЗА	IV ГРУППА	0,06±0,4	0,2±0,4	0,04±0,2

\*/ ( $p < 0.01$ ). статистически достоверно различаются с исходными данными

Периодическое ощущение дискомфорта во время закапывания препарата наблюдалось у пациентов третьей группы, применявших препарат на основе Гипромеллозы ( $p < 0,01$ ), степень выраженности симптома при этом в среднем составила  $0,3 \pm 0,4$  по сравнению с препаратами на основе гидроксипропилгуара, кармеллозы натрия и гипромеллозы средние значения параметра которого составила  $0,06 \pm 0,3 / 0,04 \pm 0,4 / 0,06 \pm 0,4$  ( $p > 0,05$ ). Ощущение дискомфорта, раздражения при длительном применении было зарегистрировано в двух случаях при закапывании препарата на основе кармеллозы натрия через 1,5-2 месяца его применения. Препараты на основе гидроксипропилгуара и гипромеллозы ни в одном случае не вызвали сильно неприятных ощущений и субъективного дискомфорта.

Временное затуманивание зрения после закапывания, был отмечен у шести пациентов третьей и двух пациентов второй группы. Выраженность симптома временного затуманивания для карбомера и кармеллозы натрия составила  $0,3 \pm 0,7 / 0,08 \pm 0,4$ , по сравнению с  $0,06 \pm 0,2$  у пациентов, которые использовали препараты на основе гидроксипропилгуара и кармеллозы натрия. В целом все препараты с низкой, высокой и переменной вязкостью переносились пациентам достаточно хорошо. Важно отметить, что при задних блефаритах недостаток липидного компонента СП чаще всего приводит к ССГ и, соответственно, неприятным ощущениям. В то же время, изолированная недостаточность липидного компонента встречается значительно реже, по сравнению с сочетанием недостаточности муцинового и водного компонента СП, усугубляющий течение ССГ. Исходя из этого, при лечении ЗБДВ важна не вязкость препарата, а именно его патогенетическое воздействие на разные слои СП. Функциональное состояние МЖ оценивали с помощью компрессионной пробы, результаты которой оценили в баллах (см. Глава 2, с.46). При проведении компрессионной пробы оценки «0»



баллов, характеризующей прозрачную жидкость секрета МЖ, до лечения не было ни у одного пациента. В сроке двух месяцев от начало лечения оценка «0» баллов наблюдалось у 16(53,3%) пациентов первой группы и у 13(43,3%) пациентов второй группы. Учитывая что СЗП были назначены на длительный срок (6 мес.) данные компрессионной пробы, сводили каждые 2 месяца после лечения (см. табл.21).

**Таблица 21-** Динамика изменения компрессионной пробы на фоне поэтапного лечения и длительного применения слезозаместителей

Группы пациентов каждая группа по 30 чел.	Средние значения компрессионной пробы в баллах			
	Исходные данные	Этапы наблюдения (месяцы)		
		2	4	6
Первая группа	2,9±0,9	0,6±0,7*	0,5 ±0,7*	0,4± 0,6*
Вторая группа	2,9±0,9	1,0± 1,2*	0,7±0,8*	0,7± 0,7*
Третья группа	2,4±0,7	2,1± 0,8	2,1± 0,8	2,1± 0,8
Четвертая группа	2,7±0,7	2,6±0,6	2,6±0,6	2,6±0,6
Контрольная группа	3,0±0,7	2,8±0,7	3,0±0,7	3,0±0,7

\*/(p<0,01). статистически достоверно различаются с исходными данными

Данные, представленные в таблице 21 показали, что у пациентов первой и второй группы среднее значение компрессионной пробы до начала лечения составило 2,9±0,9 балла, через 2 месяца после начала лечения – 0,6±0,8 балла, через 4 месяца – 0,5±0,7 балла, через 6 месяцев – 0,4±0,6 балла (p<0,01). У пациентов третьей и четвертой группы, получавших однокомпонентный СЗП, и контрольной группы, не применявших слезозаместителей, улучшение данных компрессионной пробы не были статистически значимы.

## 4.2. Результаты лабораторных исследований

### 4.2.1. Плотность клещевой инвазии краев век на фоне гигиенических процедур

После проведения двух этапов лечения (противовоспалительная терапия и гигиенические процедуры), в первой исследуемой группе – у

13(43,3%) пациентов и во второй группе – у 8(26,6%) пациентов количество особей клеща демодекса увеличилось (см. табл.22).

**Таблица 22-** Динамика клеща демодекс на фоне 1-го и 2-го этапа лечения у пациентов первой части клинического исследования

Подгруппы по плотности клещевой инвазии	Группы больных	Количество человек	Количество человек		
			Увеличение	Уменьшение	Без динамики
1 подгруппа количество клеща до 9 (n=78 чел.)	I	13	5	4	4
	II	15	4	6	5
	III	17	-	1	16
	IV	13	-	1	12
	Контрольная	20	-	2	18
2 подгруппа количество клеща от 5 до 15 (n=39 чел.)	I	10	4	4	2
	II	6	2	3	1
	III	5	-	2	3
	IV	13	-	2	11
	Контрольная	5	-	2	3
3 подгруппа количество клеща от 17 и выше (n=33 чел.)	I	7	4	2	1
	II	9	2	3	4
	III	8	-	1	7
	IV	4	-	2	2
	Контрольная	5	-	1	4
<b>Всего</b>		<b>150/100%</b>	<b>21/14%</b>	<b>36/24%</b>	<b>93/62%</b>

В таблице 22 так же отражено уменьшение клеща демодекса, что наблюдалось у 10(33,3%) пациентов первой группы и у 12(40%) пациентов второй группы. Отсутствие динамики отмечалось у 7(23,3%) пациентов в первой и у 10(33,3%) во второй группе. Уменьшение количества клеща наблюдалось у 4(13,3%) пациентов третьей группы, у 5(16,6%) пациентов четвертой группы и у 5(16,6%) пациентов контрольной группы. Лабораторные данные оказались идентичными с исходными у 26(86,6%) пациентов третьей группы, у 25(83,3%) – четвертой группы и у 25(83,3%) – контрольной группы.

Таким образом, общая картина динамики популяции клеща демодекса у пациентов всех групп на 11-этапе таковы: увеличение – у 21(14%),

уменьшение до пороговых значений – у 36(24%) и без динамики – у 93(62%) пациентов. При подсчете клеща демодекса по стадиям развития увеличение клеща на ресницах было выявлено, в основном, за счет яиц паразита. Данные представлены в таблице 23.

**Таблица 23** - Динамика плотности клеща демодекса на разных этапах его развития после гигиенических процедур

Подгруппы клещевой инвазии	Группы пациентов	Общее количество клеща демодекса					
		Яйцы		Личинки		Особи	
		Лечение					
		до	после	до	после	до	после
1 подгруппа количество клеща до 9 (n=78 чел.)	<b>I</b>	33	49	36	29	53	38
	<b>II</b>	28	43	41	36	61	49
	<b>III</b>	29	28	47	45	77	71
	<b>IV</b>	25	26	30	29	62	50
	<b>Контрольная</b>	42	40	58	54	80	74
2 подгруппа количество клеща от 10 до 15 (n=39 чел.)	<b>I</b>	22	34	46	39	69	56
	<b>II</b>	19	28	27	21	32	21
	<b>III</b>	12	12	22	16	36	29
	<b>IV</b>	44	43	53	47	75	69
	<b>Контрольная</b>	11	12	22	19	37	26
3 подгруппа количество клеща от 17 и выше (n=33 чел.)	<b>I</b>	34	44	47	41	59	46
	<b>II</b>	31	39	62	56	84	71
	<b>III</b>	29	28	51	50	80	69
	<b>IV</b>	13	13	26	19	41	33
	<b>Контрольная</b>	21	22	33	28	49	40
<b>Всего</b>		<b>393</b>	<b>461</b>	<b>621</b>	<b>529</b>	<b>895</b>	<b>742</b>

Данные, представленные в таблице 23, показывают, что уменьшение клеща демодекса на краях век наблюдается в основном за счет взрослых особей и личинок клеща. Важно отметить, что уменьшение наблюдалось во всех исследуемых группах. Однако у пациентов 1-й и 2-й группы увеличилось количество яиц (см. табл. 23.) После противовоспалительной терапии и массаж век на фоне гигиенических процедур динамика популяции клеща демодекса на краях век сопровождалась увеличением, уменьшением или

осталась без изменения. Уменьшение количества особей клеща демодекса на ресницах после массажа век на фоне гигиенических процедур, было связано с уменьшением воспаления краев век после массажа и механической очисткой краев век. Увеличение количества клеща демодекса на краях век за счет яиц паразита свидетельствовало о том, что при механическом надавливании на края века и очистки содержимого сальных и МЖ, яйца паразита выходили наружу и их количество на ресницах и краях век при лабораторном исследовании становилось больше.

#### 4.2.2. Результаты противопаразитарной терапии

Пациентам всех групп с увеличением и отсутствием популяции клеща демодекса на краях век, по сравнению с исходными данными, был назначен ПП Гликодем в течение 45-ти дней. 89 пациентов из основных групп и 25 пациентов из контрольной группы получали противопаразитарную терапию. Противопаразитарные препараты не назначались тем пациентам, у которых после первых двух этапов лечения уменьшилось количество особей демодекса до пределов пороговых значений (менее 4-х особей). Лабораторную диагностику на наличие клеща демодекса проводили сразу после лечения, далее – через 1,5 и 3 месяца. Результаты лабораторных исследований после лечения пациентов основных групп показали следующее: клещ демодекса отсутствовал у 44(49,5%) пациентов пороговое значение выявлено у 35(39,3%), выше пороговое – у 10(11,2%). В контрольной группе у 7(28%) пациентов результат был отрицательным, у 11(44%) количество клеща демодекса имело пороговое значение и у 7(28%) – выше порогового значения. В тех случаях, когда клещ демодекса был выявлен выше порогового значения после 45-дневного применения препарата Гликодем (17 чел.), противопаразитарное лечение было продолжено еще в течение 15 дней. Ближайшие результаты исследований у пациентов основных групп показали: отсутствие клеща демодекса – у 24(26,9%), пороговое значение – у 45(50,6%), выше порогового значения – у 20(22,5%),

а в контрольной группе количество клеща на уровне порогового значения выявлено - у 16 (64%) пациентов, выше порогового значения у 8(32%) и только у 1(4%) пациента отмечалось отсутствие клеща демодекс. Данные представлены в табл. 24.

**Таблица 24** - Ближайшие и отдаленные результаты противопаразитарного лечения у больных с ЗБДВ

Срок регистрации результата	Количество наблюдений в группах больных											
	Основные n=89 чел.						Контрольная n=25 чел.					
	Плотность клеща демодекс											
	Отсутствие		Пороговые значения		Выше пороговых значений		Отсутствие		Пороговые значения		Выше пороговых значений	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
После лечения	44	49,5	35	39,3	10	11,2	7	28	11	44	7	28
1,5 месяца	24	26,9	45	50,6	20	22,5	1	4	16	64	8	32
3 месяца	7	8	26	29	56	63	-	-	5	20	20	80

Данные, представленные в таблице 24, показывают, что в отдаленные сроки наблюдения в 80% случаев у пациентов контрольной группы наблюдалась увеличение клеща демодекс на краях век.

Таким образом, полученные результаты лабораторных исследований подтверждали актуальность разработки новых более эффективных методов противопаразитарной терапии, способствующих более длительной ремиссии демодекозных поражений для применения в широкой офтальмологической практике.

#### 4.2.3. Частота встречаемости демодекоза краев век и кожи лица

В первой части клинического исследования по плотности клеща демодекс пациенты были распределены на 3 подгруппы: до 9-ти, от 10 до 15 и свыше 16 особей демодекса (см. гл.3. табл.15). Учитывая возрастную категорию пациентов, удалось провести сравнительную оценку демодекоза краев век с демодекозом кожи лица только у 100 пациентов первой части клинического исследования. (см. табл.25.)

**Таблица 25** - Сочетания демодекоза краев век и демодекоза кожи лица по подгруппам клещевой инвазии

Подгруппы клещевой инвазии	Количество пациентов	Сочетание демодекоза краев век с демодекозом кожи лица	Изменение кожи лица
1- подгруппа количество клеща до 9	40	10	1
2- подгруппа количество клеща от 10 до15	32	16	7
3- подгруппа количество клеща от 16 и выше	28	22	13

Данные, представленные в таблице 25 показывают, что чем больше клещей демодекс на краях век, тем чаще демодекс встречались на коже лица. Об этом свидетельствовали сочетание количества клещей демодекс 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.

При положительных результатов соскоба с кожи лица на демодекс дерматологами по месту жительства назначена противопаразитарная терапия внутрь (препараты группы метронидазола в различных концентрациях и препараты, содержащие серу). Пациентам с отсутствием демодекса кожи лица (по лабораторным данным) и всем оставшимся

пациентам с профилактической целью назначена соблюдение личной гигиены и протирание кожи лица настойкой календулы в период лечения.

Таким образом, результаты первой части работы показали, что для диагностики и адекватной терапии ЗБДВ могут быть рекомендованы следующие мероприятия:

1. Микробиологическое исследование ресниц на наличие клеща демодекс (с количественной оценкой особей), микробиологическое исследование микрофлоры глаза (мазок и посев на питательные среды), микробиологическое исследование кожи лица на наличие демодекс.
2. При наличии признаков воспалительной заинтересованности края века и МЖ на веки следует накладывать комбинированную мазь с антибиотиком и кортикостероидом (Декса-Гентамицин мазь 2 раза в день на края век – до 14-ти дней.) При признаках воспалительной реакции конъюнктивы – антибиотик капельно (Азитромицин 2 раза в день – 3 дня, Тобрамицин 4 раза в день – 7 дней, Левифлоксацин 4 раза в день – 5 дней и др.)
3. Для очищения края века, оснований ресниц, выводных протоков МЖ – массаж краев век с нанесением препарата Теагель 2 раза в день в течение 1,5 месяца (можно продолжить до 3-х месяцев или повторять месячные курсы с перерывами.)
4. При наличии более 4-х клещей демодекса при лабораторном исследовании – противопаразитарное лечение (только после уменьшения признаков воспаления и окончания первого курса обработки препаратом Теагель) – Гликодем 2 раза в день в течение 45-ти дней.
5. Постоянное использование слезозаместителей, (предпочтительно Систейн баланс и Оптив)

## Разработанная схема лечения



Таким образом, в первой части клинического исследования были изучены изменения выраженности субъективных и объективных симптомов ЗБДВ, показатели функциональных проб, дана сравнительная характеристика данных о переносимости СЗП различной вязкости и изменения характера секрета МЖ и популяции клеща демодекс при длительном применении СЗП. Результаты данных исследований явились основой для использования поэтапного лечения больных с ЗБДВ на втором этапе клинического исследования и дало возможность выбрать наиболее рациональную тактику его проведения.



## **ГЛАВА 5.**

### **ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДЛОЖЕННОЙ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ И РАЗРАБОТКИ МЕТОДИКИ ПРОТИВОПАРАЗИТАРНОЙ ТЕРАПИИ**

Во второй части клинического исследования для сравнительного анализа эффективности лечения больных с ЗБДВ были сформированы две группы по 30 человек со сходными офтальмологическими характеристиками. Данная выборка превышала 10% от общего числа пролеченных больных на первом этапе клинического исследования и потому являлась репрезентативной с позиций математической статистики. Вторая часть клинического исследования включала обоснование эффективности поэтапной терапии больных с ЗБДВ, а также оценку эффективности применения препарата Гликодем с зондированием выводных протоков МЖ у 30-ти пациентов основной группы. Контрольную группу составили 30 пациентов, которые получали противопаразитарную терапию без зондирования МЖ. Всем пациентам основной и контрольной группы до применения 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 Оптив и Систейн баланс.

#### **5.1. Результаты исследования на этапе противовоспалительной терапии**

Основные признаки субъективного и объективного дискомфорта, выявленные у пациентов основной и контрольной группы до лечения представлены в таблице 26.

**Таблица 26 - Основные признаки субъективного и объективного дискомфорта до лечения**

Оцениваемый симптом	Исследуемые группы			
	Основная		Контрольная группа	
	Количество глаз	М ± σ	Количество глаз	М ± σ
<b>Субъективные симптомы</b> ( зуд, чувство инородного тела, жжение, тяжесть век, боль).	30	7,5±2,6	30	7,4±2,5
<b>Объективные симптомы</b>				
<b>Отек век</b>	13	2,0±0,7	13	1,9±0,5
<b>Гиперемия век</b>	24	2,0±0,7	24	2,0±0,5
<b>Утолщение век</b>	30	1,8±0,6	30	2,1±0,5
<b>Гиперемия конъюнктивы</b>	15	1,8±0,8	15	1,6±0,6
<b>Отек конъюнктивы</b>	16	1,8±0,6	16	1,3±0,4
<b>Отделяемое конъюнктивы</b>	11	1,0±0,0	11	1,0±0,9
<b>Складки конъюнктивы</b>	18	1,8±0,5	18	1,7±0,4
<b>Фолликулы конъюнктивы</b>	18	1,9±0,7	18	1,9±0,8

Жалобы больных во второй части клинического исследования не значительно отличались от жалоб, предъявлявшихся пациентами в первой части клинического исследования (см. табл.7. рис.6). Средний балл субъективного дискомфорта у пациентов обеих групп до лечения составил 7,5±2,6. При биомикроскопическом исследовании у 81,6% пациентов наблюдалось утолщение, гиперемия краев век. Средний балл при этом – 1,8±0,6 / 2,0±0,7.

В таблице 27 приведены результаты функциональных проб: показатели стабильности СП, биометрия слезного мениска, компрессионная проба, окрашивание роговицы и конъюнктивы диагностическими красителями.

**Таблица 27-** Средние значения показателей функциональных тестов до лечения

Функциональные показатели	Исследуемые группы			
	Основная		Контрольная	
	п	М ± σ	п	М ± σ
Проба Ширмера мм/5	30	10,5±6,8	30	9,2±6,1
Проба Норна, сек	30	3,0±0,8	30	3,2±0,9
Биометрия слезного мениска	30	0,6±0,2	30	0,6±0,1
Компрессионная проба	30	2,4±1,1	20	2,5±1,0
Окраска лиссамин зеленым	13	4,7±1,3	11	4,4±1,7
Окраска флюоресцеином	22	3,3±1,3	18	3,4±1,2

При анализе данных, приведенных в таблице 27, видно, что нарушение ВРСП обнаружены у пациентов всех групп. Средний балл результатов пробы составил  $3,0 \pm 0,8$ . Что касается дегенеративных изменений конъюнктивы в области открытой глазной щели, выявляемых при прокрашивании глазной поверхности диагностическими красителями, то они обнаружены у 40 (80 глаз) пациентов, и средний балл при этом составил  $4,7 \pm 1,3$ .

Таким образом, представленные клинико-функциональные проявления у пациентов с ЗБДВ являлись характерной особенностью данного заболевания.

## **5.2. Результаты исследования на этапе массажа век на фоне гигиенических процедур**

Применение схемы лечения, разработанной в первой части клинического исследования, дало эффективный результат у пациентов второй части работы. У больных не было отмечено непереносимости СЗП, рецидив воспаления из-за механического воздействия на края век при отсутствии осложнения или побочных эффектов. Динамика оценки эффективности проводимой терапии на втором этапе лечения в обеих

группах представлена в таблице 28.

**Таблица 28 - Динамика субъективных и объективных симптомов ЗБДВ после сеансов массажа век**

Оцениваемый симптом	Исследуемые группы			
	Основная группа		Контрольная группа	
	Количество глаз	М ± σ	Количество глаз	М ± σ
<b>Субъективные признаки</b> (зуд, чувство инородного тела, жжение, тяжесть век, боль)	30	1,4±0,9*	30	1,7±0,9*
<b>Объективные признаки</b>				
<b>Отек век</b>	13	0,6±0,5*	13	0,7±0,4*
<b>Гиперемия век</b>	24	0,3±0,4*	24	0,4±0,5*
<b>Утолщение век</b>	30	0,5±0,4*	30	0,6±0,4*
<b>Гиперемия конъюнктивы</b>	15	0,3±0,4*	15	0,4±0,5*
<b>Отек конъюнктивы</b>	16	0,5±0,5*	16	0,6±0,4*
<b>Отделяемое конъюнктивы</b>	11	0,6±0,4*	11	0,4±0,5*
<b>Складки конъюнктивы</b>	18	0,4±0,5*	18	0,4±0,2*
<b>Фолликулы конъюнктивы</b>	18	0,6±0,4*	18	0,5±0,5*

\* -  $p < 0,01$  - достоверные различия в группах до и после лечения.

Как видно из данных, представленных в таблице 28, после окончания противовоспалительной терапии и курсов массажа век определялась отчетливая тенденция к уменьшению проявлений субъективного дискомфорта и объективных проявлений. Практически у всех пациентов обеих групп улучшение состояния краев век и МЖ отмечалось биомикроскопически в ходе лечения, начиная с применения противовоспалительной терапии в начале лечения. После второго этапа терапии, включающей теплые компрессы на область век, массаж век и терапевтическую гигиену век с использованием препарата Tea гель (Thea, Франция) в сроке 1 месяц, данные достоверно различаются по сравнению с исходными  $p < 0,01$ . Средние значения субъективного дискомфорта у пациентов обеих групп при этом составили 1,4±0,9 / 1,7±0,9, по сравнению с исходными данными 7,5±2,6/7,4±2,5 ( $p < 0,01$ ). Важно отметить, что

улучшение объективных признаков на фоне лечения у пациентов основной и контрольной группы позволило достигнуть уменьшения выраженности симптомов субъективного дискомфорта. Что касается анализов функциональных проб на 30-й день лечения, то их результаты у пациентов основной и контрольной группы представлены в таблице 29.

**Таблица 29** - Средние значения показателей функциональных тестов после массажа век и гигиенических процедур

Функциональные показатели	Исследуемые группы			
	Основная группа		Контрольная группа	
	Количество глаз	$M \pm \sigma$	Количество глаз	$M \pm \sigma$
<b>Проба Ширмера мм/5</b>	30	10,3±9,9	30	9,8±9,9
<b>Проба Норна,с</b>	30	12,0±0,4*	30	11,3±0,7*
<b>Биометрия слезного мениска</b>	30	1,6±0,2*	30	1,4±0,1*
<b>Компрессионная проба</b>	30	1,2±0,7*	30	1,3±0,6*
<b>Окраска лиссамин зеленым</b>	18	0,5±0,5*	18	0,7±0,4*
<b>Окраска флюоресцеином</b>	30	0,6±0,4*	30	0,4±0,5*

\* -  $p < 0,01$  - достоверные различия в группах до и после лечения

На фоне применения многокомпонентных СЗП с переменной вязкостью отмечено стабильное повышение показателей пробы Норна и биометрии слезного мениска по сравнению с результатами теста Ширмера 1, которые не были статистически достоверны. Статистически достоверные различия по сравнению с исходными данными ( $p < 0,01$ ) были выявлены при окрашивании роговицы и конъюнктивы диагностическими красителями. Признаки эпителиопатии и дегенеративные изменения обнаружены не были.

Таким образом, противовоспалительная терапия, массаж век, гигиенические процедуры и применение многокомпонентных СЗП вызывают повышение стабильности СП за счет функционального улучшения МЖ, что

позволяет купировать субъективные и объективные симптомы у пациентов с ЗБДВ.

### 5.2.1. Плотность клещевой инвазии на фоне гигиенических процедур

У 60 пациентов второго этапа клинического исследования материалом для выявления клеща демодекс явились ресницы и секрет МЖ. Результаты выявленных клещей по стадиям развития (яйцо, личинка и имаго) приведены в таблице 30

**Таблица 30** - Количественная оценка клеща демодекса на ресницах и в секрете МЖ до лечения

Стадии развития клеща	Группы пациентов			
	Основная		Контрольная	
	Ресницы	Секрет МЖ	Ресницы	Секрет МЖ
	Количество клеща Демодекс			
<b>Имаго</b>	147	37	159	42
<b>Личинка</b>	117	49	99	34
<b>Яйцо</b>	87	65	72	86

Проанализировав данные, представленные в таблице 30, можно констатировать факт, что на ресницах чаще встречается имагинальная стадия клеща (половозрелая особь), а в секрете МЖ– яйца паразита. Лабораторные данные на наличие клеща рода демодекс на ресницах и в секрете МЖ после проведения противовоспалительной терапии, массажа век и гигиенических процедур показали следующие результаты (см. табл.31).

**Таблица 31-** Количественная оценка клеща демодекс на ресницах и в секрете МЖ лечения

Стадии развития клеща	Группы пациентов			
	Основная		Контрольная	
	Ресницы	Секрет МЖ	Ресницы	Секрет МЖ
	Количество клеща демодекс			
<b>Имаго</b>	97	19	116	16
<b>Личинка</b>	89	21	71	21
<b>Яйцо</b>	129	36	116	41

Данные, приведенные в таблице 31, показывают, что после проведения массажа век и гигиенических процедур количество яиц паразита на ресницах увеличивается, а в секрете МЖ уменьшается. Что касается развития клеща демодекс на других стадиях (имаго, личинка) то, их количество на ресницах после лечения в большинстве случаев уменьшаются. Данное обстоятельство еще раз подтверждает тот факт, что восстановление оттока секрета МЖ после массажа и гигиенических процедур приводит к уменьшению количества особей демодекса на краях век. В то же время важно отметить, что применение СЗП, воздействующих на МЖ, способствует выходу клещей на края век, что в свою очередь приводит к необходимости лабораторных исследований до этапа противопаразитарной терапии.

### 5.3. Результаты исследования на этапе противопаразитарной терапии

В работах большинства современных специалистов в области патологии глазной поверхности приводится, что трудности терапии демодекоза краев век, которая далеко не всегда эффективна, даже при применении самых эффективных противопаразитарных препаратов, связаны с циклом развития клеща, особенностями строения их покровов, а так же локализации инвазии. Поскольку клещи рода демодекс обитают глубоко в протоках мейбомиевых и сальных желез, ПП не оказывают на них непосредственного воздействия. Поэтому в данном разделе работы была разработана методика противопаразитарного лечения путем зондирования выводных протоков МЖ, при которой ПП непосредственно попадает в

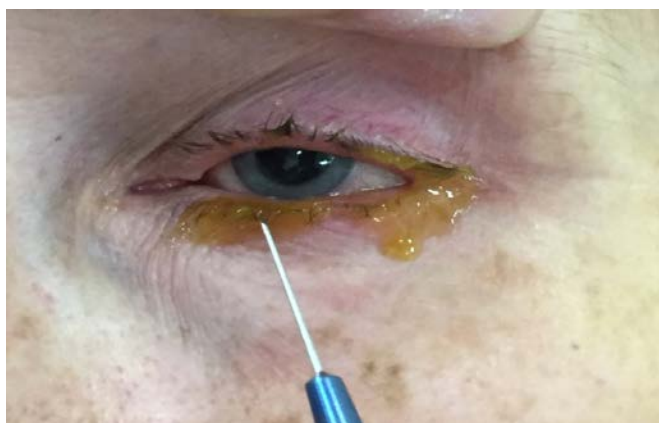
полость протоков МЖ, где обитают клещи. С указанной целью, всем 30 пациентам основной группы после проведенной поэтапной терапии, разработанной в первой части клинического исследования, была проведена противопаразитарная терапия с использованием ПП Гликодем методом зондирования протоков МЖ (процедура выполнялась 1 раз в день в течение 45-и дней). Пациенты контрольной группы получили традиционную противопаразитарную терапию с применением этого же препарата 2 раза в день так же в течение 45 дней. Всем пациентам во время лечения параллельно была рекомендована консультация дерматолога на предмет выявления и лечения демодекоза кожи лица. После завершения курса противопаразитарной терапии (в ближайшие сроки 1,5 месяца и в отдаленные сроки 3-6 месяцев) у пациентов основной и контрольной группы была изучена популяция клеща демодекс на краях век. Также для эффективности лечения сравнивали показатели слезопродукции, биометрии слезного мениска, оценивали состояние краев век, конъюнктивы, функциональное состояние МЖ, стабильность СП, а так же исследовали состояние глазной поверхности витальными красителями.

#### 5.3.1. Методика проведения противопаразитарной терапии методом зондирования мейбомиевых желез и ближайшие результаты лечения

При проведении зондирования выводных протоков МЖ использовали микрошпатель, применяемый в хирургии катаракты (фирмы «Титан Медикал», Россия). Выбор данного инструмента был обусловлен тем, что параметры рабочей части шпателя соответствует диаметру отверстий выводных протоков МЖ. Всем пациентам основной группы в амбулаторных условиях под инстиляционной анестезией, 0,4% раствором Инокаина (Промед, Россия), под щелевой лампой на края век с помощью отдельных стерильных ватных палочек наносили густым слоем ПП Гликодем, затем микрошпателем препарат проталкивали с краев век в каждый проток МЖ. При выполнении данной процедуры у 6-ти пациентов, протолкнуть ПП



Гликодем в полость протоков не удалось, из-за облитерации, после неоднократно перенесенных халязионов, ячменей, атрофии и деформации некоторых отверстий выводных протоков МЖ. В связи с этим для противопаразитарного воздействия по окончании процедуры оставшийся на краях век препарат оставляли еще на 30-ти минут и только затем ватной палочкой убирали с краев век. Заканчивали процедуру инстилляцией антисептического препарата Витабакт (Thea, Франция). У каждого пациента процедура длилась около 15-мин (см. рис. 13).



**Рис.13** - Проведение противопаразитарного лечения методом зондирования МЖ

После процедуры все микрошпатели дезинфицировали раствором перекиси водорода. В дальнейшем стерилизация микрошпателя проводилась физическим методом в воздушном стерилизаторе [1]. У 90% больных с ЗБДВ в после лечения методом зондирования МЖ прослеживалась положительная динамика, выразившаяся в практически полном отсутствии клещевой инвазии и на ресницах и в секрете МЖ (см. табл.32).

**Таблица 32-** Сравнительное изменение популяции клеща демодекс на фоне проведенной противопаразитарной терапии методом зондирования протоков МЖ и в контрольной группе

Количество клеща демодекс	Исследуемый материал							
	Ресницы				Секрет МЖ			
	Группы пациентов							
	Основная		Контрольная		Основная		Контрольная	
	Лечение							
	До(%)	После(%)	До(%)	После(%)	До(%)	После(%)	До(%)	После(%)
Отсутствие	-	86,6	-	-	-	93,3	-	90
Пороговые значения	-	23,3	-	76,6	40%	7,4	43,3	10
Выше пороговых значений	100	-	100	23,4	60	-	67,7	-

Данные, представленные в таблице 32, показывают, что после противопаразитарной терапии методом зондирования протоков МЖ в 86,6% случаев на ресницах и в 76,6% случаев в секрете МЖ клещи среди больных основной группы не обнаруживаются. При этом у пациентов, получавших традиционную противопаразитарную терапию, т.е. без зондирования протоков МЖ, клещ обнаруживается и в секрете МЖ и на ресницах. У пациентов основной группы клещ в пределах пороговых значений после лечения выявлен на ресницах в 23,3% случаев, в секрете МЖ – в 7,4% случаев, а у пациентов контрольной группы на ресницах – в 76,6% случаев, в секрете МЖ – в 10% случаев. Количество клещей выше пороговых значений в секрете МЖ и на ресницах у пациентов основной группы не было, а у пациентов контрольной группы – в 23,4% и 67,7% соответственно.

У всех пациентов контрольной группы с повторно выявленным демодексом выше пороговых значений противопаразитарная терапия с применением ПП Гликодем была продолжена повторным курсом.

Таким образом, данные представленные в таблице 32, показали высокую акарацидную эффективность ПП Гликодем методом зондирования МЖ у больных с ЗБДВ.

### 5.3.2. Клинико-функциональные проявления ЗБДВ в отдаленные сроки лечения

Анализ субъективного дискомфорта и объективных проявлений в отдаленные сроки лечения у пациентов с ЗБДВ основной и контрольной группы приведены в таблице 33.

**Таблица 33 - Динамика субъективных симптомов и объективных проявлений в отдаленные сроки лечения у пациентов основной и контрольной группы.**

Оцениваемый симптом	Отдаленные сроки наблюдения							
	Исходные		3-месяца		4,5 месяца		6 месяца	
	Группы пациентов							
	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная
<b>Субъективные признаки</b> (зуд, чувство инородного тела, жжение, тяжесть век, боль).	7,5±2,6	7,4±2,5	2,2±1,1*	2,6 ±1,4*	3,8±1,4*	3,2±1,8*	4,9±1,8*	4,9 ±2,6*
<b>Объективные признаки</b>								
<b>Отек век</b>	2,0±0,7	1,9±0,5	0,4±0,3*	1,0±0,3*	0,8±0,3*	1,1±0,4*	1,2±0,4*	0,9±0,2*
<b>Гиперемия век</b>	2,0±0,7	2,0±0,5	0,8±0,3*	0,9±0,4*	1,0±0,3*	1,2±0,5*	1,9,±0,6	2,1±0,7
<b>Утолщение век</b>	1,8±0,6	2,1±0,5	0,5±0,5*	0,6±0,4*	0,8±0,4*	0,9±0,5*	1,3±0,6*	1,4±0,6*
<b>Гиперемия конъюнктивы</b>	1,8±0,8	1,6±0,6	0,4±0,5*	0,4±0,5*	0,7±0,5*	0,7±0,5*	0,9±0,4*	0,9±0,6*
<b>Отек конъюнктивы</b>	1,8±0,6	1,3±0,4	0,7±0,6*	0,8±0,6*	0,9±0,5*	1,0±0,5*	1,0±0,5*	1,2±0,3
<b>Отделяемое конъюнктивы</b>	1,0±0,0	1,0±0,9	0,1±0,4*	0,3±0,4*	0,4±0,4*	0,6±0,4	0,7±0,5*	0,8±0,3
<b>Фолликулы конъюнктивы</b>	1,8±0,5	1,7±0,4	0,4±0,3*	0,8±0,6*	1,0±0,5*	1,2±0,6*	1,3 ±0,7*	1,6±0,4**
<b>Складки конъюнктивы</b>	1,9±0,7	1,9±0,8	0,8±0,3*	0,6±0,4*	0,7±0,4*	0,8±0,4*	1,0±0,4*	1,2±0,4*

\* (p<0,01) статистически достоверно различаются с исходными данными

Результаты симптомов заболевания век и конъюнктивы оказались сходными у пациентов основной и контрольной группы. Среднее значение оцениваемых симптомов (отек век, утолщение, застой МЖ, отделяемое, фолликулы, складки конъюнктивы) по истечению 3-х месяцев после лечения

примерно составило  $0,4 \pm 0,3 / 0,5 \pm 0,5$  по сравнению с  $1,0 \pm 0,3 / 0,6 \pm 0,4$  ( $p < 0,01$ ). Что касается признаков субъективного дискомфорта, то у пациентов основной группы в такие же сроки данные значительно отличаются. Среднее значение симптомов составило  $2,2 \pm 1,1$  по сравнению с  $2,6 \pm 1,4$  ( $p < 0,1$ ).

У пациентов основной и контрольной групп прослеживается стабильная динамика в отношении функциональных проб, показывающих ВРСП, слезного мениска и функционального состояния МЖ. В таблице 34 приведены отдаленные результаты этих исследований.

**Таблица 34** - Показатели функциональных тестов в отдаленные сроки лечения

Функциональные показатели	Отдаленные сроки наблюдения мес.							
	Исходные		3 месяца		4,5 месяца		6 месяцев	
	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная
Проба Ширмера мм/5	10,3±9,9	9,8±9,9	11,4±7,2	11,5±7,1	12,1±9,1	11,4±6,0	11±6,0	12±5,3
Проба Норна сек	12,0±0,4*	11,3±0,7*	8,5±1,3*	11,2±1,3*	9,2±0,7*	9,8±0,8*	7,4±1,0*	6,9±0,6*
Биометрия слезного мениска	1,6±0,2*	1,4±0,1*	1,4±0,2*	1,3±0,1*	1,0±0,2*	0,9±0,2*	0,7±0,2*	0,7±0,2*
Компрессионная проба	1,2±0,7*	1,3±0,6*	0,5±0,6*	0,9±0,8*	0,5±0,5*	0,6±0,7*	0,4±0,6*	0,7±0,6

\*/ ( $p < 0,01$ ). статистически достоверно различаются с исходными данными

Для укрепления эффекта полученного результата всем пациентам так же было рекомендовано следующее: гигиена и самомассаж век, соблюдение личной гигиены, что, в целом способствуют длительной ремиссии демодекозных поражений век.

5.3.3. Результаты противопаразитарной терапии методом зондирования МЖ в отдаленные сроки лечения

В ходе данного исследования были прослежены результаты противопаразитарного лечения у всех 60-ти пациентов в сроки до 6-ти месяцев после окончания лечения. Данные о полученных результатах в секрете МЖ приведены в таблице 35.

**Таблица 35 - Сроки регистрации результатов противопаразитарного лечения больных с ЗБДВ**

Срок регистрации результата	Количество наблюдений в группах больных											
	Основная						Контрольная					
	Количество клеща демодекс											
	Отсутствие		Пороговые значения		Выше пороговых значений		Отсутствие		Пороговые значения		Выше пороговых значений	
абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
<b>3 месяца</b>	20	66,6	10	33,3	-	-	-	-	17	56,6	11	36,6
<b>4,5 месяца</b>	16	53,3	12	40	2	6,6	-	-	14	46,6	6	20
<b>6 месяцев</b>	12	40	13	43,3	5	16,6	-	-	8	26,6	22	73,3

Как видно из данных, приведенных в таблице 35, из 30-ти больных, которым противопаразитарное лечение проводилось методом зондирования МЖ в отдаленные сроки лечения (6 месяцев), стабильный результат, т.е. отсутствие клеща демодекса на краях век, сохранился у 12(40%) пациентов. Клещ в пределах пороговых значений выявлен у 13(43,3%) пациентов, и только у 5-ти больных (16,6%) отмечен рецидив демодекозных поражений, т.е. количество демодекса в секрете МЖ оказался выше пороговых значений. Что касается пациентов контрольной группы, получавших традиционную противопаразитарную терапию, то количество клеща демодекс в пределах пороговых значений сохранилось только у 8(26,6%) пациентов, а рецидив – у 22(73,3%).

Таким образом, применение противопаразитарной терапии методом зондирования МЖ и дилатации отверстий выводных протоков МЖ, при котором лекарственное средство попадает непосредственно в полость протоков желез, показало убедительный положительный результат и

способствовало более длительной ремиссии демодекозных поражений. Проведенная работа позволяет обоснованно рекомендовать для клинической практики применение новой разработанной методики поэтапного лечения ЗБДВ, которая объективно способствует восстановлению функции МЖ века и приводит к стойкой ремиссии заболевания. Установлено, что в 86,6% случаев среди больных основной группы после противопаразитарной терапии методом зондирования МЖ клещи не обнаруживаются и достигнутый терапевтически терапевтический эффект сохраняется у 40% пациентов в отдаленные сроки( 6- мес.)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение задних блефаритов, сочетанных с демодекозным поражением век, остается одной из актуальных проблем офтальмологии в связи с большой распространенностью, полиэтиологичностью и хроническим течением данного заболевания, а так же склонностью к рецидивированию [53,64,208]. Длительное воспаление век с нарушенной секрецией желез может приводить к качественному изменению липидного секрета и блокированию выводных протоков МЖ. Данное состояние, в свою очередь, может способствовать нарушению стабильности СП и развитию ССГ [58, 62, 165]. Кроме того, длительное хроническое воспаление краев век, на фоне снижения местного иммунитета приводит к повышению количества клеща демодекса на краях век [40]. Офтальмологи при выявлении клеща демодекса на краях век назначают ПП без лечения воспаления век. Токсичность ПП, в свою очередь, может усугубить течение данного процесса, что в итоге уменьшает эффективность противопаразитарного лечения. Данное обстоятельство подтверждает, что традиционные методы лечения противопаразитарной терапии часто приводят к рецидиву в сроке 3 месяца, что позволяет сделать объективные выводы об эффективности новых разработанных схем лечения (ремиссия субъективных и объективных симптомов а так же, уменьшение количество демодекса на краях век – 6

мес.) Важно так же отметить, что клещи демодекс паразитируют глубоко в протоках мейбомиевых и сальных желез, в связи с чем ПП не оказывают на них непосредственного воздействия. Кроме того, многочисленные исследования доказали, что гигиена век способствует нормализации слезопродукции, формированию полноценной СП, восстановлению функций МЖ, размягчению липидного секрета под действием температуры, следовательно, лечению ССГ, а также снижает количество клеща демодекс на краях век при сочетанном поражении демодексом [29,36, 40, 74, 92]. Однако, в большинстве случаев, этого не достаточно для купирования часто сопутствующего блефаритам сухого кератоконъюнктивита, поэтому требуется назначение СЗП. Изучение возможностей поэтапного лечения и повышение биодоступности противопаразитарное лечение приобретает большое значение в разработке патогенетических методов лечения больных с задними блефаритами, сочетанными с демодекозным поражением век. Это обстоятельство побуждает исследователей искать новые методы лечения.

В связи с этим, **целью** нашего исследования явилась разработка методов лечения пациентов с задними блефаритами, сочетанными с демодекозным поражением век.

Для достижения поставленной цели необходимо было решение ряда задач, среди которых: изучение изменения краев век и характера секрета МЖ в зависимости от плотности клещевой инвазии; исследование состава микрофлоры конъюнктивальной полости; экспериментальное исследование секрета МЖ на наличие клеща демодекс и его выживаемость под воздействием противопаразитарных средств *in vitro*; исследование динамики изменения краев век и секрета МЖ при применении СЗП различной вязкости и разных компонентов; изучение эффективности локального применения ПП, связанного с зондированием МЖ.

В основу работы положены результаты клинического обследования и лечения большого контингента больных, которое состояло из 2-х частей, а

также результаты лабораторных и экспериментальных исследований.

В первой части клинического исследования разработана схема лечения ЗБДВ. Для этого проанализированы результаты проведенного лечения у 150 пациентов, которые были равномерно разделены на четыре группы и группу контроля по виду применяемого слезозаменителя. Каждая группа состояла из 30-человек. По всем основным критериям группы были полностью сопоставимы (пол, возраст, наличие сопутствующих заболеваний, наличие клеща демодекс на краях век и получаемое лечение).

Вторая часть клинического исследования включала: обоснование эффективности поэтапной терапии, а так же оценку эффективности способа локального применения препарата содержащего в составе Метронидазол (Гликодем), связанного с зондированием протоков МЖ у 30-ти пациентов основной группы. Контрольную группу составили 30 пациентов, получавшие противопаразитарную терапию без зондирования МЖ.

В начале экспериментальной работы у 8-ми пациентов в секрете МЖ, путем выдавливания из протоков, были выявлены клещи демодекс. Далее было проведено изучение выживаемости клеща демодекса на ресницах при непосредственном воздействии на него противопаразитарных средств, использующихся при лечении демодекоза краев век.

Лабораторные исследования включали: бактериологическое исследование мазка с конъюнктивы, посев бактериологического материала для определения видовой принадлежности микроорганизмов и их чувствительности к антибиотикам, микроскопирование эпилированных ресниц с целью обнаружения клеща демодекса. Выделенные из конъюнктивальной полости культуры микроорганизмов исследовали на чувствительность к антибиотикам.

Результаты первой части клинических исследований позволили выявить, что наибольшее число больных, обратившихся за лечением, были в



возрасте от 51 до 60 лет - 50,3% всего контингента пациентов, что согласуется с данными литературы [42,114]. По нашим данным, ЗБДВ значительно чаще встречается у женщин – 74%. Хотя в литературе приводятся данные о том, что демодексное поражение век часто встречается и у мужчин [63].

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 – демодекс до 9-и, что составило 78(52%) пациентов, вторая подгруппа с наличием клеща демодекс 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, не зависимо 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, установлено, что кератинизация краев век и наличие муфт на ресницах могут быть вторичны на фоне хронического воспаления век, т.е, по полученным данным, плотность клещевой инвазии не влияет на характер секрета МЖ. Также важно отметить, что между наличием клеща демодекс на ресницах и в секрете МЖ нет прямой зависимости, т.е. при наличии демодекса на

ресницах, клещ может и отсутствовать в секрете МЖ и присутствовать.

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). Питаясь и размножаясь в протоках мейбомиевых и сальных желез, клещи демодекс могут привести к растяжению фолликулов, гиперплазии, гиперкератозу [189]. А что касается консистенции липидного секрета, то клещи на нее не влияют. В нашем исследовании данное обстоятельство подтверждено компрессионной пробой.

В процессе экспериментального исследования так же было проведено изучение выживаемости клеща рода демодекс 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 были рекомендованы в качестве противопаразитарной терапии больным с ЗБДВ. По нашему мнению, столь хорошие показатели противопаразитарного эффекта препарата Гликодем связаны с тем, что наряду с антипаразитарным действием обладает иммуносупрессивным действием.

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 касается бактерий, воздействующих на липиды в секрете МЖ, то они обнаружены: в 12,4% случаев *S.aureus*, в 46,2% *S.epidermidis* и в 4,1% случаев *Corynebacterium xerosis*. Данное обстоятельство подтверждает важную роль бактерий в течении данного заболевания. Воспаление краев век – центральное

патофизиологическое звено, тем не менее, активация инфекционного процесса играет относительно меньшую роль, поскольку степень гиперемии краев век при бактериях, влияющих на мейбомиевые липиды в секрете МЖ, и при других бактериях не имела статистической разницы.

Средние значения степень выраженности гиперемии конъюнктивы и краев век, оцениваемая по 4 балльной системе, при наличии бактерий, влияющих на липиды в секрете МЖ, и при наличии других видов бактерий (см. табл.10) практически не отличались ( $1,8 \pm 0,7 / 1,8 \pm 0,6$  по сравнению с  $-1,7 \pm 0,6 / 1,6 \pm 0,5$ ). Однако в 21,2% случаев была выявлена полная облитерация (третья степень) устьев протоков МЖ у пациентов с наличием бактерий, влияющих на липиды в секрете мейбомиевых желез по сравнению с 7,1% при наличии других бактерий, выявленных в конъюнктивальной полости. Данное обстоятельство говорит о том, что постоянное нахождение бактерий, влияющих на липиды в секрете МЖ у пациентов с ЗБДВ могут усугублять застойные явления, приводящие к качественному и количественному изменению секрета МЖ, несмотря на отсутствие ярко выраженных воспалительных явлений. Исходя из выше сказанного, можно сделать вывод, что при нахождении условно патогенной микрофлоры в конъюнктивальной полости и застойных явлений в протоках мейбомиевых желез, несмотря на отсутствие ярко выраженной гиперемии, необходимо применение антибиотиков для уменьшения бактериальных липаз.

При определении чувствительности бактерий к антибиотикам в 85% случаев микрофлора оказалась чувствительной к фторхинолонам четвертого поколения.

По данным литературы, клещ, определяемый на коже лица в количестве менее 5-ти особей на квадратный сантиметр, не играет роли в развитии и поддержании кожных заболеваний [99,100]. В тоже время важно отметить, что у пациентов пожилого возраста демодекоз век значительно реже сопровождается изменением кожи лица. Важной биологической

особенностью клеща является его миграция в окружающие ткани. Порой несоответствие клинического течения блефарита (стертое клиническое течение – при выявлении 15-20 клещей демодекс и выраженное течение – при выявлении 1-2 особей) связано с наличием демодекса на коже лица, что постоянно провоцирует возможность повторного заражения краев век. Об этом могут свидетельствовать отсутствие жалоб на дискомфорт, усталость глаз, тяжесть и зуд век, чувство покалывания у пациентов с выявленным демодекозом кожи лица после проведенной совместной системной терапии как век, так и кожи лица. В основном, все блефариты являются хроническими заболеваниями, протекающими с периодами обострения и ремиссии [18,23]. Только при противопаразитарном лечении края век в большинстве случаев остаются воспаленными и уязвимыми. Воспаленные веки легко становятся средой обитания и размножения клещей демодекс. Соответственно, присутствие их на коже лица и вероятность повторного заражения края века способствуют развитию вторичного демодекоза. У 100 пациентов первого этапа лечения проведено лабораторное исследование на демодекс кожи лица. Результаты исследования показали, что у 48% пациентов демодекозные поражения краев век сочетаются с демодекозом кожи лица, из них изменения кожи лица у 21% пациентов выявлены.

Комплексное поэтапное лечение больных с задними блефаритами, сочетанными с демодекозным поражением век, включающее антибактериальную и противовоспалительную терапию на первом этапе, массаж век на фоне гигиенических процедур на втором этапе, противопаразитарное воздействие на третьем этапе и применение СЗП на всех этапах лечения показали следующее:

- в группах больных, получавших многокомпонентные СЗП (Оптив и Систейн баланс), отмечено более длительное (6 мес.), статистически достоверное уменьшение субъективных жалоб ( $p < 0,01$ ), по сравнению с группами, получавшими однокомпонентные СЗП (Офтагель и Натуральная

слеза) с высокой и низкой вязкостью. Так же в группах больных, получавших многокомпонентные СЗП (Оптив и Систейн баланс), отмечены более длительная ремиссия симптомов задних блефаритов (уменьшение гиперемии, отека бульбарной конъюнктивы, отделяемого и исчезновение корочек– 6 мес.)  $p < 0,01$ , по сравнению с группами, получавшими Офтагель и Натуральную слезу (3 месяца) и по сравнению с контрольной группой, не получавшей СЗП (2 месяца).

- методом окрашивания витальными красителями лиссамин зеленым и флюоресцеином натрия, выявляющим ксероз конъюнктивы и дефекты роговицы, установлено статистически достоверное ( $p < 0,01$ ) уменьшение ксеротических изменений конъюнктивы и роговицы на второй неделе у пациентов всех групп.

- в первой и второй группе отмечена более длительная динамика стабильности СП, по сравнению с 3-ей и 4-ой группами. Данные статистически достоверны, по сравнению с исходными данными в течение 6-месяцев ( $p < 0,01$ ). Что касается показателей объема суммарной слезопродукции (пробы Ширмера1) в динамике лечения, то статистически достоверных данных не выявлено ни в одной группе. Проба хаотично менялась и в начале лечения и в течение всего периода наблюдения. Это говорит о том, что этот показатель не является специфичным для оценки результатов лечения данного заболевания и не позволяет определить переменные данные с необходимой точностью.

Достаточно хорошая переносимость СЗП при непосредственном, длительном закапывании, а также затуманивании зрения через полчаса после закапывания была выявлена во всех группах, получавших СЗП.

-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. Что касается увеличения количества яиц клеща по лабораторным данным, то оно наблюдалось только у пациентов первой и второй группы, что связано с воздействием многокомпонентных СЗП на характер секрета МЖ. Это подтверждается данными компрессионной пробы. Идентичные картины результатов исследования популяции клеща демодекса на краях век, по сравнению с исходными данными, связаны с особенностями цикла развития клеща демодекса. Так как, клещи демодекс постоянно размножаются и из этого вытекает вывод, что до и после лечения по лабораторным данным выявляются идентичные результаты.

Об убедительном противопаразитарном эффекте препарата Гликодем свидетельствовали результаты противопаразитарной терапии с использованием данного препарата методом зондирования МЖ. При этом установлено, что в 86,6% случаев среди больных основной группы после лечения методом зондирования МЖ, клещи рода демодекс в секрете МЖ не обнаруживался. А у пациентов, получавших традиционную противопаразитарную терапию – без зондирования, клещи демодекс в секрете МЖ обнаруживаются. Количество особей демодекса в пределах пороговых значений на ресницах выявлено в 23,3% случаев у пациентов основной группы и в 67,7% случаев у пациентов контрольной группы. По нашему мнению, применение препарата Гликодем путем зондирования протоков МЖ и дилатации отверстий выводных протоков приводит к повышению противопаразитарного эффекта. Лекарственное средство попадает непосредственно в полость протоков МЖ, где обитают клещи, нарушая их жизненный цикл. Следует подчеркнуть, что кроме проведенного лечения, схема которого была разработана в первой части клинической работы, для укрепления эффекта полученного результата всем пациентам так же было рекомендовано следующее: гигиена и самомассаж век, соблюдение

личной гигиены, что, в целом способствуют длительной ремиссии демодекозных поражений век. Исходя из этого, можно сделать вывод, что противопаразитарная терапия методом зондирования МЖ, путем дилатации отверстий выводных протоков, при котором лекарственное средство попадает непосредственно в полость протоков МЖ, повышает биодоступность препарата, что подтверждается убедительным акарацидным эффектом.

На основании анализа результатов клинических и лабораторных исследований был разработан поэтапный метод лечения у больных с ЗБДВ: противовоспалительная терапия, массаж век на фоне гигиенических процедур, и на последнем, третьем этапе – противопаразитарная терапия, а слезозаместительная терапия – на всех этапах лечения. Во второй части клинического исследования была отмечена эффективность разработанной схемы лечения.

Таким образом, комплексное поэтапное лечение больных с задними блефаритами, сочетанными с демодекозным поражением век, включающее антибактериальную и противовоспалительную терапию на первом этапе, активацию функции МЖ на втором этапе и противопаразитарное воздействие на третьем этапе, последовательно, а так же применение многокомпонентных СЗП на всех этапах обеспечивает оздоровление краев век, нормализацию функций МЖ, облегчает выход клещей рода демодекс из протоков МЖ, повышает биодоступность противопаразитарного препарата на заключительном этапе лечения и увеличивает длительность ремиссии демодекозных поражений краев век. Использование слезозаместительных препаратов на всех этапах комплексного лечения больных с ЗБДВ способствует оздоровлению краев век и всей глазной поверхности, что способствует устранению симптомов ССГ. Применение многокомпонентных СЗП с переменной вязкостью на основе гидроксипропилгуара и кармеллозы натрия в поэтапном лечении больных с

ЗБДВ имеет статистически доказанное преимущество в сравнении с однокомпонентными СЗП, содержащими карбомер и гипромеллозу.

Для оценки динамики результатов лечения ССГ у пациентов с ЗБДВ более показательными являются исследования времени разрыва слезной пленки (проба Норна) и биометрии слезного мениска. Тест Ширмера 1 не может быть основным диагностическим критерием.

Так же необходимо отметить важность лечения данного заболевания совместно с дерматологами, поскольку в отдельных случаях встречается несоответствие клинического течения блефарита (стертое клиническое течение, при выявлении 15-20 клещей демодекса, и выраженное клиническое течение, при выявлении 2-3 клещей на двух глазах). Хронические блефариты с демодекозным поражением краев век обычно требуют повторных курсов лечения с периодичностью в 2-3 месяца [32].

### **ВЫВОДЫ:**

1. При задних блефаритах, сочетанных с демодекозным поражением век, в секрете мейбомиевых желез, независимо 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 группы метронидазола 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 информативным является исследование времени разрыва слезной пленки (проба Норна) и высоты стояния слезного мениска. Тест Ширмера 1 наименее информативен.

**4.** Инстилляции слезозаместительных препаратов с переменной вязкостью на основе гидроксипропилгуара и кармеллозы натрия у больных с задними блефаритами, сочетанными с демодекозным поражением век, приводят к ликвидации объективных и субъективных симптомов, в течении 6-месяцев по сравнению со слезозаместителями на основе карбомера и гипромеллозы (ремиссия 3-месяца) 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 содержащий в составе метронидазол, путем зондирования мейбомиевых желез при лечении задних блефаритов, сочетанных с демодекозным поражением век, в 90% 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 на всех этапах лечения.

Эффект ремиссии при использовании данной методики лечения в 3 раза более длительный по сравнению с контрольной группой.

## 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 МЖ рекомендуется постоянное применение многокомпонентных СЗП с переменной вязкостью на основе Гидроксипропилгуара и Кармеллозы натрия 2-3 раза в день.
4. С профилактической целью пациентам с патологией МЖ необходимы курсы гигиены век с применением препарата Теагель два 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»

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

1. Абрамова И.М., Пантелеева Л.С., Федорова Н.В. Методические указания по дезинфекции, предстерилизационной очистке и стерилизации изделий медицинского назначения. Москва 2000. С.31.
2. Аветисова С.А., Егорова Е.А., Мошетовой Л.К. Офтальмология: Национальное руководство. – М., 2008. – Раздел 5.4. – С. 342-347.
3. Аветисова С.А. Синдром «сухого глаза» // Офтальмология: Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 388-399.
4. Аветисов С.Э., Амбарцумян А.Р. Ультразвуковая визуализация анатомических структур век при высокочастотной биомикроскопии // Практ. медицина. Офтальмология. – 2012. – № 2. – С. 25-29.
5. Адаскевич В.П. Акне и розацеа. – СПб.: Ольга, 2000. – С. 97
6. Азнабаев М.Т. Демодекоз глаз: Учебно-метод. пособие. – Уфа, 2002. – С. 2
7. Азнабаев М.Т., Гумерова Е.И., Мальханов В.Б. Демодекоз глаз // Клини. офтальмология. – 2003. – Т. 4. – № 1. – С. 7-9.
8. Акбулатова Л.Х. Патогенная роль клеща демодекс и клинические формы демодекоза у человека // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1966.– № 12. – С. 57-61.
9. Акилов О.Е., Казанцева С.В., Власова И.А. Особенности иммунного ответа при инвазии различных видов клещей рода Демодекс // Рос. иммунол. журн. – 2001. – Т. 6. – № 4. – С. 399.
10. Багров С. Н., Кузьмина С. А., Ларионов Е. В., Малышев В. Б., Фоменко В. В., Нецадим Г. Н., «Мазь для лечения блефаритов «ДЕМАЛОН». Патент RU 2126668
11. Батурина О.Ю. Клинико-диагностические критерии первичного синдрома «сухого глаза»: Автореф. ... дис.. канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2010. – 8 с.

12. Бахритдинова Ф.А., Курьязова З.Х. Оценка эффективности препарата фенсулгал при лечении блефаритов, вызванных демодексом // Фундаментальные исследования. – 2006. – № 5. – С. 32-33.
13. Березенюк Л.Г., Сакович В.Н., Татарина В.В. Наш опыт глазного демодекса // Офтальмол. журн. – 1995. – № 3. – С. 186-187.
14. Бржеский В.В. Особенности применения препаратов «искусственной слезы» в лечении больных с различными клиническими формами синдрома «сухого глаза» // Клин. офтальмология. – 2011. – № 1. – С. 38-40.
15. Бржеский В.В. Принципы назначения препаратов «искусственной слезы» больным с различными клиническими формами синдрома «сухого глаза» // Современные проблемы офтальмологии: Сб. науч. ст. – СПб., 2007. – С. 235-237.
16. Бржеский В.В. Современные возможности замещения муцинового слоя прероговичной слезной пленки // Офтальмология. – 2011. – Т. 8. – № 1. – С. 53-57.
17. Бржеский В.В. Синдром «сухого глаза» при дисфункции мейбомиевых желез // Российская офтальмология онлайн. – май-сентябрь, 2013. – № 11. – Электронное издание: <http://www.eyepress.ru/article.aspx11926>.
18. Бржеский В.В. Тактика медикаментозной терапии больных с различными клиническими формами синдрома «сухого глаза» // Клин. офтальмология. – 2008. – Т. 9. – № 1. – С. 4-6.
19. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Роговично-конъюнктивальный кератит (диагностика, клиника, лечение). – СПб.: Левша, 2003. – 119 с.
20. Бржеский В.В., Астахов Ю.С., Кузнецова Н.Ю. Заболевания слезного аппарата / Пособие для практикующих врачей: 2-е изд., испр. и доп. – СПб.: «Изд-во Н-Л», 2009. – 108с.
21. Васильева А.М., Чемоданова Л.Е. Диагностика и клиника демодекса век // Офтальмол. журн. – 1979. – № 1. – С. 3-8.
22. Василевич Ф.И., Ларионов С.В. Демодекоз животных. – М., 2001. – 254 с.

23. Верхогляд И.В. Современная антипаразитарная терапия демодекоза // Клин. дерматология и венерология. – 2006. – № 4. – С. 89-90.
24. Верхогляд И.В. Современные представления о демодекозе // Лечащий врач. – 2011. – № 5. – С. 34-35.
25. Вериго Е.Н., Гундорова Р.А., Киселева Т.Н. и др. Возможности комплексного ультразвукового исследования орбиты в оценке прогноза результатов протезирования при субатрофии и микрофтальме. Офтальмология. 2012; 9 (4): 52-54.
26. Вохмяков А.В. Нанотехнологии в офтальмологии: шаг вперед в коррекции патологии поверхности глаз // Офтальмология. Восточная Европа. – 2013. – С. 29-32.
27. Гилязова И.И., Мальханов В.Б., Гумерова Е.И. Терапевтическая эффективность препарата системн баланс при синдроме сухого глаза у пациентов с дисфункции мейбомиевых желез // Восток-Запад. – Уфа, 2013. – С 297.
28. Груша Я.О. Патология век // Глазные болезни: Учебник / Под ред. В.Г. Копаевой. – М.: Медицина, 2002. – С. 153-165.
29. Гумерова Е.И., Мальханов В.Б., Н.Е., Шевчук Н.Е. Результаты исследований местного иммунитета при демодекозном блефароконъюнктивите // Вестн. офтальмологии. – 2004. – № 5. – С.16-18.
30. Древаль А.А., Обрубков С.А., Обрубова Г.А. Патоморфоз мейбомиевых желез при воздействии физиотерапевтическим фактором и некоторыми лекарственными препаратами в условиях экспериментальной гипоекстрогении // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2010. – № 3. – С. 51-56.
31. Дрожжина Г.И. Воспалительные заболевания век. – Одесса, 2011. – 86 с.
32. Егоров Е.А. Блефариты // Офтальмология: Национальное руководство / Под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой, В.В. Нероева, Х.П. Тахчиди. – М., 2008. – С. 342-347.

- 33.Егоров А.Е. Новый препарат искусственной слезы пролонгированного действия «офтагель» для коррекции синдрома «сухого глаза» // Клиническая офтальмология. – 2001. – № 3. – С. 123-124.
- 34.Егорова Г.Б., Новиков И.А., Митичкина Т.С. Совершенствование и оценка возможностей метода тиаскопии // Вестн. офтальмологии. – 2011. – Т. 127. – № 6. – С. 35-39.
- 35.Елистратова Л.Л., Потатуркина-Нестерова Н.И., Нестеров А.С. Современное состояние проблемы демодекоза // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9. – С. 67-69.
- 36.Еременко А.И., Янченко С.В. Оптимизация лечебного воздействия у больных блефароконъюнктивальной формой синдрома «сухого глаза» демодекозной этиологии // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2010. – Т. 10. – № 3 – С. 51-62.
- 37.Жданова Л. В. Демодекозный блефарит // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2011. – № 2. – С. 89-90.
- 38.Желтикова Т.М. Демодекоз: мифы и реальность // Семейная медицина. – 2012. – № 1. – С. 36-38.
39. Жемчугова А.В., Нуренков В.В., Полунин Г.С. Терапевтическая гигиена век в профилактике и лечении осложнений, связанных с изменением микрофлоры и слезопродукции после рефракционных операций: Обзор литературы. – Клиника доктора Куренкова. – М., 2015.
- 40.Забегайло А.О. Современные возможности профилактики и лечения блефароконъюнктивальной формы синдрома «сухого глаза» демодекозной этиологии: дис. канд. мед. наук. – М., 2009. – 74 с.
- 41.Зацепина Н.Д., Майчук Ю.Ф., Семенова Г. Я. Поражение глаз при демодекозе: Метод. рекомендации. – М., 1983. – 17 с.
- 42.Ильин И.И., Лоскутов И.А. Глазные проявления демодекоза. // Вестник дерматологии и венерологии.- 1992.-№2.-С.50-52.



43. Йоргенсен, Дж. Х. Н. А. Фаллер. Микробиологический справочник для клиницистов. 2006. Москва. С. 11-15
44. Калмыков Р.В., Каменских Т.Г. Лазерное спекл-поле в лечении синдрома «сухого глаза» на фоне дисфункции мейбомиевых желез Точка зрения. Восток–Запад; 2015; 1:
45. Кански Дж.Дж. // Клиническая офтальмология. Систематизированный подход. – М., 2006. – С. 70 –75.
46. Канюков В.Н., Банников В.К., Мальгина Е.К. Эффективность применения бензил бензоата в лечении демодекозного блефарита // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 86-88.
47. Кашникова О.А. Состояние слезной жидкости и способы стабилизации слезной пленки в фоторефракционной хирургии: Автореф. дис. кан. мед. наук. – М., 2000. – С. 8.
48. Киселева Т.Н. Полиненасыщенные жирные кислоты омега-3: роль в патогенезе заболеваний глаз и перспективы применения в офтальмологии // Вестн. офтальмологии. – 2010. – № 6. – С. 58-62.
49. 223. Киселева Т.Н., Катаев М.Г., Ильина Н.В. Метод ультразвукового сканирования в оценке состояния век // Вестн. офтальмологии. – 2014 – Т. 130. – № 1. – С. 46-50.
50. Киселева Т.Н., Степанова Ю.А., Вериго Е.Н. Ультразвуковое исследование в выборе оптимальной тактики лечения воспалительных заболеваний мейбомиевых желез // Медицинская визуализация. – 2015. – № 1. – С. 19.
51. Ковалевский Е.И. Офтальмология: Глазные болезни: Учебник /– М.: Медицина, 1980. – С 171.
52. Коган Б.Г., Горголь В.Т. Специфичность клещей *Demodex folliculorum* и *Demodex brevis* – возбудителей демодекоза человека // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2001. – № 21. – С. 37–40.

53. Коган Б. Г. Современные аспекты патогенеза и клинического течения демодекоза // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2002. – № 6. С.13
54. Короев О.А. Блефариты. – Владикавказ, 2005 – 83 с.
55. Лабиди А. Современные возможности биометрии слезного мениска в диагностике и лечении нарушений базальной секреции слезы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 25 с.
56. Лобанова О.С. Инновационный способ диагностики и мониторинга лечения болезни глазной поверхности в практике врача офтальмолога // Современная оптометрия. – 2010. – № 2. – С. 18-21.
57. Макдональд М.В. (Marguerite V. McDonald) Оценка стандартного и экстренного лечения заболеваний края век // Новое в офтальмологии. – 2010. – № 2. – С. 37-41.
58. Майчук Д.Ю. Клинико-экспериментальное доказательство роли воспаления в патогенезе вторичного «сухого глаза» // Современные методы диагностики и лечения заболеваний слезных органов: Научно-практ. конф.: Сб. науч. статей. – М., 2005. – С. 209-215.
59. Майчук Д.Ю. Патогенетическое обоснование лечения и профилактики вторичных нарушений слезообразования: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2005. – 52 с.
60. Майчук Д.Ю. Патогенетическая роль воспаления в формировании вторичного сухого глаза // Современные методы диагностики в офтальмологии. Анатомо-физиологические основы патологии органа зрения: Научно-практ. конф.: Сб. науч. ст. – М., 2006. – С.255-258.
61. Майчук Ю.Ф., Южаков А.М. Оптимизация антибактериальной терапии при глазных инфекциях. «Рефракционная хирургия и офтальмология», 2002, том 2 (№2), стр. 44-52.
62. Майчук, Ю. Ф. Выбор терапии при синдроме «сухого глаза» с нарушением стабильности липидного слоя слезной пленки при дисфункции

- мейбомиевых желез // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2007. – № 3. – С. 57-60.
63. Майчук Ю.Ф. Паразитарные заболевания глаз. – М., Медицина, 1988. – С. 221-244.
64. Майчук Ю. Ф. Современные возможности диагностики и терапии инфекционных поражений глазной поверхности // Съезд офтальмологов России, 9-й. – М., 2010. – С. 338-340.
65. Майчук Ю.Ф. Фармакотерапия блефаритов // Офтальмология. – 2001. – С. 16-18.
66. Майчук Ю.Ф. Фармакотерапия блефаритов // Рус. мед. журн. – 2007. – № 3. – С. 23-28.
67. Майчук Ю.Ф., Миронкова Е.А. Классификация дисфункция мейбомиевых желез, сочетающейся с синдромом «сухого глаза», патогенетические подходы в комплексной терапии // Рос. мед. журн. – 2007. – Т. 8. – № 4. – С.169-172.
68. Майчук Ю.Ф., Яни Е.В. Новые подходы в лечении блефаритов // Катарактальная и рефракционная хирургия. – М., 2012. – С. 59-62.
69. Мейбомиевы железы // Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона: В 86 томах (82 т. и 4 доп.). – СПб., 1890-1907.
70. Медведев И. Б., Огмрцян Л. С., Нещадим Г. Н., Багров С. Н. Клинико-лабораторные параллели у больных с демодекозным блефаритом при применении космецевтиков. Офтальмология. 2015; 12 (4): 50–57.
71. Нагорский П.Г., Белкина В.В., Глок М.А. Применение ОКТ-менискометрии для оценки состояния слезной системы у пациентов, использующих ОК-линзы // Современная оптометрия. – 2013. – № 4. – С.18-21.
72. Намазова И.К. Вторичный синдром «сухого глаза» у пациентов старшей возрастной группы после механической травмы и на фоне

- медикаментозного лечения // Современные методы диагностики и лечения заболеваний слезных органов. – М., 2005. – С. 221-223.
73. Обрубов А.С. Обоснование и эффективность комбинированных технологий лечения «синдрома сухого глаза» у женщин в климактерии: Дис. . канд. мед. наук. – М., 2013. – 94 с.
74. Падалко Н.А. Новое в лечении демодекозного блефароконъюнктивита // Актуальные проблемы офтальмологии: Юбилей. Симпозиум: Тез. докл.. – М., 2003. – С. 398-399.
75. Пимениди М.К. Диагностика и лечение изменений поверхности глаза при компьютерном зрительном синдроме: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – С. 63.
76. Полунина Е.Г., Алиева А.Э. Современные возможности терапии ДМЖ // Практические рекомендации. – РМЖ., 2013. С. 12
77. Полунин Г.С., Полунина Е.Г. Гигиена век - основа профилактики и лечения болезней слезной пленки «Поля зрения» 2012 г.
78. Полунин Г.С., Забегайло А.О., Макаров И.А., Сафонова Т.Н., Полунина Е.Г. Эффективность терапевтической гигиены век при лечении пациентов с блефароконъюнктивальной формой синдрома сухого глаза // Вестник офтальмологии. — 2012. — №1. — С. 37-40.
79. Полунин Г.С., Каспарова Е.А., Полунина Е.Г. Клиническая эффективность блефарогелей в профилактике и лечении блефаритов // Новое в офтальмологии. – 2004. – № 1. – С. 44-47.
80. Полунин Г.С., Каспарова Евг.А., Полунина Е.Г. Новый способ лечения блефаритов на основе препаратов природной гиалуроновой кислоты // Окулист. – 2005. – № 1.
81. Полунин Г.С., Маложен С.А., Полунина Е.Г. Антибактериальные глазные капли Нормакс в офтальмологической практике, Клиническая офтальмология, том 4, 2003, №2, С.92-93.
82. Полунин Г.С., Каспарова Е.А., Полунина Е.Г. Эффективность применения блефарогелей для профилактики и лечения блефаритов // Офтальмология.

- 2004. – Т. 1. – № 4. – С. 50-55.
83. Полуниин Г.С., Куренков В.В., Каспарова Е.А. и др. Блефарогели 1 и 2 – новое направление в профилактике и лечении блефаритов // Глаз. – 2004. – № 2. – С. 32-34.
84. Полуниин Г.С., Куренков В.В., Сафонова Т.Н. Новая клиническая классификация синдрома «сухого глаза» // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2003. – Т.3. – № 3. – С. 53-56.
85. Полуниин Г.С., Макаров И.А. Физиотерапевтические методы в офтальмологии. – М., 2012. – С. 121.
86. Полуниин Г.С., Полунина Е.Г., Забегайло А.О. и др. Особенности клинического течения блефароконъюнктивальной формы «сухого» глаза при демодекозе // Вестн. офтальмологии. – 2008. – № 2. – С. 35-39.
87. Полуниин Г.С., Полунина Е.Г., Забегайло А.О. Особенности клинического течения блефароконъюнктивальной формы «сухого глаза» при демодекозе // Вестн. офтальмологии. – 2006. – № 5. – С. 15-17.
88. Полунина Е.Г., Полуниин Г.С., Пимениди М.К. Роль базальной секреции слезы и функционального состояния мейбомиевых желез в патогенезе наружных заболеваний глаз // Съезд офтальмологов России, 9-й: Тез. докл. – М., 2010. – С. 366.
89. Полуниин Г.С., Сафонова Т.Н., Федоров А.А. Блефарогели в комплексном лечении блефароконъюнктивитов и синдрома «сухого» глаза // Клини. офтальмология. – 2004. – Т.5. – № 1. – С. 12-14.
90. Потекаев Н.Н. Розацеа (этиология, клиника, терапия). – М: Бином - СПб: Невский Диалект, 2000.
91. Прозорная Л. П., Брежеский В.В. Особенности клинического течения кератоконъюнктивального ксероза на фоне блефароконъюнктивита// Офтальм. ведомости. – 2008. – Т1, – №3. – С.7-14.
92. Прозорная Л.П. Диагностика и лечение синдрома «сухого глаза» у больных с хроническим блефаритом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2014. – 22 с.

- 93.Прозорная. Л.П., Бржеский В.В. Общий мейбомиевый индекс как критерий диагностики дисфункции мейбомиевых желез // Невские горизонты. – 2012. – С. 407-411.
- 94.Прозорная Л.П., Бржеский В.В. Эффективность физиотерапевтических и гигиенических процедур в лечении детей и взрослых с хроническим блефаритом и синдромом «сухого глаза» // Вестн. офтальмологии. – 2014. – Т. 129. – № 3. – С. 68-73.
- 95.Раткина Н.Н. Массаж мейбомиевых желез в комплексном лечении дистрофии роговицы // Вестн. межрегион. ассоц. «Здравоохранение Сибири». – 2001. – № 2. – С. 45-47.
- 96.Розко Т.Е. Клинические особенности, диагностика и лечение блефароконъюнктивитов демодекозной этиологии: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Красноярск, 2003. – 24 с.
- 97.Сахнов С.Н., Янченко В.В., Малышев А.В. Новые возможности патогномоничной терапии блефароконъюнктивальной формы синдрома «сухого глаза» // Офтальмология. – 2011. – Т. 8. – № 3. – С. 48-52.
98. Сибиряк С.В., Юсупова Р.Ш., Курчатова Н.Н. Имунофенотипирование лимфоцитов в клинической практике: Метод. пособие. – Уфа, 1997.
- 99.Сирмайс Н.С., Абесадзе Г.А., Устинов М.В. Демодекоз: патогенетические аспекты при различных дерматозах лица: Метод. реком. – М., 2013. – 13 с.
- 100.Сирмайс Н.С., Устинов М.В. Клиническая эффективность геля «Демотен» в комплексном лечении и профилактике демодекоза и розацеа // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2011. – № 6. – С. 6.
101. Сомов Е.Е., Бржеский В.В. Слеза (физиология, методы исследования, клиника) // Наука. – СПб., 1994. – 156 с.
102. Сомов Е.Е., Ободов В.А. Синдромы слезной дисфункции (анатомо-физиологические основы, диагностика, клиника и лечение) // Человек. – СПб., 2011. – 160 с.

103. Сюч Н.И. Паразитарные болезни кожи. Демодекоз: этиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика // Consilium-Medicum. – 2004. – Т. 6. – № 3. – С. 191-194.
104. Годор Г.Ю., Завгородняя В.П., Чеибер З.Т. и др. Клинические особенности и опыт комплексного лечения демодекоза глаз и кожи лица // Офтальмол. журн. – 1990. – № 7. – С. 443-445.
105. Хатминский Ю.Ф., Розко Т.Е. К вопросу о лечении демодекоза // Актуальные вопросы воспалительных заболеваний глаз. – М., 2001. – С.137-138
106. Шленская О.В., Куликова И.Л., Паштаев Н.П. Исследование слезного мениска и коэффициента поверхностного натяжения слезы после кераторефракционных операций у детей // Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии. – М., 2012. – С.306-308.
107. Юдина Ю.В. Диагностика, клиника и лечение поражений органа зрения при синдроме Сьегрена: Дис. канд. мед. наук. – М., 1975.
108. Ackerman B., Shribendi A. et al. Histologic diagnosis of inflammatory diseases // An algorithmic method based on pattern analysis. – 2005. – 522 p.
109. Akilov O.E., Mumcuoglu K.Y. Immune response in demodicosis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2004. – Vol. 18. – No. 4. – P. 440-444.
110. Aneta Hill Bator, Marta Misiuk Houlo, Krzysztof Marycz. Trehalose-Based Eye Drops Preserve Viability and functionality of Cultured Human Corneal Epithelial Cells during Desiccation. Biomed Res Int 2014. 292-139
111. American Academy of Ophthalmology: Preferred Practice Patterns Committee. Preferred Practice Patterns Blepharitis. – San Francisco, 2008.
112. Andrews J.S. The meibomian secretion // Intern. Ophthalmol. Clin. – 1973. – Vol. 13. – No. 1. – P. 23-28.
113. Arita R., Itoh K., Amano S. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population // Ophthalmology. – 2008. – Vol. 115. – P. 911-915.

114. Auw-Haedrich C., Reinhard T. Chronische Blefaritis. Pathogenese, klinischer Verlauf und therapeutische Ansätze // *Ophthalmologe.* – 2007. – Vol. 104. – P. 817-828.
115. Aylesworth R., Vance J.C. Демодекс folliculorum and Демодекс brevis in cutaneous biopsies // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1982. – Vol. 7. – No. 5. – P. 583-589.
116. Bassiouni S.O, Ahmed J.A., Younis A.L., Ismail M.A., Saadawi A.N., Bassiouni S.O. A study on Демодекс folliculorum mite density and immune response in patients facial dermatoses. // *J. Egypt Soc. Parasitol.*, 2005, v.35, N3, p.899-910
117. Barabino S., Shen L., Chen L. The controlled-environment chamber: a new mouse model of dry eye // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2005. – Vol. 46. – No. 8. – P. 2766-2771.
118. Barabino S., Ronaldo M., Camicione P. et al. Systemic linoleic and gamma-linolenic acid therapy in dry eye syndrome with an inflammatory component // *Cornea.* – 2003. – Vol. 22. – No. 2. – P.97-101.
119. Barabino, S. The controlled-environment chamber: a new mouse model of dry eye / S. Barabino, L. Shen, L. Chen // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2005. – Vol. 46, №8. – P. 2766-2771.
120. Benelli U., Nardi M., Posarelli C., Albert T.G. Tear osmolarity measurement using the TearLab Osmolarity System in the assessment of dry eye treatment effectiveness // *Cont Lens Anterior Eye.* – 2010. – Vol. 33. – No. 2. – P. 61-67.
121. Bilkhu P.S., Naroo S.A., Wolffsohn J.S. Effect of a commercially available warm compress on eyelid temperature and tear film in healthy eyes // *Optom. Vis. Sci.* – 2014. – Vol. 91. – No. 2. – P. 163-170.
122. Bir L.S., Sermez Y., Turk T. Blink reflex in hyperthyroidism electromyography // *Clin. Neurophysiol.* – 2001. – Vol. 41. – No. 1. – P. 49-52.



123. Bizheva K., Lee P., Sorbara L. et al. In vivo volumetric imaging of the human upper eyelid with ultrahigh-resolution optical coherence tomography // J. Biomed. Opt. – 2010. – Vol. 15:040508.
124. Blepharitis and Conjunctivitis. Guideline for Diagnosis and Treatment / Ed. D. Ben Ezra, University Medical center Jerusalem. – Israel, 2007 – 240 p.
125. Borchman D., Foulks G.N., Yappert M.C. et al. Human meibum lipid conformation and thermodynamic changes with meibomian-gland dysfunction // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2011. – Vol. 52. – No. 6. – P. 3805-3817.
126. Brewitt H., Zierhut M. Trockenes Auge. – Heidelberg: Kaden, 2001. – 214 p.
127. Bron A., Benjamin L., Snibson G. Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes // Eye. – 1991. – Vol. 5. – P. 524-528.
128. Bron A., Tiffany J., Gouveia S. Functional aspects of tear film Lipid layer // Exp. Eye Res. – 1998. – Vol. 78. – P. 347-360.
129. Bron A.J., Tripathi D.M., Tripathi B.J., Wolff's Anatomy of the Eye and Orbit. – London: Chapman & Hall Medical, 1997. – 231 p.
130. Burgalassi S., Panichi L., Chetoni P. Et al. Development of a simple dry eye model in the albino rabbit and evaluation of some tear substitutes // Ophthalmic Res. – 1999. – Vol. 31. – P. 229-235.
131. Butovich I.A. Lipidomic analysis of human meibum using HPLC-MS<sup>n</sup> // Methods. Mol. Biol. – 2009. – Vol. 579. – P. 221-246.
132. Cipson I.K., Inatoni T. Cellular origin of mucins of the ocular surface tear film // Adv. Excerpta Med. Biol. – 1998. – Vol. 438. – P. 221-227.
133. Chen W, Plewig G . Human Demodicosis: Revisit and a Proposed Classification. Mon, 15/09/2014 - 12:25
134. Desch C.E., Nutting W.B. Демодекс folliculorum (Simon) and Демодекс brevis Akbulatova of man: redescription and reevaluation // J. Parasitol. – 1972. – Vol. 58. – P. 169-177.
135. Doane M.G., Lee M.E. Tear film interferometry as a diagnostic tool for evaluating normal and dry-eye tear film // Adv. Exp. Med. Biol. – 1998. – Vol. 438. – P. 297-303.

136. Dougherty J.M. et al The role of wax and sterol ester fatty acids in chronic blepharitis // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1991. – Vol. 32. – P. 1932.
137. Dougherty J.M. et al. The role of tetracycline in chronic blepharitis: inhibition of lipase production in staphylococci // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1991. – Vol. 32. – P. 2970.
138. Dougherty J., McCulley J., Silvani R. The role of tetracycline in chronic blefaritis. Inhibition of lipase production in staphylococci // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1991. – Vol. 32. – P.2970-2975.
139. Dougherty J., McCulley J. Analisis of the free fatty acid component of meibomian secretions in chronic blefaritis // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1986. – Vol. 27. – P. 52-56.
140. Dougherty J.M., McCulley J.P., Silvany R.E., Dole R. The role of Tetrocyclyne in chronic blepharitis inhibition of lipose production in stophylococci investigative // Ophthalmol. Vis. Sci. – 1991. – Vol. 32. – No. 11.
141. Driver P., Lemp M. Meibomian gland dysfunction // Surv. Ophthalmol. – 1996. – Vol. 40. – P. 343-367.
142. Driver P.J., Lemp M.A. Seborrhhea and Mebomian gland dysfunction. – Cornea, 2005. – 2-nd ed. – P. 485-491.
143. Duke- Elder W.S., Wybar K.C. System of ophthalmology. The anatomy of the visual system, H. Kimpton. – London, 1961. – Vol. 2.
144. Elbein, A. D. PanY. T., Pastuszak I. and Carroll D., New insights on trehalose: a multifunctional molecule, Glycobiology, vol. 13, no. 4, pp. 17R–27R, 2003.
145. English F.P., Nutting W.B. Demodeicosis of ophthalmic // Am. J. Ophthalmol. – 1981. – Vol. 91. – No. 3. – P. 362 -372.
146. Filker L. Role of cell-mediated immunity to staphylococci in blepharitis // Am. J. Ophtalmol. – 1991. – Vol. 111. – P. 473-479.

147. Forton F., Seys B. Density of *Demodex folliculorum* in rosacea: a case-control study using standardized skin-surface biopsy // *Br. J. Dermatol.* – 1993. – Vol. 128. – P. 650-659.
148. Foulks G.N., Bron A.J. Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading // *Ocul. Surf.* – 2003. – Vol. 1. – P. 107-126.
149. Gao, Ying-Ying; Xu, Duan-lian; Huang, li-Juan; Wang, Rong; Tseng, Scheffer C.G. Treatment of Ocular Itching Associated With Ocular Demodicosis by 5% Tea Tree Oil Ointment // *Cornea.* – 2012. – Vol. 31/ - No. 1. – P. 14-17.
150. Guo N, Puhlev I., Brown D. R, Mansbridge, J. and Levine F., “Trehalose expression confers desiccation tolerance on human cells,” *Nature Biotechnology*, vol. 18, no. 2, pp. 168–171, 2000.
151. Gutgesell V., Stern G., Hood C.I. Histopathology of Meibomian gland dysfunction // *Am. J. Ophthalmol.* – 1982. – Vol. 94. – P. 383-387.
152. Giménez-Gómez R., García-Catalán M.R., Gallardo-Galera J.M. Tear clearance and ocular symptoms in patients treated with preservative-free prostaglandins. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2013 Mar; 88(3):88-91.
153. Hodces R.R., Dartt D.A. Keratoconjunctivitis sicca: Physiology and biochemistry of the tear film // *Cornea.* / Eds. J.N. Krasmer, M.G. Mannis, E.J. Holland. – Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005. – P. 577-602.
154. Hoh H. Lidkantenparallele konjunktivale Falten // *Trockenes Auge /* Brewitt H., Zierhut M. — Heidelberg: Kaden, 2001.— S. 81–85.
155. Hom M.M., Martinson J.R., Knap L.L. Prevalence of meibomian gland dysfunction // *Optom. Vis. Sci.* – 1990. – Vol. 67. – P. 710-712.

156. Ibrahim O.M., Matsumoto Y., Dogru M. et al. The efficacy, sensitivity, and specificity of in vivo laser confocal microscopy in the diagnosis of meibomian gland dysfunction // *Ophthalmology*. – 2010. – Vol. 117. – P. 665-672.
157. Inceboz T., Yaman A., Over L. et al. Diagnosis and treatment of demodectic blepharitis // *Turkiye Parazitoloj Derg.* – 2009. – Vol. 33. – No. 1. – P. 32-36.
158. Iskeleti G., Karakos Y., Abdula A. Tear film osmolarity in patients with thyroid ophthalmopathy // *Jpn. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 52. – No. 4.
159. Jester J.V., Nicolaides N., Kiss-Palvolgyi I. Meibomian gland dysfunction.n. The role of keratinization in a rabbit model of MOD // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1989. – Vol. 30. – P. 936-945.
160. Jones L. The lacrimal secretory system and its treatment.// *Am. J. Ophthalmol.* – 1966. – Vol. 62. – P. 47-60.
161. Junk A.K., Lucask A., Kampik A. *Klin.Monatbl. Augenheilkd.*- 1998:213:48-50
162. Kaercher T. *Blepharitis // Trockeneye.* – Heidelberg: Kaden, 2001. – S. 113-126.
163. 134. Kaersher T., Brewitt H. *Blefaritis // Der. Ophthalmologe.* – 2004. – Vol. 101. – P. 1135-1148.
164. Kozak I, Bron AJ, Kucharova K, et al. Morphologic and volumetric studies of the meibomian glands in elderly human eyelids // *Cornea.* – 2007. – Vol. 26. – P. 610-614.
165. Knop E., Knop N., Brevitt et al. Meibom drusen // *Ophthalmologe.* – 2009. – Vol. 106. – P. 966-979.
166. Koo H., Kim T.H., Kim K.W. et al. Ocular surface discomfort and Демодекс: effect of tea tree oil eyelid scrub in Демодекс blepharitis // *J. Korean Med. Sci.* – 2012. – Vol. 27. – No. 12. – P. 1574-1579.
167. Korb D. R. The tear film — its role today and in the future. In: *The Tear Film, structure, function and examination.* Butterworth-Heimann, 2002. P. 181 – 182.

168. Lane S.S., DuBiner H.D., Epstein R.J., et al. A new system, the LopiFlow, for the treatment of meibomian gland dysfunction // *Cornea*. – 2012. – Vol. 31. – P. 396-404.
169. Lallemand F. Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanoemulsion, Novasorb // *J. Drug. Deliv.* – 2012. – 604204.
170. Lozato P.A., Pisella P.J., Baudouin C. The lipid layer of the lacrimal tear film: physiology and pathology // *J. Fr. Ophtalmol.* – 2001. – Vol. 24. – No. 6. – P. 643-658.
171. Lee D., Chang C. Endocrine mechanisms of disease: Expression and degradation of androgen receptor: mechanisms and clinical implication // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 4043-4054.
172. Lemp M.A. Report of the National Eye. Industry Worksshop on clinical trials. In dry eyes // *CLAO J.* – 1995. – Vol. 21. – P. 221-232.
173. Liang H. et al. Reduction of quaternary ammonium-induced ocular surface toxicity by emulsions: an in vivo study in rabbits // *Mol. Vis.* – 2008. – Vol. 14. – P. 204–216.
174. Linton R.G. et al. The meibomian glands: an investigation into secretion and some aspects of physiology // *Br. J. Ophthalmol.* – 1961. – Vol. 45. – P. 718.
175. Maskin S. L. Intraductal meibomian gland probing relieves symptoms of obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea*. 2010 .-29(10):1145-1152.
176. Mathers W.D., Shields W.J., Sachdev M.S. et al. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis // *Cornea*. – 1991. – Vol. 10. – P. 277-285.
177. Matsumoto Y., Shigeno Y., Sato E.A. et al. The evaluation of the treatment response in obstructive meibomian gland disease by in vivo laser confocal microscopy // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 247. – P. 821-829.
178. Marks, R. *Facial Skin Disorders* / R. Marks. – London: Informa, 2007. – 192 p.- (Dermatological Treatment).
179. McDonald J.E. Surface phenomena of tear film // *Am. J. Ophthalmol.* – 1969. – Vol. 67. – P. 56.

180. McCulley J.P., Shine W.E. Meibomian gland and tear film lipids: structure, function and control // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2002. – Vol. 506, (Pt A). – P. 373-378.
181. Meisler D. Raisman M., Traboulsi E. Oral erythromycin treatment for childhood blepharokeratitis // *J. AAPOS.* – 2004. – Vol. 4. – P. 379-380.
182. Mori A., Oguchi Y., Okusawa Y. et al. Use of high-speed, high-resolution thermography to evaluate the tear film layer // *Am. J. Ophthalmol.* – 1997. – Vol. 124. – No. 6. – P. 729-735.
183. Murube J., Wilson St., Ramos-Esteban J. The important developments in dry eye // *Highl. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 29. – No. 5. – P. 54–66.
184. 149. Nelson J.D. Dry eye // *Br. J. Ophthalmol.* – 1997. – Vol. 81. – No. 6. – P. 426.
185. Nicolaides N., Santos E.C., Smith R.E., et al. Meibomian gland dysfunction. III. Meibomian gland lipids // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1989. – Vol. 30. – No. 5. – P. 946-951.
186. Nicolaides N., Kaitaranta J.K., Rawdah T.N. et al. Meibomian gland studies: comparison of steer and human lipids // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1981. – Vol. 20. – No. 4. – P. 522-536.
187. Nichols K.K., Mithell G.L., Zadnic K. The repeatability of clinical measurements of dry eye // *Cornea.* – 2004. – Vol. 23. – No. 3. – P. 272-285.
188. Nirankari V.S. Dry eye tests: how useful are they? // *Ophthalmic. Research.* – 2004. Vol. 36. – SI. 04. – P. 144.
189. Norn M. S. Desiccation of the precorneal film. I. Corneal wettingtime // *Acta ophthalmol.* — 1969. — Vol. 47, N 4. — P. 865-880.
190. Norn M.S. Демодекс folliculorum. Incidence, regional distribution, pathogenicity // *Dan. Med. Bull.* – 1971. – Vol. 18. – No. 1. – P. 14-17.
191. Norn M.S. Desiccation of the precorneal: film. It Corneal wetting-time // *Acta Ophthalmol. (Gopenh).* – 1969. – Vol. 47. – P. 865-880.

192. Norn M. S. Декларация о соответствии (на демазол), ТС № TC RU Д-RU ПК08. В.02605 7. Incidence of Демодекс folliculorum on Skin of Lids and Nose. *Acta Ophthalmol. (Copenh)* 1982;60 (4):575-583.
193. Norn M. Expressibility of meibomian secretion. Relation to, age, lidprecorneal film, scales, foam, hair and pigmentation // *Acta Ophthalmol. (Copenh)*. – 1987. – Vol. 65. – P. 137-142.
194. Ohashi Y., Dogru M., Tsubota K. Laboratory findings in tear fluid analysis. // *Clin. Chim. Acta*. – 2006. – Vol. 369. – P. 17-28.
195. Osgood J.K. Dougherty J.M., McCulley J.P. The role of wax and sterol esters of meibomian secretion in chronic blepharitis // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1989. – Vol. 30, №9.-P.1958-1961.
196. Paulsen F., Langer G., Hoffmann W., Beny M. Human lacrimal gland mucins // *Cell. Tissue. Res.* – 2004. – Vol. 316. – P. 167-177.
197. Peyman G.A., Ingram C.P., Montilla L.G., Witte R.S. A high-resolution 3D ultrasonic system for rapid evaluation of the anterior and posterior segment // *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging*. – 2012. – P. 1-9.
198. Pflugfelder S.C., Ji Z., Naqui R. Immune cytokine RNA expression in normal and Sjogren s syndrome conjunctiva // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1996. – Vol. 37. – P. 358.
199. Pflugfelder S.C., Tseng S.C., Sanabria O. et al. Evaluation of subjective assessment and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation // *Cornea*. – Vol. 17. – P. 38-56.
200. Prydal J.I. et al. Study of human pericorneal tear film thickness and structure using laser interferometry // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1992. – Vol. 33. – P. 2006.
201. Robin J.B., Jester J.V., Nobe J. et al. In vivo transillumination biomicroscopy and photography of meibomian gland dysfunction. A clinical study // *Ophthalmology*. – 1985. – Vol. 92. – P. 1423-1426.
202. Roihu T., Kariniemi AL. Демодекс mites in acne rosacea // *J. Cutan. Pathol.* – 1998. – Vol. 25. – No. 10. – P. 550-552.

203. Rosa M. Corrales M.D., Lihui Luo et al. Влияние осмопротекторов на гиперосмолярный стресс в культуре эпителиальных клеток роговицы человека // *Cornea*. – 2008. – Vol. 27. – No. 5.
204. Ruffli Th. Mumcuoglu Y. The hair follicle mites *Демодекс folliculorum* and *Демодекс brevis*: biology and medical importance. A review. *Dermatology*. – 1981. – Vol. 162.
205. Sall K., Stevenson O.D., Mundorf T.K. et al. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease // *Ophthalmology*. – 2000. – Vol. 107. – P.631-639.
206. Schirmer O. Studie zur Physiologie und Pathologie der Tranenabsonderung und Tranenabfuhr // *Albrecht v.Graefes Arch. Ophthalmol.* — 1903. — Bd. 56, H. 2. — S. 197-291.
207. Schwartz C.A., Tomlinson A. Changes in corneal thickness during wear of Durasoft lenses // *Ophthalmol. Optician*. – 1989. – Vol. 19. – No. 16. – P. 628-629.
208. Shimazaki M., Sakata K., Tsubota J. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. A Clinical study // *Arch. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 113. – P. 1266-1270.
209. Shine W.E., McCulley J.P. Role of wax ester fatty alcohols in chronic blepharitis // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1993. – Vol. 34. – P. 3515.
210. Sharma A., Ruckenstein E. Mechanism of tear film rupture and its implications for contact lens tolerance // *Am. J. Optom. Physiol. Opt.* – 1985. – Vol. 62. – P. 246-253.
211. Spitz A. Tear lipid layer thickness and ocular comfort with a novel device in dry eye patients with or without Sjogrens syndrome // *J. Fr. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 30. – P. 357-354.
212. Sullivan D.A., Sullivan B.D., Evans J.E. et al. Androgen deficiency: meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2002. – Vol. 966. – P. 211-222.



213. Tapie R. Etude biomicroscopique des glandes de meibomius // *Ann. Ocul.* – 1977. – Vol. 210. – P. 637-648.
214. Tiffany J.M. The lipid secretion of meibomian glands // *Adv. Lipid. Res.* – 1987. – Vol. 22. – No. 1. P.62.
215. Tiffany J.M. The role of meibomian secretion in the tears // *Trans. Ophthalmol. Soc. U.K.* – 1985. – Vol. 104. – No. 4. – P. 396-401.
216. Tiffany J.M., Dart J.K.G. Normal and abnormal functions of meibomian gland secretions // *R. Soc. Med. Int. Congr. Symp. Ser.* – 1981. – Vol. 40. –P. 1061.
217. Yokoi N., Takenasa V., Kinoshita Correlation of tear Lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye // *Am. J. Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 122. – P. 818-824.
218. Zenigin N., Tol N., Gundus K. et al. Meibomian gland dysfunction and tear film abnormalities in rosacea // *Cornea.* – 1995. – Vol. 14. – P. 144-146.
219. Zhou L., Beuerman R.W., Foo Y. et al. Characterisation of human tear proteins using high-resolution mass spectrometry // *Ann. Acad. Med. Singapore.* – 2006. – Vol. 35. – No. 6. – P.400-407.
220. Yamada M., Mochizuki H., Kawai M., Yoshino M., Mashima Y. Fluorofotometric measurement of pH of human tears in vivo // *Curr. Eye Res.* – 1997. – Vol. 16. – P. 482-486.
221. Yamaguchi M., Kutsuna M., Maruo H. et al. Sustained effects of sodium hyaluronate solution on tear film stability evaluated by Tear Stability Analysis System // *Jpn. Nihon Ganka Gakkai Zasshi.* – 2011. – Vol. 115. – No. 2. – P. 134-141.
222. Yokoi N., Bron A., Tiffani J. et al. Reflective meniscometry: a non-invasive method to measure tear meniscus curvature // *Br. J. Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 83. – No. 1. – P. 92-97.
223. Yokoi N., Komuro A., Maruyama K., Kinoshita S. New instruments for dry eye diagnosis // *Sem. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 20. – P. 63-70.

224. Yokoi N., Komuro A., Yamada H. et al. A newly developed video-meibography system featuring a newly designed probe // Jpn. J. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 51. – P. 53-56.