

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

На правах рукописи

Казанцева Эльвира Павловна

**ВЗАИМОСВЯЗЬ БЛЕФАРИТОВ И
ХЕЛИКОБАКТЕР-АССОЦИИРОВАННЫХ
ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

3.1.5. Офтальмология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Фролов Александр Михайлович
кандидат медицинских наук; доцент

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Анатомические особенности век.....	12
1.2. Классификации блефаритов.....	17
1.3. Эпидемиология блефаритов.....	20
1.4. Этиопатогенез блефаритов.....	21
1.5. Методы диагностики блефаритов.....	24
1.6. Методы лечения блефаритов.....	29
1.7. <i>Helicobacter pylori</i> и блефарит.....	38
1.8. Биомаркеры слезной жидкости для диагностики инфекции <i>H.pylori</i>	45
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	52
2.1. Общая характеристика клинического материала.....	52
2.2. Методы обследования пациентов.....	54
2.3. Статистические методы.....	58
Глава 3. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.....	60
3.1 Результаты клинических исследований.....	60
3.2. Результаты офтальмологических исследований.....	68
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОМАРКЕРОВ СЛЕЗЫ.....	76
4.1. Сравнительный анализ результатов иммунологического исследования CagA-антител <i>Helicobacter pylori</i>	76
4.2. Сравнительный анализ иммунологического исследования ИЛ-8.....	77
4.3. Сравнительный анализ иммунологического исследования MCP-1.....	78
4.4. Сравнительный анализ маркеров внутри групп.....	79
4.5. Прогностическая значимость и взаимосвязь между предикторами хронического блефарита, ассоциированного с <i>Helicobacter Pylori</i>	80

4.6. Клинический пример пациента с установленным диагнозом хронический блефарит, ассоциированным с <i>Helicobacter Pylori</i>	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	87
ВЫВОДЫ	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	88
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	90
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	91
Приложение А (справочное). Способ ранней диагностики хронического блефарита, ассоциированного с <i>Helicobacter Pylori</i>	106
Приложение Б (справочное). Сбор слезной жидкости	108
Приложение В (справочное). Согласие пациента на медицинское вмешательство	109
Приложение Г (обязательное). Патент на изобретение «Способ диагностики хронического блефарита, ассоциированного с <i>Helicobacter pylori</i>»	110
Приложение Д (обязательное). Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Анатомия переднего отрезка глаза»	111
Приложение Е (обязательное). Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Симптомы переднего отрезка глаза при инфекции <i>Helicobacter pylori</i>»	112
Приложение Ж (обязательное). Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Программа, реализующая алгоритм обследования пациентов с хроническим блефаритом, ассоциированным с <i>Helicobacter pylori</i>»	113
Приложение И (обязательное). Удостоверение о повышении квалификации «Инфекция <i>Helicobacter pylori</i>: актуальность проблемы, диагностика и лечение»	114

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Блефарит – одно из наиболее распространенных глазных заболеваний. Блефариты входят в 14,4% прочих первичных заболеваний глаза и его придаточного аппарата по данным РОССТАТа в РФ в 2023 г среди взрослого населения и 14,29% случаев среди детей [11]. Статистика показывает, что женщины болеют чаще мужчин. Основная масса заболеваний начинается в период с 30 до 50 лет. Особо выделяется группа женщин 40–45 лет, у которых в 80% случаев развивается стафилококковый блефарит. Кроме того, с годами вероятность развития краевого блефарита возрастает [33].

Хронический блефарит развивается под влиянием как локальных, так и системных факторов. К местным причинам относятся кожные «заболевания, такие как атопический и себорейный дерматит, розацеа, а также бактериальные инфекции, вызванные стафилококками (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*), коринебактериями (*Corynebacterium speciei*, *Corynebacterium*), пропионибактериями (*Propionibacterium acnes*) и *Enhydrobacter*. В качестве общих факторов, способствующих развитию блефарита, рассматриваются заболевания желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет, бронхиальная астма, гипотиреоз, нарушения липидного обмена (гиперлипидемия), атеросклероз сонных артерий, гипертония и ишемическая болезнь сердца, иммунодефицитные состояния и длительное применение кортикостероидных препаратов» [63, 91-94, 97, 98, 137, 149].

В настоящее время «все больше исследований указывает на взаимосвязь между инфекцией *Helicobacter pylori* и хроническим блефаритом» [24,137]. «Предполагается, что патогенез этого состояния связан с окислительным стрессом, вызванным свободными радикалами. Этот стресс нарушает функцию митохондрий, стимулирует выработку активных форм кислорода, что, в свою очередь, приводит к повреждению ДНК, белков и липидов, а также нарушению процессов восстановления и деградации клеточных компонентов» [159]. Накоплено большое количество научно-обоснованных данных,

свидетельствующих о том, что эта инфекция обладает не только местными, но и системными эффектами (воспалительными, аутоиммунными), вызывая соответствующие реакции со стороны некоторых органов и систем, в том числе и органа зрения.

Результаты многочисленных исследований [120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128] дают основание предполагать о возможной патогенетической или опосредованной роли инфекции *Helicobacter pylori* в развитии, течении заболеваний, не относящихся к пищеварительной системе. Вместе с тем в последние годы опубликовано ряд исследований, в которых определенно подтверждается роль *Helicobacter pylori* в патогенезе некоторых заболеваний глаз и делаются весьма противоречивые выводы.

Учитывая вышеизложенное и достаточно большое количество публикаций, не вызывает сомнения актуальность изучения патогенетических особенностей лечения блефаритов, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Важным аспектом является возможность ранней диагностики и лечения пациентов на ранних этапах выявления блефарита, что позволит избежать осложнений и перехода блефарита в хроническую форму. На основе представленных данных была разработана теоретическая база, позволившая предложить новые практические рекомендации, направленные на диагностику блефарита с патогенетической точки зрения.

Степень разработанности темы диссертации

Существует множество публикаций, освещающих различные подходы к лечению хронического блефарита. Также хорошо изучена и подтверждена связь между особенностями патогенеза блефарита и инфекцией *Helicobacter pylori*, что отражено в отечественной и зарубежной литературе. Тем не менее, до сих пор не разработан единый алгоритм диагностики пациентов, страдающих хроническим блефаритом и гастродуоденальными заболеваниями, связанными с *Helicobacter pylori*. Скудно представлены биомаркеры слезной жидкости. Отсутствуют исследования таких биомаркеров, как Ig CagA к *Helicobacter pylori*, ИЛ-8 и MCP-1 в слезной жидкости, которые могут служить диагностическими показателями хронического блефарита, доказывая причастность *Helicobacter pylori*. Предметом

дискуссий до сих пор остается диагностическая тактика комплексного персонализированного обследования таких пациентов. Так в своих исследованиях большинство авторов скудно анализируют результаты диагностического подхода хронического блефарита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*. Все вышеизложенное привело к постановке цели и задач данного исследования.

Цель исследования

Изучить взаимосвязь *Helicobacter pylori* у пациентов с блефаритом путём идентификации биомаркеров в анализе слезы.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность у пациентов с хроническим блефаритом *Helicobacter pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний.

2. Выявить возможные биомаркеры слезной жидкости, определяющие связь хронического блефарита с *Helicobacter pylori*-ассоциированными гастродуоденальными заболеваниями.

3. Оценить корреляцию выявленных биомаркеров слезы у пациентов с хроническим блефаритом и *Helicobacter pylori*-ассоциированными гастродуоденальными заболеваниями, и без них.

4. Разработать алгоритм для лечения пациентов с блефаритом и *Helicobacter pylori*-ассоциированными гастродуоденальными заболеваниями.

Объект и предмет диссертационной работы

Объектом диссертационного исследования явилось 192 пациента с двусторонним хроническим блефаритом, находившихся на консультациях и лечении в отделении стационара кратковременного пребывания (СКП) ГБУЗ и гастроэнтерологическом отделении Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ»), временной интервал: с октября 2021 по август 2023 года, были результаты комплексной диагностики и лечения пациентов, страдающих двусторонним хроническим блефаритом.

Научная новизна исследования

Изучена взаимосвязь блефаритов и *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний на большой клинической выборке.

Проведена сравнительная оценка двух групп пациентов с блефаритом, с *Helicobacter pylori*-ассоциированными заболеваниями и без них.

Разработан алгоритм для лечения пациентов с блефаритом и *Helicobacter pylori*-ассоциированными гастродуоденальными заболеваниями.

Выявлены биомаркеры слезной жидкости у пациентов с хроническим блефаритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*: Ig CagA к *H.Pylori*, ИЛ-8, МСР-1.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Определен алгоритм комплексного персонализированного обследования пациентов с хроническим блефаритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* на основе морфофункционального состояния век, биомаркеров слезной жидкости: CagA к *H.Pylori*, ИЛ-8, МСР-1.

2. Определены диагностические показатели блефаритов, ассоциированных с *Helicobacter pylori*: CagA к *H.pilory*, ИЛ-8, МСР-1. Показана роль инфекции *Helicobacter pylori* как ведущего фактора в развитии хронического блефарита.

3. Разработанный алгоритм персонализированного обследования пациентов с хроническим блефаритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* и внедрен в клиническую практику кафедры глазных болезней медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», отделения стационара кратковременного пребывания «Городской клинической больницы имени В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ»).

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой для диссертационной работы явилось применение комплекса методов научного познания. Диссертация выполнена в соответствии с принципами научного исследования. Работа выполнена в дизайне

проспективного, когортного исследования с использованием клинических, инструментальных, аналитических и статистических методов.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработан алгоритм комплексного персонализированного обследования пациентов с хроническим блефаритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* на основе биомаркеров слезной жидкости: Ig CagA к *H. Pylori*, ИЛ-8, MCP-1.

2. Результаты клинического наблюдения показали, связь между блефаритом и *Helicobacter pylori* не зависит от ее клинического вида, степени, единственным общим фактором является хроническое воспаление века и желудочно-кишечного тракта.

3. Выявлены иммунологические критерии прогностического значения развития блефарита при инфекции *Helicobacter pylori*: так ведущее значение в развитии хеликобактер-ассоциированного блефарита в слезной жидкости несут CagA к *Helicobacter pylori*, ИЛ-8, MCP-1.

4. Анализ маркеров блефарита у одних и тех же пациентов показал значимую роль CagA к *Helicobacter pylori* и IL8 в патологическом процессе.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность проведенных исследований и полученных результатов обеспечена использованием большого и репрезентативного массива данных, а также тщательным подходом к отбору клинического материала. В рамках работы применялось современное офтальмологическое оборудование, а анализ и статистическая обработка результатов осуществлялись с помощью передовых методик.

Основные результаты диссертации были представлены и обсуждены на следующих научных конференциях и конгрессах:

– VII ежегодная научно-практическая конференция молодых ученых «Клиническая и фундаментальная офтальмология глазами молодых ученых» (Москва, 2022 г.);

– II Всероссийская конференция с Международным участием, «Воспаление глаза», (Москва, 2022 г.);

- I межвузовская конференция по актуальным вопросам соматических заболеваний (Москва, 2022 г.);
- XII Республиканская научно-практическая конференция с международным участием студентов и молодых ученых Декабрьские чтения «Проблемы инфекционной и соматической патологии» (Гомель, Беларусь 2022 г.);
- Международная конференции по офтальмологии «Восток-Запад» (Уфа, 2022 г.);
- XV Республиканская научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Проблемы и перспективы развития современной медицины» (Гомель, Беларусь 2023 г.);
- XIII Республиканская научно-практическая конференция с международным участием студентов и молодых ученых Декабрьские чтения «Инфекции в медицине» имени Е.Л. Красавцева (Гомель, Беларусь 2023 г.);
- XI Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века: осенний марафон» (Смоленск, 2023 г.);
- Пироговский Офтальмологический Форум (Москва, 2023 г.);
- Международная конференция «Лига молодых офтальмологов» (Уфа, 2024 г.);
- 89-я Международная научная конференция студентов и молодых ученых «Молодежная наука и современность» (Курск, 2024 г.);
- Ежегодная научно-практическая конференцию «Актуальные вопросы офтальмологии РУДН (Москва, 2024 г.);
- XIV Республиканская научно-практическая конференция с международным участием студентов и молодых ученых Декабрьские чтения «Инфекции в медицине» имени Е.Л. Красавцева (Гомель, Беларусь 2024 г.);
- Курсы повышения квалификации по направлению «Инфекция *Helicobacter pylori*: актуальность проблемы, диагностика и лечение» в объеме 36 часов (2022 г.).

Внедрение результатов исследования

Результаты научной работы внедрены в практику: отделения СКП «Городской клинической больницы имени В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ»). Материалы исследования используются при подготовке аспирантов, ординаторов, студентов по программе 31.05.01 лечебное дело, 31.05.03 стоматология на кафедре глазных болезней медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им Патриса Лумумбы».

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано **13 работ**, в том числе 2 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий РУДН/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 4 статей в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, bMATH, Chemical Abstracts, Springer), 4 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 3 зарубежных конференций). Получен патент на изобретение РФ №2831376 от 5.12.2024 «Способ диагностики хронического блефарита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*», Свидетельство регистрации программы для ЭВМ №2023685219 «Программа, реализующая алгоритм обследования пациентов с хроническим блефаритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*» от 23.11.2023, Свидетельство регистрации программы для ЭВМ №2024660886 «Симптомы переднего отрезка глаза при инфекции *Helicobacter pylori*» от 14.05.2024, Свидетельство регистрации программы для ЭВМ №2024661755 «Анатомия переднего отрезка глаза» от 21.05.2024

Личный вклад автора в проведённые исследования

Личный вклад автора в диссертационное исследование охватывает все его этапы, включая исчерпывающий литературный обзор (отечественный и зарубежный), проектирование исследования и определение его целей и задач, выборку пациентов для работы, проведение всех офтальмологических

исследований, выполнение сбора биологического материала (слезы) для лабораторных исследований, разработку практических рекомендаций, анализ результатов, подготовку публикаций и докладов по теме диссертационной работы, проведение статистического анализа и интерпретацию полученных результатов. Непосредственное участие соискателя в диагностике и лечении пациентов. На основании полученных данных автором сделаны соответствующие выводы и даны практические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 114 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы. Работа иллюстрирована 24 рисунками и 17 таблицами. Библиографический указатель 165 источников: 34 отечественных и 131 зарубежных. Работа выполнена на клинической базе кафедры глазных болезней медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» – «Городской клинической больницы имени В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ»).

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Анатомические особенности век

Веки (верхние и нижние) – это кожно-мышечно-соединительнотканые образования, прикрывающие глазное яблоко спереди, относящиеся к вспомогательному аппарату глаза. Веки выполняют важную роль в защите глаз, выступая в качестве щита от физических повреждений, избыточного и внезапного освещения, а также от агрессивных атмосферных факторов. Непроизвольные движения век, называемые рефлекторным морганием, обеспечивают равномерное нанесение слезной жидкости на переднюю поверхность глазного яблока, что поддерживает его необходимое увлажнение.

«Закладка век происходит у эмбриона ко 2-му месяцу, с 4-го месяца кожная складка расщепляется на верхнее и нижнее веко. К 7-му месяцу внутриутробной жизни имеется сформированная глазная щель, которая увеличивается в первые 2-3 года жизни и окончательно формируется в 8–10 лет» [29].

«Анатомически каждое веко состоит из двух пластин: наружной кожно-мышечной и внутренней тарзально-конъюнктивальной. Нижнее и верхнее веко по своей плотности делятся на две части: более плотную, ближайшую к свободному краю века тарзальную часть и менее плотную – глазничную. Бóльшая плотность тарзальной части обусловлена тем, что здесь заложен так называемый хрящ, выполняющий защитную и «скелетную» функцию, а также придающий веку определённую форму» [29].

При изучении послойного строения век в интрамаргинальной зоне можно увидеть четкую границу между основными структурами века, которая выглядит как серая линия [6]. Во время хирургических операций «веко легко разделяется на два основных слоя: передний (кожно-мышечный) и задний (тарзально-конъюнктивальный)» [28]. Это разделение важно как с точки зрения анатомии, так и для практической медицины. Передний слой состоит из кожи и расположенной под ней круговой мышцы глаза. Задний слой включает в себя хрящ и плотно прилегающую к нему конъюнктиву [28].

Таким образом, анатомическое строение века можно представить в виде следующих слоев, расположенных друг за другом: кожа, мышцы, хрящ и конъюнктива [25].

Кожа век очень тонкая, включает потовые и сальные железы, толщина составляет по разным источникам 0,4–0,5 мм. Подкожная клетчатка лишена жирового слоя, следовательно, мышечная ткань отделена от кожи прослойкой соединительной ткани [25].

Мышечный слой века образован круговой мышцей, мышцей, поднимающей верхнее веко, и гладкой мышцей Мюллера, и именно они отвечают за его подвижность. Круговая мышца играет роль сфинктера, в ней различают две части без четко обособленной границы: пальпебральную (полулунной формы) и орбитальную (по краю орбиты, её периферические отделы вплетаются в мимические мышцы лица). Особенностью пальпебральной части является разделение ее волокон на мышцу Риолана и мышцу Горнера [25]. «Мышца Риолана проходит вдоль края обоих век, между корнями ресниц и вокруг выводных протоков мейбомиевых желёз, сильнее выражена на нижнем веке. У внутреннего угла глаза она окружает циркулярно вертикальное колено слёзного канальца и вместе с поверхностной головкой претарзальной порции мышцы плотно срастается с передней поверхностью слёзного канальца верхнего и нижнего век. Сокращение мышцы Риолана плотному прижиманию края век к глазному яблоку и выделению секрета мейбомиевых желёз на край века в межрёберное пространство» [5]. Мышца Горнера отделяется от внутреннего участка нижней пальпебральной части мышцы, окутывает со всех сторон слезный мешок и прикрепляется к заднему слезному гребешку. При каждом моргании пучок Горнера выжимает слезу из слезного мешка в носовую полость [5]. Таким образом, «мышца Риолана совместно с мышцей Горнера принимает участие в функционировании слёзного «насоса» [6]. Поднятие верхнего века осуществляется двумя основными мышцами: леватором и мышцей Мюллера.

Леватор верхнего века, подобно другим мышцам, управляющим движением глаз, берет свое начало в глазнице. Его волокна, исходящие из

сухожильного кольца Цинна, направляются к верхнему веку, обеспечивая его движение.

Мышца Мюллера представляет собой сложную сеть из слившихся клеток (синцитий), расположенную в плотной соединительной ткани века. Она находится непосредственно за средней частью леватора и прикрепляется к хрящу века. Мышца Мюллера состоит из трех слоев: **вертикальный слой**: Этот слой переплетается с волокнами леватора верхнего века и следует за ним до верхнего края хряща.

Косой слой: Располагается под углом к леватору, разделяя его волокна.

Горизонтальный слой: Проходит сквозь волокна апоневроза леватора, способствуя поднятию верхнего века и предотвращая его деформацию.

Хрящ века имеет форму полумесяца.

Хрящ верхнего века имеет длину около 29 мм, высоту – 10 мм и толщину – 1 мм.

Хрящ нижнего века короче и ниже: его длина составляет 18–20 мм, высота – 5 мм, а толщина также 1 мм [19]. Хрящ состоит из коллагеновых и эластически волокон, в его толще находятся сальные (мейбомиевы) железы, функция которых направление слезы по внутреннему ребру век и сохранение края века от повреждения. На верхнем веке их до 30, на нижнем веке до 20 [5].

Конъюнктивa век (*tunica conjunctiva palpebrarum*) представляет собой слизистую оболочку, выстилающую заднюю поверхность век. Она подразделяется на тарзальную и глазничную части. Отличительной особенностью конъюнктивы века является ее плотное сращение с хрящом, что обуславливает ее альтернативное название – конъюнктивa хряща. Тарзальная часть конъюнктивы прослеживается от заднего края века и покрывает хрящевую пластинку. Структура эпителиального покрова тарзальной конъюнктивы неоднородна: краевая зона представлена многослойным плоским нероговевающим эпителием, тогда как средняя зона характеризуется двухслойным цилиндрическим эпителием на верхнем веке и трех- или четырехслойным на нижнем. Апикальная поверхность эпителиоцитов несет многочисленные микроворсинки. В поверхностных и средних слоях эпителия

обнаруживаются бокаловидные клетки, продуцирующие муцин. Количество этих клеток значительно выше на конъюнктиве хряща нижнего века. Выделяемый муцин формирует слизистый слой, который обеспечивает смачиваемость конъюнктивы и роговицы, стабилизирует слезную пленку и способствует поддержанию высокого качества зрения и глазного комфорта. Помимо этого, в конъюнктиве, преимущественно на нижнем веке, встречаются трубчатые углубления эпителия, известные как ложные железы Генле [7]. Эти структуры, несмотря на название, не являются истинными железами, но также участвуют в секреции муцина. Отсутствие истинных сосочков на конъюнктиве хряща нижнего века связано с преобладанием данных эпителиальных образований [6]. «В конъюнктиве описаны различные слизистые крипты» [25]. «Они более распространены (крипты Хенле (Henle) в верхнем веке. Крипты имеют трубчатое строение. Диаметр их просвета равен 15–30 мкм. В них можно обнаружить бокаловидные клетки» [7]. «Большинство исследователей рассматривают крипты как рудиментарные добавочные слезные железы» [25].

Неотъемлемой частью конъюнктивы и ее производных являются железы конъюнктивы (Краузе и Вольфринга). Железы Krause аналогичны основной слезной железе – это добавочные слезные железы, заложенные глубоко в субконъюнктивальной соединительной ткани верхнего (42 железы) и нижнего (6–8) сводов. «В отличие от желез Краузе, железы Вольфринга являются более крупными добавочными слезными железами. Они располагаются в области верхней хрящевой пластинки и обычно встречаются в количестве от двух до пяти. В области нижней хрящевой пластинки их только 1–2. Выводные протоки этих желез выстланы кубическими клетками, подобными конъюнктивальному эпителию. На эпителий конъюнктивы эти протоки и открываются» [7].

Быстрое заживление тканей век обусловлено их интенсивным кровоснабжением и развитой сетью сосудистых соединений (анастомозов).

Кровоснабжение век. Артериальное кровоснабжение: из глубины глазницы (орбиты) к векам, с внутренней стороны (медиально), подходят верхняя и нижняя медиальные пальпебральные артерии. Эти артерии, а также

их боковые «(латеральные) ветви, встречаются в рыхлой соединительной ткани между кожно-мышечным слоем и хрящом века. Здесь они сливаются, формируя две основные поперечные артериальные дуги – верхнюю и нижнюю, которые проходят вдоль краев век» [28]. Дополнительная, периферическая артериальная дуга, которая на нижнем веке выражена менее отчетливо, формируется на уровне верхнего края хряща верхнего века

Между периферической и субтарзальной (расположенной под хрящом) артериальными дугами существуют вертикальные сосудистые соединения.

Артериальные дуги век также имеют обильные связи с артериями лица.

Кровоснабжение нижнего века и прилегающей области дополнительно обеспечивается ветвями инфраорбитальной артерии, которая является частью верхнечелюстной артерии (из системы наружной сонной артерии).

Множество мелких ветвей, отходящих от этих артериальных дуг, питают все ткани века.

Венозный отток: основные вены век следуют параллельно артериям, образуя две венозные сети: поверхностную и глубокую. Эти венозные сети имеют обширные соединения как с венами лица, так и с венами глазницы. Отсутствие клапанов в венах век позволяет крови оттекать как в венозную систему лица, так и в орбиту. Из орбиты кровь может попадать в верхнюю глазную вену (*v. ophthalmica superior*), которая впадает в пещеристый синус (*sinus cavernosus*) и далее в полость черепа.

Иннервация век: двигательная иннервация: круговая мышца глаза (отвечающая за смыкание век) получает нервные импульсы от лицевого нерва (VII пара черепных нервов).

Мышца, поднимающая верхнее веко, иннервируется глазодвигательным нервом (III пара черепных нервов). Исключение составляет гладкая часть этой мышцы (мышца Мюллера), которая иннервируется симпатической нервной системой. Чувствительная иннервация: чувствительные нервы к верхнему веку и коже лба исходят от глазного нерва (первая ветвь тройничного нерва). В

медиальной части верхнего века под кожу выходят надглазничный (n. supraorbital) и надблоковый (n. supratrochlearis) нервы.

Нижнее веко иннервируется подглазничным нервом (n. infraorbital), который отходит от верхнечелюстной ветви тройничного нерва (вторая ветвь тройничного нерва) [28].

1.2. Классификации блефаритов

Согласно клиническим национальным рекомендациям РФ различают следующие виды блефарита [1]:

- 1) по природе заболевания: инфекционные и неинфекционные;
- 2) по локализации: передний и задний;
- 3) по клинической картине: чешуйчатый (себорейный), язвенный (стафилококковый), демодекозный, задний (краевой).

Данная классификация полноценно отражает этиологию патологического процесса, анатомически указывает локализацию, дает понимание клинической картины.

В зарубежной литературе было опубликовано не менее пяти различных классификаций блефаритов. Первая была предложена в 1921 году Гиффордом [81]. Он классифицировал изменения мейбомиевых желез при хроническом блефароконъюнктивите. Его классификация подчеркивала вовлечение соседних тканей (например, конъюнктивальных и тарзальных конcrementов).

В 1980 г. Mc.Culley и соавт. классифицировали хронический блефарит на четыре основные категории, включая как передний, так и задний блефарит [117]:

- 1) стафилококковый;
- 2) себорейный;
- 3) первичный мейбомит;
- 4) другие (включая атопический, псориазический и грибковый).

Категория себореи была далее разделена также на четыре подкатегории:

- 1) только себорейная;

- 2) смешанная себорейная/стафилококковая;
- 3) себорейная с себореей мейбомиевых желез;
- 4) себорейная с вторичным мейбомитом.

Категории 2с, 2d и 3 были связаны с задним краем века и мейбомиевыми железами. Классификация является более наблюдательной и основывается на внешнем виде, включая обструкцию устьев мейбомиевых желез и воспаление вокруг желез.

В 1991 г. Мазерс и соавт. классифицировали хронический блефарит на четыре группы [115]:

- 1) себорейный;
- 2) обструктивный;
- 3) обструктивный с сухостью;
- 4) сухой.

Для классификации блефарита использовались три параметра: морфология мейбомиевых желез с использованием мейбографии, осмолярность слезы и тест Ширмера. Эта классификация была более ориентирована на изменения слезной пленки, чем на изменения функции или анатомии мейбомиевых желез.

В 1991 г. Брона и соавт. был основан на детальном наблюдении за краями век [48]. В этой классификации описаны изменения век, наблюдаемые при биомикроскопии с помощью щелевой лампы, и разделены заболевания мейбомиевых желез на пять основных подкатегорий:

- 1) отсутствие/дефицит;
- 2) замещение;
- 3) мейбомиевая себорея;
- 4) мейбомит;
- 5) мейбомиевые железы-неоплазия.

Изменения в мейбомиевых железах были описаны с точки зрения изменений слизистой оболочки, протоков, ацинусов и секреторной функции железы. Каждый фактор оценивался количественно [128].

В 2003 г. Foulks и Bron. [49] объединяют в свою классификацию наблюдения за анатомическими изменениями и экспрессивностью желез с биохимическими изменениями липидов мейбомиевых желез и лежащей в их основе этиологией (Приложение А, Рисунок А.1). Bron и Tiffany представили уникальную круговую диаграмму, разбивающую этиологию заболевания мейбомиевых желез на первичные рубцовые и нерубцовые, вторичные и гиперсекреторные причины [38].

В 2011 году на Международном семинаре по дисфункции мейбомиевых желез была предложена классификация, которая различает подгруппы блефарита на основе уровня секреции и далее подразделяет эти категории по потенциальным последствиям и проявлениям (Приложение В). Данная классификация включает две основные группы: с низким выделением секрета мейбомиевых желез, которая в свою очередь подразделяется на две основные категории: гипосекрецию и обструктивные состояния и гиперсекрецию. Гипосекреция мейбомиевых желез характеризуется снижением секреции мейбомиевых липидов без обструкции желез. Несмотря на отсутствие опубликованных и проверенных исследований начальной гипосекреции, это нарушение клинически связано с атрофией железы. Уменьшение количества функциональных мейбомиевых желез связано с ношением контактных линз, и это уменьшение пропорционально продолжительности ношения контактных линз [38]. Обструктивные состояния - закупорка мейбомиевых желез, это самая распространенная форма блефарита [74,132,147]. Гистопатологические изменения включают гипертрофию эпителия протоков и ороговение эпителия устья. Низкое выделение вызвано железистой обструкцией либо из-за обструкции терминального протока, либо из-за изменения секреции. Расстройство наблюдается у пожилых людей или после использования ретиноидов для лечения акне [108]. Андрогенная недостаточность или отсутствие рецепторов андрогенов также связаны с кератинизацией, обструкцией и изменением секреции мейбомиевых желез [153]. Обструктивные причины дополнительно классифицируются как рубцовые и нерубцовые.

Нерубцовые: протоки и отверстия остаются в нормальном анатомическом положении; рубцовая: протоки и отверстия втянуты кзади в слизистую оболочку. Причины рубцовой формы: трахома, глазной рубцовый пемфигиод, мультиформная эритема и атопическая болезнь глаз. Нерубцовая форма наблюдается при синдроме Шегрена, себорейном дерматите, розовых угрях, атопии и псориазе. Воспаление в соседних тканях обычно наблюдается, например, при конъюнктивите и переднем блефарите. Хотя воспаление часто связано с обструкцией мейбомиевых желез (термин мейбомуит используется как синоним), остается неясным, является ли воспаление причиной или результатом обструкции мейбомиевых желез [128]. Высокое выделение секрета характеризуется высвобождением большого объема мейбомиевых липидов по краю века в ответ на давление на предплюсну. Хотя сообщалось, что гиперсекреторная форма связана с себорейным дерматитом в 100% случаев [117], эта патология век встречается и при других заболеваниях, включая атопическую болезнь и розовые угри (вторичный гиперсекреторный блефарит). Также были случаи без связи с другими заболеваниями (первичный/идиопатический гиперсекреторный блефарит). Пока не удалось установить связь, является ли повышенный уровень липидов результатом истинной гиперсекреции мейбомиевых желез или это результат затруднения секреции при наличии легкой непроходимости [128].

1.3. Эпидемиология блефаритов

Блефариты входят в 14,4% прочих первичных заболеваний глаза и его придаточного аппарата по данным РОССТАТа в РФ в 2023 г среди взрослого населения и 14,29% случаев среди детей [11]. Отмечается повышенная заболеваемость среди женского населения по сравнению с мужским. Начало патологического процесса в большинстве случаев приходится на возрастной интервал «30–50 лет. В частности, 80% случаев стафилококкового блефарита регистрируются у женщин в возрасте 40–45 лет. Частота возникновения краевого блефарита коррелирует с возрастом, увеличиваясь с его наступлением» [33].

Блефарит не специфичен ни для одной группы людей. Если рассматривать ситуацию во всем мире, блефарит затрагивает людей всех возрастов, национальностей и пола. В опросе в США 2009 года у 37% пациентов, замеченных офтальмологом, и 47% пациентов, замеченных оптометристом, имели признаки блефарита [38]. Недавнее исследование, проведенное в Южной Корее в течение десяти лет (с 2004 года по 2013 год), определило, что общая заболеваемость составляет 1,1 на 100 тыс. Общая распространенность среди пациентов старше 40 лет составила 8,8% [89,150].

Также сообщается о нескольких демографических тенденциях в показателях распространенности блефарита. Передний блефарит чаще возникает у молодых женщин с относительно коротким анамнезом симптомов, в то время как хронический блефарит чаще проявляется у светлокожих женщин с сопутствующим розацеа в возрасте 30–50 лет [111,128]. Более 35% диагнозов хронического блефарита были связаны с сухим кератоконъюнктивитом (СКК) и дисфункцией мейбомиевых желез (ДМЖ) [128]. Заболеваемость ДМЖ увеличивается с возрастом и имеет тенденцию поражать мужчин в возрасте > 65 лет, за которыми следуют женщины в возрасте 45–65 лет [129]. Розацеа был диагностирован у 20% пациентов с ДМЖ, а у 46% пациентов с ДМЖ был диагностирован сопутствующий себорейный дерматит [45,46,118].

1.4. Этиопатогенез блефаритов

В этиологии заболевания принято выделять инфекционные и неинфекционные блефариты [33, 34, 117]. Патогенез воспаления включает в себя как прямое повреждающее действие бактериальных агентов, так и развитие реакций гиперчувствительности к экзотоксинам бактерий и клеточно-опосредованную иммунную реакцию гиперчувствительности замедленного типа [72, 165].

С эмбриологической точки зрения кожа и глаза имеют общее происхождение из эктодермы [35]. Таким образом, предполагается, что глазные

проявления тесно связаны с кожными проявлениями посредством иммуноопосредованного механизма.

«Наиболее распространенным возбудителем является *Staphylococcus aureus*, который с большей частотой выделяется с век пациентов, а также *Staphylococcus epidermidis*, относящийся к нормальной микрофлоре кожи век и встречающийся в норме у 89% и в 100% у больных блефаритом. Помимо стафилококков, в этиологии блефарита рассматриваются *Propionibacterium*, *Corynebacteria*, *Moraxella*, также вызывающие воспалительные заболевания кожи лица» [72, 102].

Присутствие *Demodex folliculorum* у 30% пациентов с хроническим блефаритом, согласно данным [130], не является уникальным, поскольку клещ обнаруживается почти с такой же частотой и у людей без данного заболевания. Вероятными причинами воспаления считаются «прямое повреждение тканей клещами, а также вторичная активация бактериальной флоры и развитие иммунного ответа» [133,152].

Даже в случаях так называемых неинфекционных блефаритов, таких как себорея или розацеа, нельзя исключать наличие инфекционного агента, который может поддерживать воспалительный процесс или провоцировать его обострение. Розацеа, будучи хроническим дерматологическим заболеванием, может проявляться офтальмологически в виде хронического блефарита и конъюнктивита, что наблюдается примерно в 3% случаев воспаления конъюнктивы [116,158]. Кожные заболевания, включая синдром Шегрена, розацеа, псориаз, себорейный и атопический дерматит, способны поражать кожу лица и вызывать блефарит. Например, глазные изменения у пациентов с псориазом рассматриваются как следствие системного воспаления, ассоциированного с повышенной продукцией цитокинов. При атопическом дерматите часто происходит вовлечение кожи параорбитальной области и поверхности глаза. С патофизиологической точки зрения, помимо дисрегуляции иммунного ответа, могут иметь место генетические изменения в ДНК, приводящие к нарушению кожного барьера, что, в свою очередь,

вызывает снижение количества мейбомиевых желез и бокаловидных клеток конъюнктивы [109,153].

Эндокринные нарушения также могут являться причиной блефарита. Было выявлено, что половые гормоны оказывают значительное влияние на экспрессию генов в мейбомиевых железах и могут быть связаны с развитием синдрома сухого глаза. Мейбомиевы железы являются чувствительными к андрогенам, которые регулируют их нормальное функционирование [15, 153-157]. Недостаток андрогенов может стать причиной нарушения работы как слезных, так и мейбомиевых желез, что приводит к истончению водянистого слоя слезной пленки и развитию синдрома сухого глаза, обусловленного ускоренным испарением слезы [144]. Более того, последние научные наблюдения свидетельствуют о том, что эстрогенотерапия у женщин после менопаузы может способствовать развитию воспаления век [129].

Установлена возможная связь между блефаритом и определенными сердечно-сосудистыми патологиями. Обильное артериальное кровоснабжение век и мейбомиевых желез делает их уязвимыми к нарушениям кровообращения. Так, при заболеваниях сонных артерий, отвечающих за доставку крови к глазам, снижается кровоснабжение век. Это может стать причиной дисфункции мейбомиевых желез и, как следствие, блефарита [47,68,89, 106,134].

Существует корреляция между хроническим блефаритом и такими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, как эзофагит, гастрит, дуоденит и язвенная болезнь желудка. Ключевым патогенным фактором в этой взаимосвязи является бактерия *Helicobacter pylori*, ответственная за развитие патологий ЖКТ [30]. Исследования подтверждают, что пациенты с положительным результатом дыхательного теста на мочевины, указывающего на присутствие *Helicobacter pylori*, чаще страдают от хронического блефарита [114]. Патогенез этого состояния обусловлен окислительным стрессом, дисфункцией эндотелия и влиянием провоспалительных цитокинов. Летучие соединения, выделяемые бактерией, вызывают раздражение и последующее воспаление конъюнктивы и век. Нарушение функции эндотелия приводит к

микрососудистым изменениям. Хроническое воспаление краев век может быть спровоцировано гастрином и оксидом азота (NO), продуцируемыми *Helicobacter pylori* [21].

Трудности в диагностике и терапии блефарита обусловлены его хронической природой, отсутствием четко установленных причин и распространенностью сопутствующих патологий глазной поверхности.

Причины хронического блефарита разнообразны и могут включать в себя воспалительные, гормональные или инфекционные факторы. Это заболевание часто связано с другими системными проблемами организма, такими как нарушения в работе кожи, эндокринной системы, сердечно-сосудистой системы или желудочно-кишечного тракта.

1.5. Методы диагностики блефаритов

Сбор анамнеза, проведение физикального обследования, лабораторных и инструментальных исследований необходимы для точной постановки диагноза «блефарит» (Таблица 1) [1].

Таблица 1 – Методы офтальмологического обследования пациентов для постановки диагноза блефарит

Методы офтальмологического обследования пациентов для постановки диагноза блефарит		
Физикальные	Функциональные	Инструментальные
Сбор анамнеза (опрос)	Компрессионная проба	Ультразвуковое исследование
Оценка остроты зрения	Проба Ширмера	Оптическая когерентная томография
Визуальный осмотр	Проба Норна	Интерферометрия
Пальпация	Биометрия мейбомиевых желез	Инфракрасная термография, мейбография
	Осмиевый тест	Лазерная сканирующая конфокальная микроскопия
	Окраска диагностическими красителями	Лазерная доплеровская флоуметрия

Во время опроса пациента важно определить продолжительность симптомов заболевания, вовлеченность в процесс одного или обоих глаз, узнать

о наличии системной и местной терапии, симптомах, связанных с системными заболеваниями, расспросить о специфических факторах, способных повлиять на усиление симптомов (таких как аллергии, розовые угри и т.п.) [1]. При проведении физикального обследования, необходимо оценить следующие аспекты: остроту зрения, неровность края века и наличие на нем телеангиоэктазий, чешуек, дебриса, «муфт» на ресницах во время биомикроскопии [10].

Компрессионная проба является простым и легко выполнимым методом, который широко используется при скрининговой диагностике для точного определения того, насколько хорошо функционируют мейбомиевы железы. Этот тест дает возможность оценить не только качество, но и количество липидов, входящих в состав слезной пленки. Суть процедуры заключается в аккуратном надавливании кончиком пальца или специальным инструментом на нижнее веко в области его переднего края. Проходимость протоков мейбомиевых желез «определяется по тому, как легко выделяется их секрет на краю века. Результаты оцениваются согласно шкале, предложенной J. Shimazaki и его коллегами:

1) 0-я степень (3 балла) означает, что секрет прозрачный и легко выходит при минимальном давлении;

2) 1-я степень (2 балла) – секрет мутный, для его выделения требуется среднее усилие;

3) 2-я степень (1 балл) – секрет мутный, и для его эвакуации необходимо приложить усилие выше среднего;

4) 3-я степень (0 баллов) – секрет не выделяется вовсе» [43].

Существуют «специальные методы для оценки функционального состояния век, такие как осмиевый тест и биометрия мейбомиевых желез» [26]. «Осмиевый тест предполагает создание отпечатка мейбомиевых желез с межреберного края века, а затем окрашивание этого отпечатка с целью проведения качественной и количественной анализа состава мейбума» [26].

«В 2014 году В. Н. Трубилиным была представлена биометрия мейбомиевых желез в качестве скринингового метода. Суть предложенного метода заключается в количественной оценке мейбомиевых желез посредством миллиметровой линейки. Проводятся измерения среднего межпроточного расстояния между устьями соседних желез, а также среднего соотношения размера устья к межпроточному расстоянию. Параллельно определяется средний размер мейбомиевой железы при эверсии века и среднее соотношение между межжелезистым расстоянием и средним размером желез. Полученные биометрические показатели подвергаются балльной оценке для расчета биометрического индекса мейбомиевых желез. Значения индекса в диапазоне 7–8 баллов интерпретируются как нормальное морфофункциональное состояние, 5–6 баллов – как частичная дисфункция, а 4 балла – как выраженная дисфункция» [27]. Кроме того, «анатомические особенности мейбомиевых желез и их локализация на межреберном крае век обуславливают приближенный характер проводимых измерений» [27].

Объективное определение морфофункционального состояния век достигается с помощью перечисленных ниже инструментальных методов: ультразвуковое исследование, оптическая когерентная томография, интерферометрия, «инфракрасная термография, инфракрасная мейбография, лазерная конфокальная микроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия. Ультразвуковое исследование можно использовать для объективного анализа данных, фиксированных на сканограммах, по балльной системе. Но низкая разрешающая способность и невозможность оценки микроструктуры и микросреды век являются существенными недостатками данного метода» [32].

Оптическая когерентная томография позволяет определить гипертрофию или атрофию мейбомиевых желез в исследовании [1] применялась объемная 2D и 3D-томография век. Несмотря на это, эффективность данного метода визуализации остается под вопросом. Причина в том, что оптическая когерентная томография имеет ограниченную глубину проникновения, поскольку свет рассеивается и поглощается биологической тканью.

С помощью оптической когерентной томографии (например, модели RTVue-100-2 производства "Optovue", США) возможно объективно оценить параметры слезного мениска, такие как его высота, глубина и коэффициент [90]. Точность данного подхода составляет 67% по специфичности и 81% по чувствительности [90].

Интерферометрия представляет собой метод, который позволяет количественно измерить толщину липидной пленки. Этот метод, основанный на интерференции волн, был впервые описан J. E. McDonald в 1968 году [39]. «При помощи светового луча, проходящего через липидный слой, происходит распределение интенсивности света в каждой точке длины волны. Это дает возможность определить толщину слоя в каждой исследуемой точке на основе наблюдаемого цвета интерференции. Для анализа данных о толщине липидного слоя, площади исследуемой зоны с заданной толщиной и равномерности распределения липидов используется компьютерная программа Lacrima» [14].

Y. Eom и соавт. доказали, что показателем изменения мейбомииума может служить толщина липидного слоя слезной пленки. Она также имеет обратную связь с плотностью ацинарных структур в мейбомиевых железах [67].

Инфракрасная термография представляет собой неинвазивный метод для измерения изменений температуры век [1]. Согласно некоторым исследованиям, наблюдается связь «между понижением температуры поверхности глаза и укорочением времени разрыва слезной пленки у пациентов с обструкцией мейбомиевых желез» [144]. R. Arita и другие ученые отмечали увеличение температуры кожи век при дисфункции мейбомиевых желез, что интерпретировалось как «признак воспалительного процесса в веках» [39]. «T. Y. Su предложил использовать измерение температуры век для определения стадии поражения мейбомиевых желез. В зависимости от уровня воспалительной активности, связанного с различными стадиями болезни, были выявлены следующие тенденции: на ранних стадиях наблюдалось повышение температуры краев век и увеличение кровотока в мейбомиевых железах, тогда как на поздних стадиях, характеризующихся атрофией и выпадением

мейбомиевых желез, фиксировалось снижение температуры и кровотока в области краев век» [27].

Неинвазивный метод инфракрасной термографии позволяет оценивать температурные изменения век. Существуют разные мнения относительно связи температуры век с состоянием мейбомиевых желез [71]. Некоторые исследования показывают, что снижение температуры поверхности глаза и сокращение времени разрыва слезной пленки могут быть связаны с обструкцией мейбомиевых желез. Другие же ученые, например, R. Arita, отмечают, что повышение температуры век при дисфункции мейбомиевых желез свидетельствует о воспалении. «T. Y. Su предложил использовать измерение температуры век как инструмент для определения стадии поражения мейбомиевых желез» [49]. Его наблюдения указывают на то, что на ранних стадиях, характеризующихся воспалением, наблюдается повышение температуры и кровотока в веках, а на поздних, при атрофии желез, – снижение этих показателей [8].

Впервые примененная А. Kobayashi «в 2005 году, лазерная сканирующая конфокальная микроскопия (ЛСКМ) представляет собой ценный инструмент для диагностики заболеваний век. Метод позволяет визуализировать в реальном времени пальпебральную конъюнктиву, эпителий краев век, устья мейбомиевых желез, а также оценивать параметры, связанные с воспалением и фиброзом» [111, 123]. «Исследования О. М. Ibrahim показали, что ЛСКМ обладает высокой чувствительностью и специфичностью в определении ключевых показателей, таких как диаметр ацинусов мейбомиевых желез и плотность воспалительных клеток» [95]. «Однако, несмотря на диагностический потенциал, клиническое применение конфокальной микроскопии при хроническом блефарите изучено недостаточно» [153].

Значительное количество сосудистых сплетений в области век диктует необходимость проведения объективных инструментальных исследований микроциркуляции. Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) является оптимальным методом для решения данной задачи. В период с 1977 по 1985

годы данный метод претерпел активное развитие благодаря усилиям нескольких исследовательских групп, «занимавшихся изучением кровотока кожи человека. ЛДФ получил широкое применение в клинической практике, в частности, после реконструктивных операций на веках для оценки поверхностного кровотока, прогнозирования жизнеспособности кожных трансплантатов, исследования состояния периорбитальных тканей, а также для проведения дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений век и дерматохалазиса» [74]. «Однако, на сегодняшний день, в доступных научных источниках отсутствуют сведения об исследовании микроциркуляции век при хроническом блефарите» [17, 18].

1.6. Методы лечения блефаритов

Сложность, длительность и планомерность в лечении блефаритов связана с хроническим характером заболевания и необходимостью консультаций разных узких специалистов (гастроэнтерологов, дерматологов, стоматологов, оториноларингологов). И несмотря на клиническую оценку улучшения состояния, субъективные симптомы могут продолжать беспокоить пациента [9]. Общие подходы к лечению блефаритов включают в себя следующие компоненты: соблюдение гигиены век, применение лекарственных препаратов и использование аппаратных методов лечения [9].

Гигиена век

На данный момент одной из основополагающих составляющих. Для успешного «лечения хронического блефарита необходима тщательная гигиена век, которая включает механическое очищение, тепловое воздействие (компрессы по 5–10 минут) и самомассаж для удаления патологического секрета. Особый массаж век стеклянной палочкой, выполняемый ежедневно в течение 3–10 дней, показан при задних и демодекозных формах заболевания» [12]. Специализированные средства (салфетки, шампуни, лосьоны, гели и тепловые маски для глаз) используются для проведения гигиенических мероприятий. Крайне важно, чтобы эти «средства не содержали раздражающих

веществ и консервантов, способных повредить клетки роговицы и конъюнктивы [120]. Цель этих действий – обеспечить нормальное функционирование мейбомиевых желез, стабилизировать липидный слой слезной пленки и уменьшить бактериальную нагрузку. Регулярная гигиена краев век существенно повышает качество жизни пациентов с блефаритом, поддерживая нормальную структуру и функцию век. В фазе обострения процедуры проводятся 2-3 раза в день на протяжении 3 недель, после чего следует перейти на поддерживающий режим (1 раз в день в течение 3 месяцев)» [12]. Несмотря на заявленную высокую эффективность гигиенических процедур (83%) [12], некоторые клинические исследования не демонстрируют убедительных доказательств их положительного влияния, что может быть связано с тем, что пациенты часто выполняют их нерегулярно, ограничиваясь лишь периодами обострения.

Слезозаменители

Дисфункция «мейбомиевых желез влечет за собой патологические изменения липидного компонента слезной пленки. Это приводит к усиленной эвапорации водного слоя и развитию синдрома сухого глаза. Поэтому в комплексной терапии хронического блефарита необходимо учитывать профилактику и лечение ассоциированного синдрома сухого глаза. С этой целью применяются слезозаменители, содержащие липидные компоненты, такие как минеральное масло, гидроксипропилгуар, фосфатидилглицерол ("Систейн Баланс") или минеральное масло и глицерин ("Катионорм"). Эти препараты обладают противовоспалительным эффектом и способствуют увеличению секреции мейбомиевых желез, что приводит к стабилизации липидного слоя слезной пленки. При комбинированных формах синдрома сухого глаза, когда веки вовлечены вторично, терапия дополняется препаратами с гиалуроновой кислотой (0,15–0,3%)» [1] или карбомером [1, 12,27]. В случаях сопутствующей эпителиопатии роговицы назначаются репаративные средства с декспантенолом [108]. Однако, при нормальных

показателях слезопродукции по тесту Ширмера, слезозаместительная терапия может быть не показана и «вызывать ятрогенный дискомфорт» [5].

Антибиотики

«Применение антибактериальных препаратов при хроническом блефарите имеет разумное обоснование. Их местное использование направленно на снижение числа бактерий и уровень воспаления век. Выбором являются антибиотики III-IV поколения из группы фторхинолонов, такие как «Сигницеф», производимый в Индии, «Вигамокс» от компании Алкон из России, а также аминогликозиды, к примеру, «Азидроп» от Laboratoires Thea во Франции» [40].

«Терапия основывается на определении наличия патогенных микроорганизмов и их чувствительности к антибиотикам» [32, 66, 73].

«Одним из наиболее эффективных методов лечения считается назначение 1–1,5% раствора азитромицина с коротким и импульсным режимом дозирования дважды в день в течение трех дней после гигиенической обработки век» [1].

«Азитромицин способствует накоплению и дифференциации липидов в эпителиальных клетках мейбомиевых желез, поддерживая нормальные процессы их размножения и уменьшая уровень интерлейкина-6 и интерлейкина-8. Кроме того, он подавляет активность бактериальной липазы, что благотворно влияет на состав секрета мейбомиевых желез» [1].

Местное использование раствора азитромицина возможно в течение месяца при умеренных и тяжелых формах заболевания. Исследования показывают, что в течение «трех месяцев после окончания курса лечения не наблюдалось ухудшение клинической картины» [33].

Необходимо «учесть, что длительное применение местных антибиотиков может негативно сказаться на состоянии слезной пленки и способствовать развитию синдрома сухого глаза» [114].

«Если ответ на местную терапию отсутствует, переходят к системным антибактериальным средствам, таким как доксициклин, миноциклин и

тетрациклин. Эти препараты модулируют секрецию мейбомиевых желез, ингибируя бактериальную липазу и снижая количество свободных жирных кислот» [33].

«Продолжительность терапии составляет 3 недели для доксициклина (100 мг раз в сутки), 8 недель для миноциклина (100 мг один раз в день) и 12 недель для тетрациклина (250 мг четыре раза в день)» [65].

«Исследования показали положительный эффект комбинированного применения 100 мг доксициклина с гигиенической обработкой и массажем век в сочетании с «пульс-терапией» азитромицином по 500 мг в сутки в течение трех дней в три цикла с семидневными интервалами» [23, 24].

«Терапевтические уровни азитромицина после перорального приема сохраняются в конъюнктиве и слезной жидкости на протяжении 14 дней. Однако стоит учитывать, что длительное использование системных антибиотиков может вызвать побочные эффекты, что может привести к отказу пациента от лечения» [25].

Антисептики

«В ситуациях, когда применение антибактериальных средств невозможно из-за непереносимости, могут быть рекомендованы местные антисептические препараты. К таким средствам относятся пиклоксидин, выпускаемый компанией Эксельвижн (Франция) под торговым наименованием "Витабакт", и бензилдиметил [3-(миристоиламино) пропил] аммоний хлорид моногидрат, производимый Инфамед (Россия) под торговым наименованием "Окомистин". Режим дозирования предполагает двукратное применение в сутки на протяжении 7–14 дней. Однако, следует учитывать, что длительное применение указанных препаратов может вызывать побочные эффекты в виде жжения и резей в глазах» [65].

Кортикостероиды

«При выраженном воспалении, не поддающемся стандартной терапии, кортикостероиды назначаются в дополнение к местным антибиотикам. Комбинированное применение моксифлоксацина 0,5% и дексаметазона 0,1%

демонстрирует сокращение продолжительности лечения без потери эффективности по сравнению с монотерапией» [1]. «Аналогично, комбинация азитромицина 1% с дексаметазоном 0,1% обеспечивает более быстрое выздоровление, чем азитромицин сам по себе» [11], и более эффективное подавление возбудителя, чем дексаметазон отдельно [11]. Важно помнить, что применение кортикостероидов ограничено риском побочных эффектов, что не позволяет назначать их на длительный срок.

Нутрицевтики

Современные подходы к лечению хронического блефарита включают применение нутрицевтических препаратов, например, Нутроф тотал (Франция). Одним из ключевых компонентов являются «омега-3 жирные кислоты (докозагексаеновая и эйкозапентаеновая), которые при ежедневном приеме внутрь в дозе 1,5 г оказывают выраженное противовоспалительное действие» [33]. «Механизм этого действия заключается в подавлении провоспалительных цитокинов, снижении экспрессии фермента ЦОГ-2 и стимуляции выработки противовоспалительного липидного медиатора Resolvin D1. В результате улучшается состав липидов в секрете мейбомиевых желез, что способствует более длительному сохранению целостности слезной пленки. Тем не менее, анализ научной литературы выявил недостаточную стандартизацию исследований, посвященных нутрицевтикам при блефарите, а также преобладание субъективных методов оценки. Поэтому для окончательного подтверждения терапевтической роли омега-3 жирных кислот в комплексном лечении хронического блефарита требуются дополнительные объективные клинические исследования» [1].

Акарицидная терапия

«Значимая доля пациентов, страдающих хроническим блефаритом, состоит из тех, у кого наблюдается демодекозное поражение век» [102, 130, 143].

«Стандартом для терапии данной патологии является гель, предложенный Г.С. Полуниным в 2007 году, который включает гиалуроновую кислоту,

экстракт алоэ, зеленый чай, аптечную ромашку и серу (Блефарогель 2, Гельтек-Медика, Россия). Совмещение этого геля с другими средствами для ухода за веками и слезозаместителями демонстрирует положительные клинические результаты в 83% случаев» [27].

«В современном лечении хронического демодекозного блефарита также применяются гели с 5%-м метронидазолом (Гликодем). При поражении кожи лица метронидазол нужно принимать внутрь в дозировке 500 мг дважды в день на протяжении 10 дней» [142].

В ряде публикаций говорится, «что паразит демодекс реагирует на скрабы и мази на основе масла чайного дерева, имеющего противовоспалительные, антибактериальные и противогрибковые свойства благодаря терпинен-4-олу в своем составе» [126, 148].

«Ежедневное использование скраба с 50% маслом чайного дерева для век и массаж краев век с мазью чайного дерева (5%) в большинстве случаев приводит к устранению глазной инвазии за 4 недели. Оба метода эффективны, но действуют на паразита по-разному: 50% масло чайного дерева уничтожает клещей, а 5% смягчает их жизненный цикл, предотвращая спаривание» [27].

«После однократного приема противопаразитарного и противовоспалительного препарата ивермектина в дозе 200 мкг/кг и на протяжении семи дней наблюдается положительный результат» [102].

«В случаях низкой приверженности пациента, данное средство рекомендуется использовать как дополнение. Стоит отметить, что Demodex, являясь независимым этиопатогенетическим фактором хронического блефарита [1], также может функционировать как носитель бактерий, действующих как сопутствующие патогены. Эндосимбиоз грамм-отрицательной *Bacilla oleronius* и грамм-положительной *Bacilla cereus* с Demodex оправдывает необходимость перорального применения антибактериальных препаратов, таких как доксициклин и ципрофлоксацин» [130].

«Е. И. Гумерова и В. Б. Мальханов провели сравнительный анализ средств для уничтожения клещей (жёлтая ртутная мазь 2%, цинк-ихтиоловая мазь, мазь метронидазола 2% и 5%, спиртовая настойка полыни), оценивая их эффективность по длительности клинических симптомов блефарита, частоте обнаружения *Demodex folliculorum* и случаям рецидивов» [1], наибольшая эффективность была у спиртовой настойки полыни, что обеспечивало полную эрадикацию возбудителя спустя 21 день лечения» [130].

Аппаратные методы лечения

Vlephasteam

«Аппаратные методы применяются в комплексном лечении различных форм хронического блефарита» [12]. «Один из эффективных терапевтических подходов предполагает одновременное использование слезозаместителей, циклоспорина в концентрации 0,05% и очковой оправы "Vlephasteam". Данная методика обеспечивает синергетическое тепловое противовоспалительное воздействие на веки и увлажняющий эффект на глазную поверхность. В процессе применения "Vlephasteam" достигается минимизация отрицательных побочных эффектов циклоспорина А, включая жжение, конъюнктивальное раздражение и изменения остроты зрения. Исследователи зафиксировали выраженный противовоспалительный и увлажняющий эффект в течение двух недель применения "Vlephasteam". Повторные курсы терапии способствовали поддержанию повышенного объема слезопродукции и стабилизации прекорнеальной слезной пленки, что приводило к пролонгации ремиссии до 6 месяцев» [127].

LipiFlow

«Аппарат LipiFlow (производитель: Tear Science, США) показал положительные результаты в терапии хронического блефарита, с продолжительностью эффекта до 12 месяцев. В ходе 12-минутной процедуры система LipiFlow применяет тепловое воздействие (42,5 °С) в сочетании с пульсирующим давлением на верхнее и нижнее веки, непосредственно в

области мейбомиевых желез. Такой подход способствует разблокировке желез и ускоряет выведение их секрета» [27].

VlephEx

«Аппарат VlephEx (производитель: Rysurg, США) был разработан специально для лечения хронического демодекозного блефарита. Он представляет собой систему, включающую в себя набор одноразовых насадок, которые вращаются с высокой скоростью, и специальное мыло. Эти компоненты применяются для проведения микроэксфолиации (мягкого отшелушивания) краев век и ресниц. Продолжительность процедуры составляет 8–14 минут» [127].

Интенсивный импульсный свет

«Метод аппаратного лечения хронического блефарита, разработанный R. Toyos в 2002 году, использует интенсивный импульсный свет (диапазон волн 500–1200 нм) для воздействия на центральную и боковую области нижнего века» [120].

Стандартный протокол лечения предусматривает проведение четырех сеансов с интервалами от трех до шести недель, за которыми следует поддерживающая терапия, проводимая один раз в шесть–двенадцать месяцев. Автор предполагает, что воздействие импульсного света приводит к ряду положительных эффектов: абсорбция света гемоглобином способствует уменьшению видимых сосудов (телеангиоэктазий) и уничтожению паразитов Demodex, а также улучшает функцию мейбомиевых желез. «Дополнительно, импульсный свет оказывает противовоспалительное действие, снижая уровень ключевых медиаторов воспаления, таких как интерлейкины 17А, -6 и простагландин Е2, в слезной жидкости» [113].

Важно отметить, что, несмотря на высокую стоимость аппаратных методов лечения хронического блефарита, их эффективность не продемонстрировала статистически значимого превосходства по сравнению с обычной гигиеной век [27].

Зондирование мейбомиевых желез

«Внутрипротоковое зондирование мейбомиевых желез представляет собой инвазивный метод лечения хронического блефарита» [1], направленный на устранение закупорки желез и восстановление функции век. Этот метод, предложенный Г. А. Савенковым в 2009 году и усовершенствованный S. Maskin в 2010 году, позволяет механически расширять протоки желез и доставлять лекарственные препараты непосредственно к месту поражения [87].

Преимуществами метода являются улучшение качества мейбума, стабилизация слезной пленки и повышение эффективности медикаментозного лечения. Он успешно применяется при различных формах блефарита, глазной розацеи и демодекозном блефарите, часто в комбинации с гигиеной век. Метод может быть рекомендован, когда консервативное лечение не дает результатов, и его положительный эффект может сохраняться до 6 месяцев. Однако, ограниченный клинический опыт и существующие методы оценки эффективности, основанные на субъективных данных, могут приводить к рецидивам. Для более точной оценки и коррекции лечения необходимо учитывать морфофункциональное состояние век. «Под щелевой лампой в каждый проток мейбомиевой железы вводили тонкий стальной зонд длиной 2, 4 или 6 мм» [146, 151]. Эта процедура, называемая зондированием, приводила к выделению секрета мейбомиевых желез (мейбума), улучшая его качество и количество. В результате стабилизировался липидный слой слезной пленки и повышалась эффективность доставки лекарств непосредственно к железам. «Z. A. Syed и E. J. Wladis успешно использовали этот метод для лечения глазной розацеи и хронического заднего блефарита» [146, 151].

«М. М. Шокирова предложила модификацию для лечения демодекозного блефарита, заключающуюся в зондировании с последующим введением препарата "Гликодем" в каждый проток железы микрошпателем один раз в день в течение 45 дней» [41].

Усиление эффекта зондирования происходит при сочетании с гигиеной век [28, 40, 87]. Часто оценка эффективности лечения хронического блефарита основывается на субъективных ощущениях пациента, «клинических признаках

и результатах функциональных тестов. Это может быть причиной последующих рецидивов и осложнений. Определение и коррекция морфофункционального состояния век позволит более эффективно планировать и корректировать лечение» [100].

1.7. *Helicobacter pylori* и блефарит

Helicobacter pylori является микроаэрофильной, грамотрицательной, оксидазо- и каталазоположительной бактерией, содержащей большое количество уреазы, которая играет ведущую роль в обеспечении ее жизнедеятельности, а также в повреждении слизистой оболочки желудка [160]. От других уропатогенных бактерий (клебсиелла, кишечная палочка, протей) она отличается тем, что уреазы располагается не только внутри клетки, но и на её поверхности. На сегодняшний день описано 9 видов геликобактеров и установлено, что этот микроорганизм продуцирует уреазу, оксидазу, каталазу, щелочную фосфатазу, гемолизин, глюкофосфатазу, протеазу, фосфолипазу, супероксиддисмутазу, белок вакуолизирующий цитотоксин и другие вещества, которые оказывают деструктивное действие на ткани желудка и двенадцатиперстной кишки. *Helicobacter pylori* обладает рядом уникальных свойств, обеспечивающих патогенному микроорганизму преодолевать защитные барьеры в полости желудка и достигать слизистой оболочки, с возможностью колонизировать ее [56,57,69,70].

При первичном поражении после закрепления «на поверхности слизистой, бактерия начинает вырабатывать уреазу, благодаря чему в слизистой оболочке и слое защитной слизи поблизости от растущей колонии растёт концентрация аммиака и повышается рН [75-78,135]. По механизму отрицательной обратной связи это вызывает повышение секреции гастрина клетками слизистой желудка и компенсаторное повышение секреции соляной кислоты и пепсина, с одновременным снижением секреции бикарбонатов» [141,161] запускается специфический воспалительный процесс (развитие гастрита, дуоденита) с участием местных и системных иммунных механизмов

(фагоцитоз, синтез иммуноглобулинов и др.), а также индуцируется локальный иммунный ответ, который отражается в изменении уровня секреторного IgA и изменениями цитокинового статуса. Наблюдается повышение уровня интерлейкинов-1 β , -2, -6, -8, фактора активации нейтрофилов [83-88,131]. Наиболее высокий уровень интерлейкинов определяется при инфицировании *cagA*(+) и *oipA* «on» штаммами *Helicobacter pylori* [10].

Все это приводит к формированию провоспалительного пула цитокинов, который поддерживает воспалительную реакцию в инфицированной *Helicobacter pylori* слизистой оболочке гастродуоденальной зоны.

«Итак, наиболее подробный биохимический патогенез *Helicobacter pylori* связан с обильным производством уреазы, фермента, расщепляющего мочевины, которая превращается в аммиак. Уровень аммиака в выдыхаемом воздухе пациентов с *Helicobacter pylori* значительно увеличивается после приема пищи» [13, 36]. «Также обнаружено увеличение уровней других вредных соединений, таких как нитрат водорода и цианистый водород при выдохе» [110]. «Зарубежные авторы сообщают, симптоматический блефарит чаще встречается у пациентов с положительным результатом дыхательного теста на мочевины» [50,51,138].

В связи с этим можно выделить «три механизма патогенеза влияния *Helicobacter pylori* на течение хронического блефарита» [13]:

1. Наличие значительного уровня токсичных летучих веществ (таких как аммиак, цианистый водород, сероводород и азотные кислоты), производимых микроорганизмами в выдыхаемом воздухе, воздействует на конъюнктиву глаз на протяжении долгого времени, что приводит к раздражению, а затем и воспалению конъюнктивы и краев век [21,37].

2. Хроническое воспаление, спровоцированное обильным выделением медиаторов при инфекции *Helicobacter pylori*, является первопричиной эндотелиальной дисфункции и последующих микрососудистых нарушений. Параллельно, хронический гастрит, развивающийся на фоне этой инфекции, ухудшает абсорбцию витаминов B12 и фолиевой кислоты. Недостаток этих витаминов нарушает процесс метилирования 5-метилтетрагидрофолиевой

кислоты, что приводит к избытку гомоцистеина. Этот избыток гомоцистеина, как следствие, вызывает повреждение эндотелиальных клеток [114].

3. Гастрин и оксид азота (NO), вырабатываемые бактериями, могут провоцировать или усугублять хроническое воспаление, что также связано с розацеа и блефаритом [24,80]. В этом процессе важную роль играют активные формы кислорода (АФК). Избыточное производство АФК приводит к оксидативному стрессу, который усиливается при недостатке антиоксидантных защитных факторов, таких как глутатион (Рисунок 1).

Микробиота поверхности глаза в норме

Современные молекулярные методы, такие как секвенирование 16S рРНК, значительно продвинули наше понимание микробиома, в частности, микробиоты поверхности глаза. Эти методы позволяют проводить более тонкое и детализированное исследование видов микроорганизмов, что невозможно достичь с помощью традиционных культурных подходов.

Наряду с расширением наших знаний о видовом составе, важно отметить, что нормальная микробиота глаз выполняет жизненно важные функции в рамках защитных реакций организма. Она не только ингибирует рост патогенных микроорганизмов, используя механизмы конкуренции за питательные вещества, но и способствует развитию местного иммунного ответа, что играет ключевую роль в поддержании гомеостаза. Исследования показывают, что дисбаланс в микробиоте может привести к различным офтальмологическим заболеваниям, таким как кератит, блефарит или конъюнктивит, подчеркивая важность поддержания здоровья микробиома [114].

В последние годы прогресс в области метагеномики значительно изменил наше понимание микробиоты поверхности глаз. Ранее считалось, что преобладают грамотрицательные микроорганизмы, такие как *Staphylococcus* и *Streptococcus*. Однако новые методы секвенирования открыли более глубокую картину, демонстрируя разнообразие микробов и их взаимовлияние. Исследования показали, что на глазной «поверхности можно обнаружить до 221

вида бактерий, сгруппированных в 59 родов. Основные роды, такие как *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и *Firmicutes*, составляют подавляющее большинство – более 87%» [14].

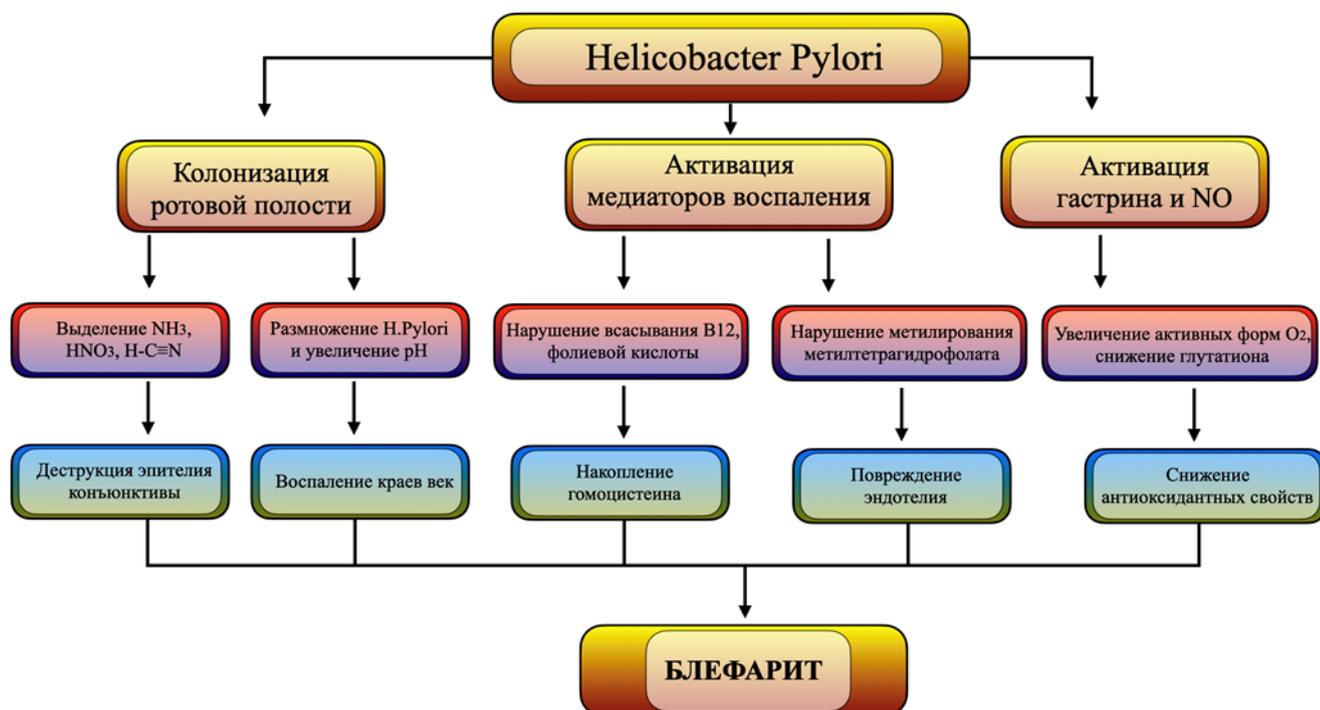


Рисунок 1 – Возможные патогенетические аспекты блефарита и инфекции *Helicobacter pylori* [2]

«96% всех идентифицированных микроорганизмов представлены *Pseudomonas*, *Bradyrhizobium*, *Propionibacterium*, *Acinetobacter*» [112, 119-122] и другими родами, что подчеркивает важность комплексного анализа. Цианобактерии и бактероиды проявляют себя как экзогенные элементы, находясь на уровне загрязнений, что ставит перед учеными новые вопросы о возможном влиянии окружающей среды на микробиом глаза. Эти открытия открывают новые горизонты для изучения взаимосвязи здоровья человека и микробиоты, особенно в контексте заболеваний глаз.

В итоге, «микробиота поверхности глаза зависит от состояния организма хозяина, в том числе и наличия хронических заболеваний, факторов внешней среды, офтальмологических заболеваний. Нарушение поверхности глаза может нарушить врожденную иммунную систему в эпителии роговицы и конъюнктивы и позволить микробным агентам вызвать воспаление глаз.

Изменения в микробиоте глазной поверхности связаны с такими состояниями, как синдром сухого глаза, ношение контактных линз, прием системных антибиотиков и т. д.» [64] Эти факторы могут способствовать снижению барьерной функции эпителия, что в свою очередь создает предрасположенность к инфекциям. Кроме того, системный прием антибиотиков может значительно изменять микробиом не только в кишечнике, но и на поверхности глаз, ослабляя естественные защитные механизмы. Этот дисбаланс может вызывать хронические воспалительные заболевания, требующие комплексного подхода к лечению и профилактике. Таким образом, поддержание здоровой микробиоты глазной поверхности становится все более важным аспектом в офтальмологической практике.

Микробиота поверхности глаза при блефарите

Состав глазной поверхностной микробиоты пациентов с блефаритом является схожим с составом здоровых людей, но есть различия в количественном соотношении каждой бактерии. На уровне типов *актинобактерий*, *цианобактерий*, *веррукомикробии*, *ацидобактерий*, *хлорофлекси* и *атрибактерий* было значительно выше в группе блефарита, чем в микробиоте здоровых людей. Микробиота переднего блефарита схожа с микробиотой смешанного блефарита, но отличается от микробиоты заднего блефарита. Обилие *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Sphingomonas* (особенно первых двух) значительно выше при заднем блефарите, чем при переднем или смешанном блефарите, а количество *Corynebacterium* и *Bacillus* значительно ниже при заднем блефарите [65]. Результаты зарубежных исследований подтвердили, что патогенез переднего и заднего блефарита может быть разным и с ним же влияние на различные бактериальные роды также является различным. Существенной разницы в микробиоте глазной поверхности между краем века и конъюнктивальным мешком не было выявлено.

Согласно анализу секвенирования 16S рДНК, микробиота глазной поверхности пациентов с блефаритом варьируется в разных по классификации группах бактерий, причиной может быть то, что участники исследований ведут

разный образ жизни. Но тем не менее *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Akkermansia*, *Ralstonia* и *Bacteroides* могут играть важную роль в патогенезе блефарита [65].

Микробиота кишечника и ее связь с микробиотой глазной поверхности. Для врача-офтальмолога имеет значение вероятное существование оси «кишечник-глаз», где кишечные бактерии могут влиять на иммунную систему в различных органах и их системах, включая орган зрения [107].

Так, нарушение работы комменсальных кишечных бактерий изменяет иммунный статус глаза и, таким образом, предрасполагает к увеиту [95].

В других исследованиях более низкая доля анаэробов в кишечнике человека, особенно *бактероидов*, коррелирует с более высокой концентрацией глюкозы в крови и, следовательно, с большим риском ретинопатии [61].

По результатам другого исследования было обнаружено, что у людей, страдающих сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, понижено соотношение грамположительных *фирмикутов*, по сравнению с пациентами без сахарного диабета. Кроме того, идентифицировано повышенное количество *Prevotella copri*. Согласно исследованию Gillette T.E. et al (1980), существует заметная корреляция между хроническим блефаритом, компенсированным сахарным диабетом и высоким содержанием лактобацилл [61].

Блефарит проявляется как негнойное воспаление на краю века. Исследование, опубликованное Sergio C.S. и его командой в 2014 году, изучало цитологические изменения конъюнктивы у пациентов с блефаритом, у которых также была обнаружена инфекция *Helicobacter pylori*. Результаты показали, что после успешного лечения и устранения *Helicobacter pylori*, клеточный состав конъюнктивы возвращался к норме. Важно понимать, что антибиотики, используемые для борьбы с *Helicobacter pylori*, могут влиять и на другие бактерии, например, стафилококков и стрептококков. Поэтому при назначении антибактериальной терапии крайне важно строго следовать рекомендациям и принципам ее применения [65].

Положительная динамика в общей клинической картине может быть обусловлена комплексным терапевтическим подходом к эрадикации *Helicobacter pylori* и воздействию на бактериальную флору век. Однако, ввиду разногласий в научных публикациях, вопрос о наличии причинно-следственной связи между блефаритом и инфекцией *Helicobacter pylori* остается открытым.

***Helicobacter Pylory* в слезной жидкости**

«Первое исследование с отчетом о присутствии *Helicobacter Pylory* в слезных и носовых выделениях человека было опубликовано в 2016 году турецкими учеными Aysegul B. и соавт. (2016)» [40]. В исследование было включено 80 пациентов с жалобами на диспепсию, перенесших эндоскопию и биопсию антрального отдела желудка. У каждого пациента было взято пять образцов: 2 образца слезной секреции, 2 образца мазка слизистой оболочки носа и 1 биопсия антрального отдела желудка, которые были исследованы методами полимеразной цепной реакции (ПЦР), состоящими из гена, кодирующего фермент уреазы GLMM (UREC) и специфичного для *Helicobacter Pylory* 16S рРНК, кодирующего гена. Также был отмечен комплекс симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, наряду с основными офтальмологическими жалобами пациентов. Анализ биопсий желудка выявил положительные результаты по гену 16S рРНК *Helicobacter pylori* в 55% случаев. В то же время, этот ген был обнаружен в 11,2% образцов слизистой носа и в 20% образцов слезы. Пациенты были классифицированы на основе биопсии антрального отдела желудка: группа I (36 человек) с отрицательным результатом и группа II (44 человека) с положительным. Во второй группе, где *Helicobacter pylori* был обнаружен в желудке, его присутствие в слезе составило 36,3%, а в слизистой носа – 18%. Статистический анализ показал существенные различия в распространенности *Helicobacter Pylory* в слизистой носа и слезе между этими группами ($p = 0,0001$ и $p = 0,003$). У 13,6% пациентов из группы II *Helicobacter Pylory* был обнаружен одновременно в обоих этих участках. Была выявлена умеренная положительная корреляция ($r = 0,40$; $p = 0,0003$) между наличием *Helicobacter Pylory* в слизистой носа и слезе. Данное

исследование впервые демонстрирует наличие *Helicobacter Pylory* в слезной жидкости с помощью ПЦР, что открывает новые перспективы для понимания его патогенеза.

1.8. Биомаркеры слезной жидкости для диагностики инфекции *H.pylori*

Для выбора диагностической значимости лабораторных биомаркеров был проведен поиск литературы за последние 10 лет по ключевым словам «Eyes, *Helicobacter Pylory*, Blepharitis, Biomarkers» с использованием баз данных PubMed, Elsevier, Российской научной электронной библиотеки eLIBRARY и поисковой системы Google Scholar. Было выявлено более 2000 ссылок, после их проверки проанализировано 358 статей. Согласно литературным данным идентификация потенциальных циркулирующих биомаркеров слезной жидкости, проводится в основном методом ИФА. Чувствительность и специфичность отдельных биомаркеров характеризуется высокой вариабельностью. Среди наиболее перспективных выделяют IgCagA к *Helicobacter Pylory*, ИЛ-1, ИЛ-8, MCP-1, MIP-1 [40,83,125] (Таблица 2).

Слезная жидкость обладает неоспоримым преимуществом в виде возможности многократного получения образцов, что делает ее перспективным инструментом для мониторинга патологических состояний. Несмотря на это, на текущий момент ни один маркер блефарита не интегрирован в повседневную клиническую практику. Вероятно, в будущем стандартом диагностики и мониторинга блефаритов станут панели, включающие несколько типов биомаркеров. Такие комплексные подходы, как ожидается, будут актуальны для более широкой когорты пациентов, обеспечат суммарное повышение чувствительности и специфичности диагностических тестов, а также позволят установить корреляцию между клинической тяжестью заболевания и средними значениями определяемых показателей. Для целей ранней диагностики были отобраны биомаркеры, средние уровни которых демонстрируют достоверные (в сравнении с контрольной группой) изменения. Частота встречаемости антител к *Helicobacter pylori* и повышенные уровни интерлейкинов

(превышающие референсные значения) свидетельствовали о наличии ассоциации с развитием блефарита.

Таблица 2 – Лабораторные биомаркеры слезной жидкости для диагностики *Helicobacter Pylori*

Биомаркеры	Применение	Ссылки
CagA к <i>Helicobacter pylori</i>	Диагностика, ответ на лечение	[79; 126]
ИЛ-1	Диагностика	[16; 18]
ИЛ-8	Диагностика, прогноз	[17; 18; 125]
МСР-1	Дифференциальная диагностика	[18]
МIP-1	Диагностика	[17]

В научной литературе представлено множество публикаций, в которых были идентифицированы потенциальные циркулирующие биомаркеры, ассоциированные с блефаритом и инфекцией *Helicobacter pylori* (Таблица 2). Современные методы исследования обладают повышенной чувствительностью, что позволяет проводить анализ слезной жидкости на наличие цитокинов, иммуноглобулинов и отдельных молекулярных компонентов (ДНК, РНК, белки). Прямое количественное определение интерлейкинов, которое может быть сопряжено с данными общего анализа крови, представляет собой привлекательную стратегию для выявления биомаркеров. Тем не менее, существующие ограничения связаны с недостаточной степенью изученности этих маркеров в контексте блефарита. Следовательно, для проведения настоящего исследования в слезной жидкости были отобраны следующие биомаркеры: IgCAG к HP, интерлейкин-8 (ИЛ-8) и моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (МСР-1).

Ig G

Связь между иммуноглобулином G (IgG) и инфекцией *Helicobacter pylori* является хорошо исследованным аспектом иммунного ответа организма на эту

бактерию. Антитела IgG играют важную роль в защите иммунной системы от инфекций. Иммуноглобулин G (IgG) представляет собой основной класс иммуноглобулинов, составляющий приблизительно три четверти всех иммуноглобулинов в сыворотке крови. Инфекция, связанная с *Helicobacter pylori*, провоцирует выработку антител IgG, специфичных к антигенам данного возбудителя [136]. Часто антитела начинают вырабатываться через несколько недель после заражения и могут сохраняться в крови на протяжении длительного времени [124].

Повышенный уровень IgG к *Helicobacter Pylory* был достоверно связан с увеличением уровня IL-6 в сыворотке крови у людей, инфицированных этой бактерией. В одном из исследований была обнаружена значительная положительная корреляция между уровнями IL-6 и *анти-Helicobacter Pylory* IgG у взрослых японцев, страдающих инфекцией [127]. Это может указывать на то, что иммунный ответ на *Helicobacter Pylory* способствует возникновению системного воспаления. В другом исследовании серопозитивность на *Helicobacter Pylory*-IgG выявлена у 80,9% пациентов, в то время как 19,1% были серонегативными. Связь между результатами эндоскопии и гистологии оказалась значимой ($p < 0,001$). Уровень специфических IgG-антител к *Helicobacter pylori* значительно увеличен в водянистой влаге и сыворотке крови у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, что подтверждает роль инфекции *Helicobacter pylori* в развитие воспалительного процесса [92].

***Helicobacter pylori*-CagA-антитела**

Хеликобактерии I типа, известные благодаря наличию гена CagA, играют ключевую роль в патогенезе заболеваний, связанных с *Helicobacter pylori*. Экспрессия цитотоксин-ассоциированного белка (CagA) и вакуолизирующего цитотоксина (VacA), кодируемого геном VacA, обеспечивает штаммам I типа уникальную способность к патогенному воздействию и усугублению воспалительных процессов. Эти штаммы обладают высокой вирулентностью и выраженной адгезией, что способствует глубокой инфильтрации нейтрофилами в слизистой оболочке желудка [42,145,146]. В результате, повреждение тканей

оказывается значительно более выраженным по сравнению с другими штаммами *Helicobacter pylori* [162]. По всем этим критериям, штаммы I типа превосходят остальные на целых четыре раза, что делает их особенно опасными для здоровья человека [126]. У хеликобактерий II типа отсутствует ген *CagA*, что исключает синтез *CagA*-протеинов, а также *VacA*-протеинов. Несмотря на наличие гена *vacA* во всех штаммах *Helicobacter pylori*, *VacA* продуцируется лишь у 50–70% из них [148]. Это подчеркивает сложность взаимодействия данной бактерии с иммунной системой хозяина. Свыше 40 генов вирулентности *Hp* организованы в специфический сегмент хромосомы, который называется «островком патогенности» («pathogenicity island»). Основная функция этого генетического комплекса заключается в инвазии клеток макроорганизма [79]. Устойчивость и вирулентность отдельных штаммов *Hp*, как правило, связаны с наличием этого островка. Его маркером служит ген *cagA*, ответственный за образование *CagA*-протеина. Этот белок нарушает целостность эпителия слизистой оболочки желудка, способствует секреции провоспалительных цитокинов и провоцирует развитие воспалительной реакции, что в свою очередь может приводить к различным заболеваниям, включая гастрит и пептическую язву, демонстрируя важность понимания механизмов вирулентности хеликобактерий для назначения адекватного лечения. [79, 126,139,140,148].

Ген *CagA* играет ключевую роль в патогенезе заболеваний, ассоциируемых с *Helicobacter pylori*, таких как язвенная болезнь и различные виды рака. Исследования подтверждают, что штаммы II типа, не имеющие «островков патогенности», демонстрируют высокую чувствительность к фагоцитозу и более быстро разрушаются макрофагами, в отличие от штаммов I типа, которые сохраняют свою патогенность. Продукты генов островка патогенности, такие как *CagA*, проникают в эпителиоциты слизистой оболочки желудка и вызывают их фосфорилирование, что инициирует значительные морфологические изменения. Эти изменения в клеточном скелете приводят к активации различных сигнальных путей, включая каскад митоген-

активируемых протеинкиназ и активацию ядерного фактора NF- κ B, что в свою очередь модулирует экспрессию других генов. Важным итогом этой модуляции является повышение транскрипции гена интерлейкина 8 (ИЛ-8), способствующего воспалению и прогрессированию воспалительных процессов в желудке.

Таким образом, взаимодействие CagA и генов «островка патогенности» делает *Helicobacter pylori* особенно опасным для здоровья человека. В исследовании Jonathan B. Muyskens и Karen Guillemin [126] экспрессия фактора вирулентности *Helicobacter pylori* CagA в модели эпителия глаза *Drosophila melanogaster* вызывает морфологические нарушения, включая эктопические борозды. Было обнаружено, что CagA изменяет распределение и увеличивает уровни активированной регуляторной легкой цепи миозина, ключевого регулятора целостности эпителия. Снижение активности цепи подавляет сбои, вызванные CagA. CagA вызвала характерное нарушение эпителия глаза, которое соответствовало повышенным уровням фосфорилирования легкой цепи миозина и было подавлено совместной экспрессией инактивирующей мутации данной цепи. С поступлением CagA в эпителиальные клетки происходит мобилизация и реорганизация актина, активация легкой цепи миозина и продукция цитокинов, в частности, ИЛ-8.

МСР-1

Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (МСР-1) – низкомолекулярный цитокин, секретируемый многими клетками организма. Предполагается, что МСР-1 является регулятором миграции и инфильтрации в ткани таких клеточных популяций, как моноциты, Т-лимфоциты памяти и натуральные киллерные клетки. Его действие заключается в привлечении этих клеток к участкам воспаления и в участии в дифференцировке наивных Т-хелперов. Существуют данные, свидетельствующие о двойственной роли МСР-1 в онкогенезе и противоопухолевом иммунитете, проявляющейся на разных стадиях прогрессирования опухоли [23, 99].

Повышенные уровни данного маркера обнаруживаются у пациентов с инфицированностью *Helicobacter pylori* при предраковых состояниях и раке желудка. Увеличение концентрации MCP-1 в сыворотке крови у обследованных пациентов с активным гастритом, превышающее значения у контрольной группы здоровых лиц, подтверждает его про-воспалительную функцию как цитокина [20].

Наблюдалась корреляция между уровнем MCP-1 в сыворотке крови испытуемых и титрами серологических антител (САТ) к CagA-антигену *Helicobacter pylori*. Данная ассоциация объясняется индукцией продукции данного цитокина клетками-мишенями под влиянием липополисахарида, входящего в состав клеточной стенки бактерии [2, 22, 30,123,148]. Инфекция *Helicobacter pylori* также увеличивала экспрессию miR-25 в эпителиальных клетках желудка и ассоциировалась с повышением уровня miR-25, транслируемого экзосомами, в периферической крови человека. В свою очередь, ось miR-25/KLF2 регулирует сигнальный путь NF-κB, что приводит к повышению экспрессии интерлейкина 6 (IL-6), который имеет свойство индуцировать синтез MCP-1 [22, 30,113]. *Helicobacter pylori* вызывал в клетках AGS повышение уровня ROS, активности NADPH-оксидазы, экспрессии MCP-1 и активацию MAPK, включая киназы, регулирующие внеклеточный сигнал, p38 и jun N-terminal kinases, что ингибировалось DPI [55]. Установлено [148,163], что *Helicobacter pylori* стимулирует секрецию MCP-1 эпителиальными клетками желудка.

В исследовании Л. В.Матвеевой На основании полученных данных заключено, что корреляция между значениями показателя и титрами суммарных антител к цитотоксин-ассоциированному протеину *Helicobacter pylori* обладает прогностической значимостью, поскольку отражает интенсивность индукционного сигнала, приводящего к продукции цитокинов [23].

Интерлейкин-8 (IL-8)

Интерлейкин-8 (IL-8) – это один из главных хемокинов, стимулирующих воспалительные реакции в организме [41]. Он синтезируется макрофагами, а

также эпителиальными и эндотелиальными клетками. Этот цитокин, впервые описанный в конце 1980-х годов, является объектом пристального научного внимания благодаря своей ключевой роли в регуляции иммунитета и воспаления.

Основная функция IL-8 заключается в привлечении нейтрофилов – важнейших участников борьбы с инфекциями. Помимо этого, он способствует активации и перемещению других иммунных клеток, таких как моноциты и эозинофилы [125,164]. IL-8 также участвует в контроле воспалительного процесса, регулируя проницаемость сосудов и направляя иммунные клетки к очагу поражения.

Однако, помимо своей защитной роли, IL-8 может быть связан с развитием патологических состояний. Повышенные уровни IL-8 отмечаются при таких хронических воспалительных заболеваниях, как ревматоидный артрит, болезнь Крона и псориаз. В контексте офтальмологии, IL-8 обнаруживается в слезной жидкости при различных воспалительных заболеваниях глаз. Например, в исследовании Стеблюк А.Н. и соавторов, у пациентов с хроническим блефаритом средняя концентрация IL-8 в слезах составила $157,8 \pm 11,32$ пкг/мл [13, 96]. Исследование Huang J.F. и коллег (2012) при синдроме сухого глаза показало, что из 33 изученных биомаркеров слезной жидкости, IL-8, наряду с антагонистом рецепторов интерлейкина-1 (IL-1), продемонстрировал сильную корреляцию с клиническими показателями (абсолютный коэффициент частичной корреляции более 0,40).

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика клинического материала

В настоящем исследовании использованы данные, полученные в результате обследования, лечения и последующего динамического наблюдения 192 пациентов (200 глаз), со средним возрастом $64,4 \pm 5,5$ лет (95%-й доверительный интервал [ДИ] 71,2–74,1) и диагнозом двусторонний хронический блефарит. Все пациенты были проконсультированы в отделении стационара кратковременного пребывания (СКП) ГБУЗ и гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ ГКБ им. В. М. Буянова в период с октября 2021 года по август 2023 года включительно. Все истории болезни хранятся в архиве данного учреждения.

«Все пациенты были в плановом порядке на консультации в отделении стационара кратковременного пребывания и гастроэнтерологическом отделении с результатами общеклинических и лабораторных исследований.

У всех пациентов было получено информированное согласие на проведение забора биологического материала, а также дальнейшее его использование научных целях.

Основные клинические исследования состояли из двух частей. В первой части исследования был осуществлен отбор пациентов с диагнозом блефарит и НР-, всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование и дополнительные функциональные пробы. Вторая часть клинических исследований была посвящена забору слезной жидкости и изучению потенциальных биомаркеров у пациентов с положительным 13-С уреазным тестом на *Helicobacter pylori*. Всего в исследовании было выделено 2 группы пациентов в зависимости от наличия инфекции НР» (Душина Г. Н., 2017).

Первая группа пациентов с хроническим блефаритом, с положительным 13-С уреазным тестом на *Helicobacter pylori* и имеющие хроническое состояние гастродуоденальной зоны. Вторая группа пациентов с хроническим

блефаритом, отрицательным 13-С уреазным тестом на *Helicobacter pylori* и не имеющие сопутствующей патологии гастродуоденальной области (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение пациентов по группам

Показатель	Группа 1	Группа 2	Все пациенты
Количество глаз	192	192	384
Количество пациентов	96	96	192
Средний возраст, лет	54,1±16,6 (95%-й ДИ 50,8-57,4)	54,3±16,9 (95%-й ДИ: 50,9–57,7)	64±7,1 (95%-й ДИ: 71,2–74,1)
Мужчины, n (%)	40	35	75
Женщины, n (%)	56	61	117
13С- уреазный тест	Положительный	Отрицательный	–

Первую группу составили 96 человек (192 глаза), из них 40 мужчин и 56 женщин со средним возрастом 54,1±16,6 (95%-й ДИ 50,8–57,4) (57–68 лет). Вторую группу составили 96 пациентов (192 глаза), из них 35 мужчины и 61 женщина со средним возрастом 54,3±16,9 (95%-й ДИ 50,9–57,7) (55–83 года).

Критерием исключения из данного исследования были пациенты, имеющие в анамнезе диабетическую и посттромботическую ретинопатию, переднюю «ишемическую нейропатию и ее последствия, онкологическую патологию, страбизм, оперированные отслойки сетчатки различного генеза, травмы глаза в анамнезе, заболевания зрительного нерва и сопутствующие соматические заболевания, такие как сахарный диабет, подагра, онкология, вирусные гепатиты В и С, сифилис, рентгенография грудной клетки без очаговой патологии. Часть пациентов имела сопутствующие глазные заболевания, такие как миопия, гиперметропия, катаракта, птеригий, гордеолум, халазион, синдром сухого глаза» (Душина Г. Н., 2017).

Для проведения данного клинического исследования было получено заключение Этического комитета при ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», выписка из протокола №5/4 от 13 мая 2025г.: «Одобрить исследовательскую работу на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук по теме «Взаимосвязь блефаритов и хеликобактер-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний».

2.2. Методы обследования пациентов

«Для решения поставленных задач исследования всем пациентам проводили стандартный офтальмологический осмотр, включающий дополнительные методы обследования. Осмотр и обследования проводились одним врачом.

В стандартное офтальмологическое обследование входили визометрия с использованием таблиц Сивцева – Головина и электронного проектора знаков «HUVITZ» (Южная Корея), осуществляемая по общепринятой методике: монокулярно при стандартном освещении с максимальной коррекцией аномалий рефракции» (Душина Г. Н., 2017).

«Автокераторефрактометрию выполняли на авторефкератометре «HUVITZ HRK 7000» (Южная Корея).

Биомикроскопию проводили по стандартной методике с использованием щелевой лампы «AIA 11» (Appasamy associates, Индия)» (Душина Г. Н., 2017)

Дополнительные методы обследования включали: анализ состояния краев век (отслеживание состояния мейбомиевых желез, их протоков и ресниц), проверка секрета мейбомиевых желез «(компрессионная проба), тест Ширмера I (оценка слезопродукции), проба Норна (изучение стабильности слезной пленки), а также оценку состояния поверхности глаза с помощью витальных красителей (флюоресцеин, лиссамин зеленый)», биометрия слезного мениска, микробиологическое исследование содержимого конъюнктивальной полости, исследование век на наличие клеща Demodex.

Использовалась «4-балльная шкала (0 – отсутствие, 1 – легкие, 2 – умеренные, 3 – выраженные проявления) для оценки объективных биомикроскопических признаков хронического воспаления век: гиперемии, отека и утолщения ресничных краев. Итоговая оценка состояния век

формировалась путем суммирования и последующего усреднения полученных баллов» [32].

«Оценка состояния корней ресниц проводилась путем проверки наличия или отсутствия муфт и кератинизации. При биомикроскопическом исследовании у пациентов анализировали состояние краев век, наличие деформаций, состояние слезных точек» (Шокирова М. М., 2017), протоков мейбомиевых желез и характеристики их секрета, а также наличие старых или новых халязионов.

Функцию выделения протоков мейбомиевых желез исследовали по методике Norm M. S. и соавт. (1987) [32]: в норме отверстия выводных протоков хорошо «видны на крае века. При стенозе протоки не имеют четких контуров, а при надавливании выделяется небольшая капля секрета. При облитерации протоков секрет полностью отсутствует» [32].

«Степень закупорки протоков мейбомиевых желез определялась по состоянию их устьев в межреберном пространстве век. Выделяли три группы: первая степень — до 10 закупоренных устьев (1/3), вторая степень — до 20 (2/3), и третья степень — более 20, что обозначает закрытие всех устьев протоков, поскольку на каждом веке может быть до 30 отверстий» [23].

Методики проведения функциональных проб

Для оценки слезопродукции проводилась проба Ширмера I [1]. Использовались стерильные тестовые полоски Tear Strips (Индия), состоящие из короткого участка для введения в конъюнктивальный мешок и длинного (35 мм) участка для оценки результатов. Полоска вводилась в конъюнктивальный мешок нижнего века, после чего пациент закрывал глаза на 5 минут. Время экспозиции контролировалось секундомером. По истечении 5 минут измерялась «длина увлажненной части полоски. Результаты интерпретировались следующим образом:

- 1) ≥ 15 мм соответствовало нормальной слезопродукции;
- 2) 10–15 мм – умеренной недостаточности;
- 3) 5–10 мм – выраженной недостаточности;

4) ≤ 5 мм – тяжелой недостаточности выработки слезной жидкости».

Для определения стабильности слезной пленки использовали метод, разработанный Norn M. S. и соавторами в 1987 году [27]. Вначале флюоресцеиновую тест-полоску FluoStrips (Индия) смачивали физиологическим раствором. Затем «полоску аккуратно вводили в нижний конъюнктивальный свод, выдерживая около 5 секунд. После этого пациента просили несколько раз моргнуть, широко открыть глаза и смотреть прямо, не моргая. С помощью щелевой лампы с кобальтово-синим фильтром и секундомера наблюдали за роговицей, освещенной фокальным светом. Фиксировали время, прошедшее с начала исследования до появления первых дефектов (пятен, трещин или дырок) на окрашенной флюоресцеином роговице. Это время, называемое временем разрыва слезной пленки (ВРСП), служило показателем стабильности слезной пленки. Нормальным считалось ВРСП 7 секунд и более. ВРСП от 5 до 7 секунд указывало на умеренное снижение стабильности, а ВРСП менее 5 секунд свидетельствовало о значительном нарушении стабильности слезной пленки. В ходе обследования глаз с помощью щелевой лампы, используя боковое освещение и кобальтовый фильтр» [27], была проведена оценка объема слезной жидкости (биометрия слезного мениска). Осмотр проводился в области нижнего века, вблизи края роговицы (в меридиане 6 часов). Для этого измеряли толщину слезного мениска (соотношение его высоты и ширины в миллиметрах). Чтобы избежать избыточного слезотечения, использовалась короткая щель лампы. Оценка результатов проводилась по следующей шкале:

- 1) 0-я степень (норма): толщина слезного мениска 3 мм и более;
- 2) 1-я степень (умеренное снижение): толщина слезного мениска 1,5–2,5 мм (примерно $\frac{2}{3}$ от нормы);
- 3) 2-я степень (значительное снижение): толщина слезного мениска 0,5–1 мм (примерно $\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{3}$ от нормы);
- 4) 3-я степень (отсутствие мениска): Толщина слезного мениска менее 0,5 мм.

Для количественной оценки повреждений глазной поверхности, в частности кератопатии, применялся метод окрашивания флюоресцеином в соответствии со шкалой Национального Глазного Института (США). Оценка «степени кератопатии основывалась на двух параметрах: площади и интенсивности окрашивания роговицы. Роговица была разделена на пять анатомических сегментов: верхний, нижний, латеральный, медиальный и центральный. В каждом из этих сегментов интенсивность окрашивания флюоресцеином оценивалась по трехбалльной шкале: отсутствие окрашивания (0 баллов), слабое окрашивание (1 балл), умеренное окрашивание (2 балла) и выраженное окрашивание (3 балла). Для оценки повреждений конъюнктивы использовалось окрашивание лиссамин зеленым. Бульбарная конъюнктура была разделена на шесть условных участков, и в каждом из них интенсивность окрашивания оценивалась по той же трехбалльной шкале, что и для роговицы. Максимально возможный суммарный балл для оценки роговицы составлял 15, а для конъюнктивы – 18. Показатели, превышающие 3 балла, считались индикатором патологического процесса» (Шокирова М. М., 2017).

Молекулярно-биологический метод – полимеразная цепная реакция, использовался для определения ДНК *Helicobacter pylori* в реальном времени, исследование проводили в лаборатории ООО «Скандинавский центр здоровья», г. Москва. Материалом служила слеза (1 мл), забор проводили из нижнего конъюнктивального свода с помощью капилляра и пробирки эппендорфа (Рисунок 2) 100 мкм. Перед исследованием однократно замороженный биоматериал подлежал размораживанию до комнатной температуры.



Рисунок 2 – Пробирки Эппендорф и наборы реагентов для иммуноферментного анализа

Биохимический метод использовался с целью определения в слезной жидкости биомаркеров. В слезной жидкости с помощью набора реагентов для ИФА D3752, A8762, A8782 (производитель АО «Вектор Бест») определяли: IgCagA к *Helicobacter pylori* (OptEIA human MCP-1 ELISA Kit (Becton-Dickinson, США), чувствительность – 8 ед/мл из расчета оптической плотности образцов слезной жидкости), MCP-1 (пг/мл) (OptEIA human MCP-1 ELISA Kit (Becton-Dickinson, США), чувствительность – 1 пг/мл); IL-8 (пг/мл) (OptEIA human MCP-1 ELISA Kit (Becton-Dickinson, США), чувствительность – 2,8 пг/мл) [21]. Исследование проводили в лаборатории «ЛабКвест», г. Москва. «Перед иммунологическим исследованием однократно замороженный биоматериал подлежал размораживанию до комнатной температуры» (Шокирова М. М., 2017).

2.3. Статистические методы

Обработка материала исследования и анализа результатов проводилась в программе Microsoft Excel 2010 и Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения SPSS версии 20.0 (IBM, Нью-Йорк, США) и STATISTICA версии 13.0 (TIBCO, Пало-Альто,

США). Графическое представление результатов (графики и диаграммы) было осуществлено в программе STATISTICA версии 13.0. Основой статистического анализа послужили методы описательной статистики [66, 67], включающие сбор и систематизацию фактического материала. Для количественной характеристики данных при нормальном распределении вычислялись средняя ошибка (m), среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (σ). Если распределение отклонялось от нормального, использовались медиана (Me) и межквартильный размах (IQR). Предварительно нормальность распределения проверялась с помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка.

Достоверность различий между группами определялась с помощью параметрических тестов (t -критерий Стьюдента) и непараметрических тестов (U -критерий Манна – Уитни). Для оценки силы связи между признаками использовался коэффициент корреляции Пирсона (χ^2) для параметрических данных и коэффициент ранговой корреляции Спирмена для непараметрических. Уровень статистической значимости был установлен на отметке $p < 0,05$.

Глава 3. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Результаты клинических исследований

Количество пациентов с хроническим блефаритом увеличивается с возрастом. В группе от 18–30 лет преобладал мужской пол, во всех остальных группах – женский пол (Рисунок 3). Как видно из Рисунка 3, наибольшее число пациентов, обратившихся на консультацию были в возрасте от 40 до 65 лет – 53% от всего количество больных. Проводя анализ Рисунка 4, можно отметить, что среди пациентов первой группы с хроническим блефаритом и положительным 13-С уреазным тестом на *Helicobacter pylori* и имеющие хроническое состояние гастродуоденальной зоны (n=96), чешуйчатый блефарит наблюдался у 63 (65,5%) пациентов, демодекозный 14 (14,6%), задний 10 (10,4%), смешанный блефарит у 8 (8,5%).

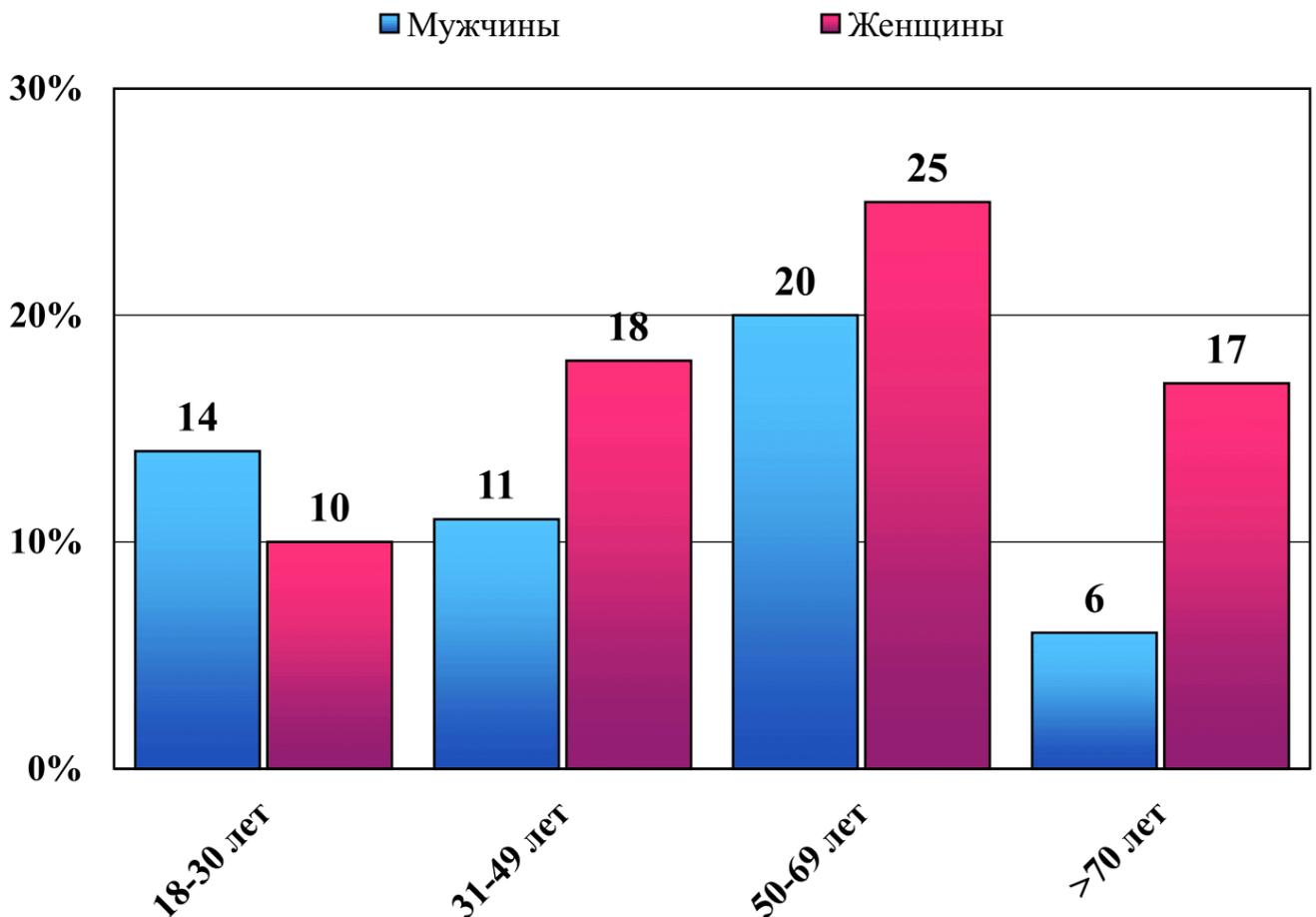


Рисунок 3 – Распределение пациентов с блефаритом по полу и возрасту

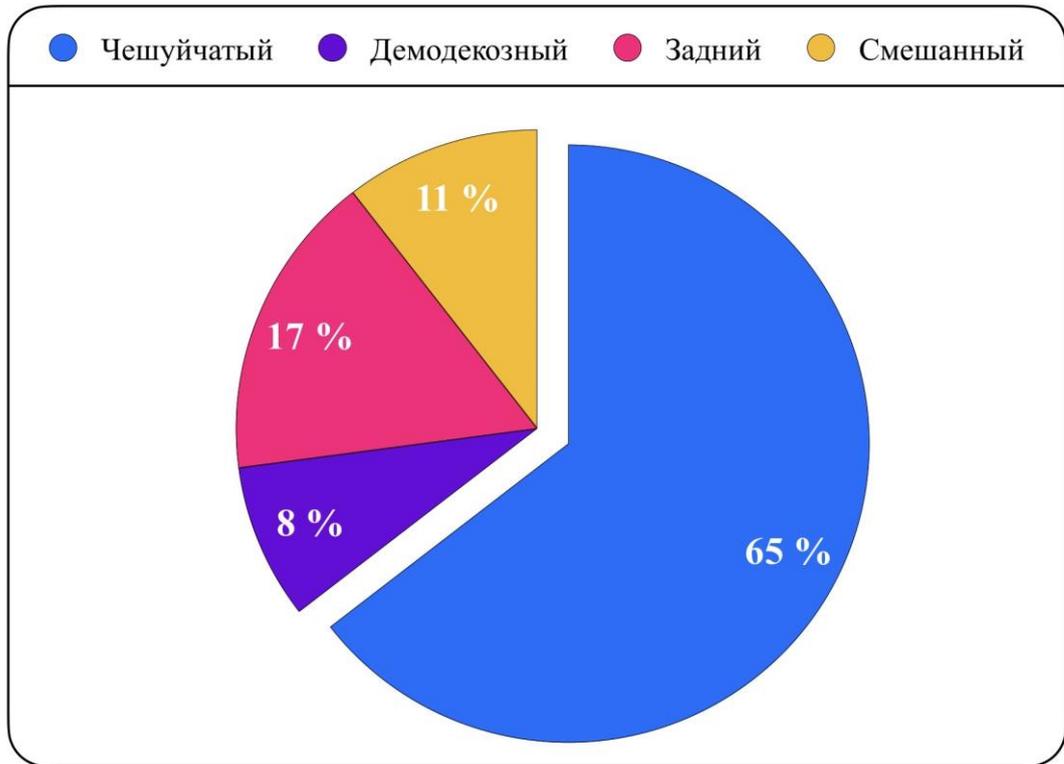


Рисунок 4 – Процентное распределение пациентов первой группы по клиническому диагнозу

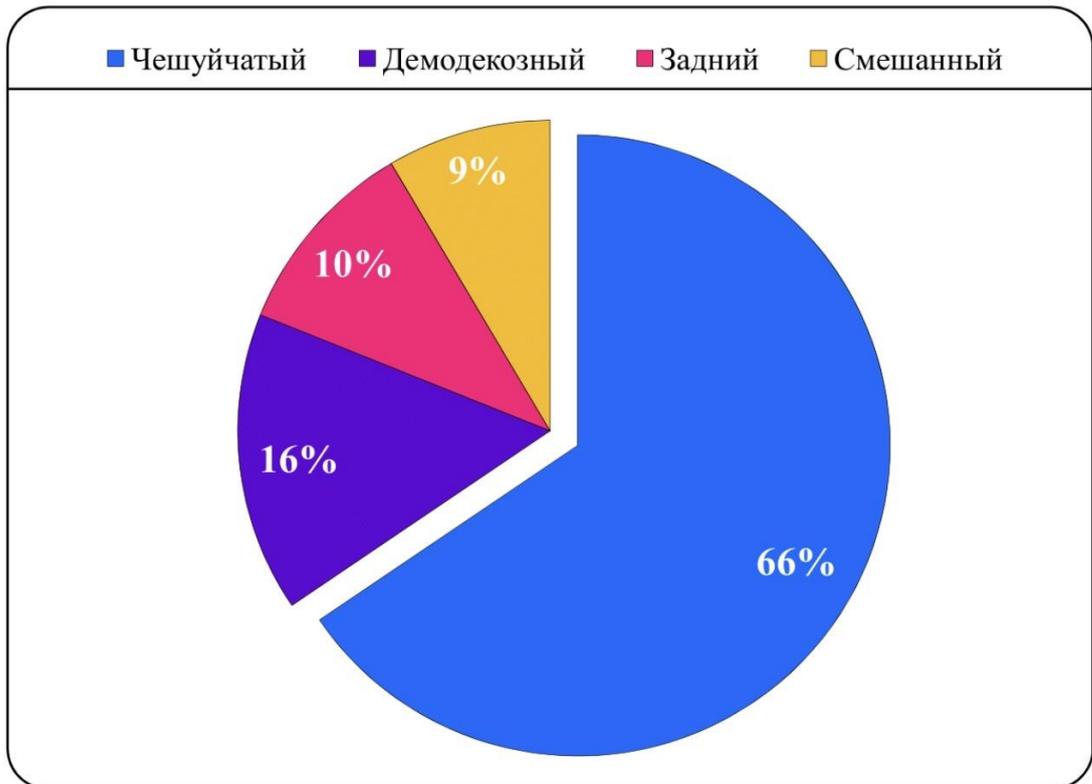


Рисунок 5 – Процентное распределение пациентов первой группы по клиническому диагнозу

Среди пациентов второй группы с хроническим блефаритом, отрицательным 13-С уреазным тестом на *Helicobacter pylori* и не имеющих сопутствующей патологии гастродуоденальной области (n=96), чешуйчатый блефарит наблюдался у 62 (64,5%) пациентов, задний 16 (16,6%), демодекозный 8 (8,4%), смешанный блефарит у 10 (10,5%) (Рисунки 4, 5).

В группе пациентов с хроническим блефаритом, распространенность чешуйчатого блефарита имела тенденцию к снижению с возрастом, тогда как распространенность заднего, демодекозного и смешанного блефаритов имела тенденцию к увеличению. (Таблицы 4, 5). Вероятно, этот эффект вызван «ослаблением иммунной системы, ослабленной, ухудшающейся структурой кожи, повышенным количеством отделяемого сальных желез у людей пожилого возраста» (Шокирова М. М., 2017)

Таблица 4 – Числовое и процентное распределение по возрасту и клиническому диагнозу в 1-й группе

Тип блефарита	Возраст (лет)		
	<30	30-50	>50
Чешуйчатый	25 (%)	20 (%)	17 (%)
Демодекозный	1	2	5 (%)
Задний (краевой)	2	6	8 (%)
Смешанный	0	0	10 (100%)

Таблица 5 – Числовое и процентное распределение по возрасту и клиническому диагнозу во 2-й группе

Тип блефарита	Возраст (лет)		
	<30	30-50	>50
Чешуйчатый	25 (%)	20 (%)	17 (%)
Демодекозный	1	2	5 (%)
Задний (краевой)	2	6	8 (%)
Смешанный	0	0	10 (100%)

Среди пациентов первой группы с хроническим блефаритом и положительным 13-С уреазным тестом на *Helicobacter pylori* и имеющие хроническое состояние гастродуоденальной зоны (n=96) гастрит наблюдался у 38 (39,5%) пациентов, язвенная болезнь ДПК 34 (35,4%), язвенная болезнь желудка 11 (11,45%), гастродуоденит 6 (6,25%), дуоденит 5 (5,2%), сочетанная патология, такие как гастрит и язвенная болезнь желудка, и гастрит и язвенная болезнь ДПК составили 2 случая (2,2%) (Рисунок 6).

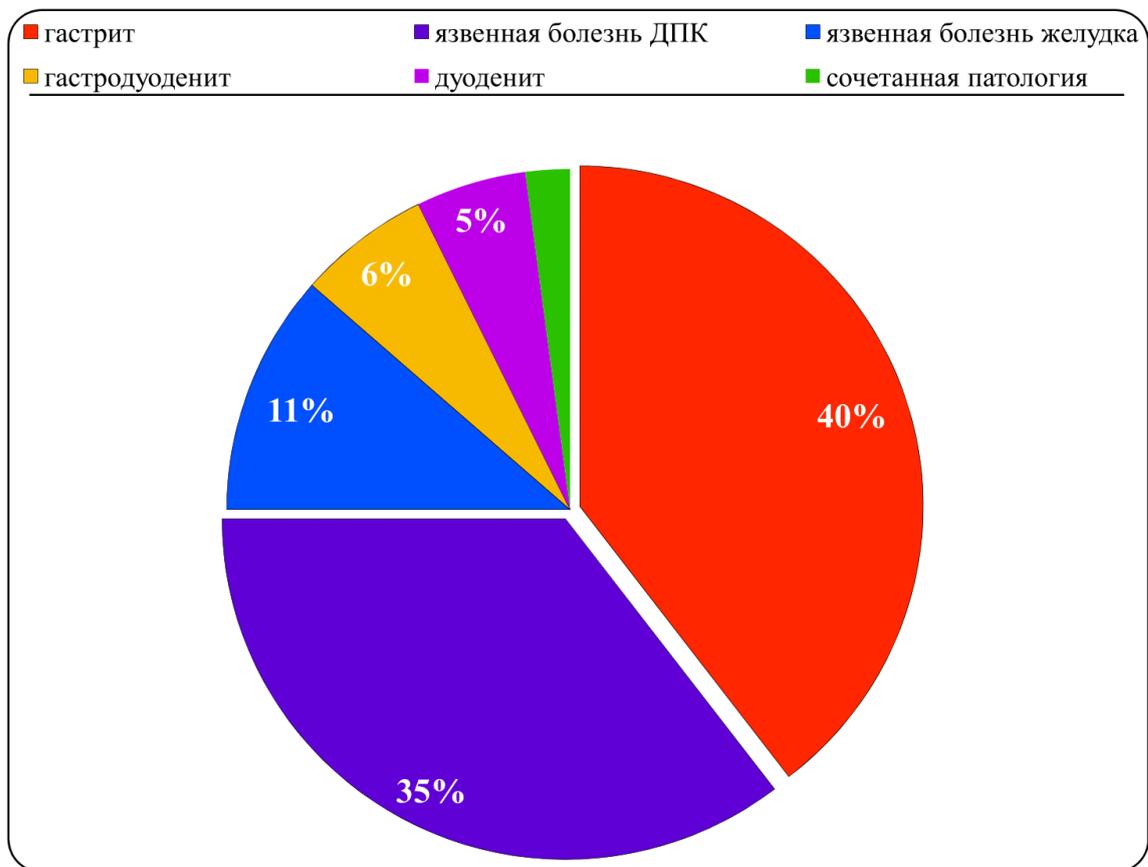


Рисунок 6 - Процентное распределение пациентов 1 группы по клиническому диагнозу гастродуоденальной зоны

Таким образом, в результате проведенных клинических исследований сопутствующей офтальмологической и общесоматической патологии пациентов с хроническим блефаритом было обнаружено следующее: у пациентов с хроническим блефаритом, преобладают сердечно-сосудистых заболевания. Высокий процент (47%) участников исследования страдал от гипертонической болезни и/или ишемической болезни сердца (ИБС). Этот факт

подтверждает выводы, представленные в научной литературе, указывающие на вероятную связь между развитием хронического блефарита и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Механизм этой связи кроется в анатомических особенностях век и мейбомиевых желез. Веки, и в особенности мейбомиевые железы, отличаются обильным артериальным кровоснабжением. Поэтому, любые сердечно-сосудистые нарушения, приводящие к снижению кровотока в веках, могут вызвать дисфункцию мейбомиевых желез, что, в свою очередь, становится одной из причин возникновения и развития хронического блефарита. Чаще всего это возникает в результате повышенного уровня холестерина в крови у пациентов. Дислипидемия, как известно, является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а значит, её своевременное выявление может способствовать предотвращению как хронического блефарита, так и ССЗ [129].

Наше исследование показывает на потенциальную связь между хроническим блефаритом и гастроэнтерологическими проблемами, такими как гастрит, дуоденит и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Значительный процент (27%) пациентов с хроническим блефаритом страдал от гастродуоденита (14%) или язвенной болезни (13%). Эта связь может быть опосредована присутствием бактерии *Helicobacter pylori* [15].

Точный механизм влияния гастроэнтерологических заболеваний на развитие блефарита требует дополнительного изучения, но, предположительно, это может быть связано с воздействием различных летучих соединений таких как аммиак, цианистый водород и другие. Эти вещества, образующиеся в процессе патологических процессов в желудочно-кишечном тракте, могут оказывать системное влияние на организм, включая ткани век. Также высокий процент составляют пациенты с хроническим блефаритом и сахарным диабетом (11%). Многочисленные клинические наблюдения подтверждают тесную связь между сахарным диабетом (СД) и высокой частотой развития хронического блефарита.

Это воспалительное заболевание век, характеризующееся длительным течением и стойкими симптомами, у пациентов с СД встречается значительно чаще, чем в общей популяции. Нарушения микроциркуляции, то есть кровообращения и лимфообращения в мельчайших сосудах век, играют центральную роль в развитии и прогрессировании хронического блефарита у пациентов с СД. Примечательно, что эти микроциркуляторные расстройства часто возникают ещё до появления видимых анатомических изменений в тканях век, выступая в качестве раннего признака заболевания. Более того, системные нарушения макро- и микроциркуляции, характерные для сахарного диабета, значительно усугубляют течение болезни и способствуют развитию различных осложнений. Постоянно повышенный уровень сахара в крови (гипергликемия) запускает каскад патологических процессов. Гипергликемия приводит к оксидативному стрессу – состоянию, при котором в организме накапливаются свободные радикалы, повреждающие клетки и ткани. В сочетании с хроническим, вялотекущим воспалением, это повреждает структуру микрососудов век, в первую очередь, их эндотелий – внутренний слой сосудистой стенки, ответственный за регуляцию кровотока [61].

В последние годы сообщают о связи хронического блефарита с остеопорозом и гипотиреозом [15,129], которые, по результатам нашего исследования, были диагностированы в 8 и 5% случаев соответственно (рис.7). По нашему мнению, наиболее интересна связь остеопороза и блефарита. Оба заболевания наиболее распространены среди лиц пожилого возраста и чаще среди женщин. Остеопороз является фактором риска для последующего хронического блефарита и синдрома «сухого глаза», патофизиологическая связь является сложной, включает в себя несколько механизмов, таких как дефицит половых гормонов, пуринергическая сигнализация и дефицит витамина D [15]. Исследования ряда авторов показали также влияние половых стероидов (тестостерона, 17 β -эстрадиола и прогестерона) на развитие синдрома «сухого глаза», в частности, экспрессию генов мейбомиевых желез и их дисфункцию. Например, мейбомиевы железы могут являться мишенью андрогенов (вызывая их дефицит), которые регулируют их функцию, например,

выработку липидов [15, 129]. Связь блефарита с воспалительными заболеваниями дыхательных путей остается также актуальной научной проблемой. Некоторые авторы, например, такие как L. Kerber и соавт. [129], отмечали ассоциацию хронического бронхита с системными заболеваниями, включая бронхиальную астму и топический дерматит. В нашем исследовании бронхиальная астма как сопутствующая патология у пациентов с хроническим блефаритом была зафиксирована лишь в 1% случаев.

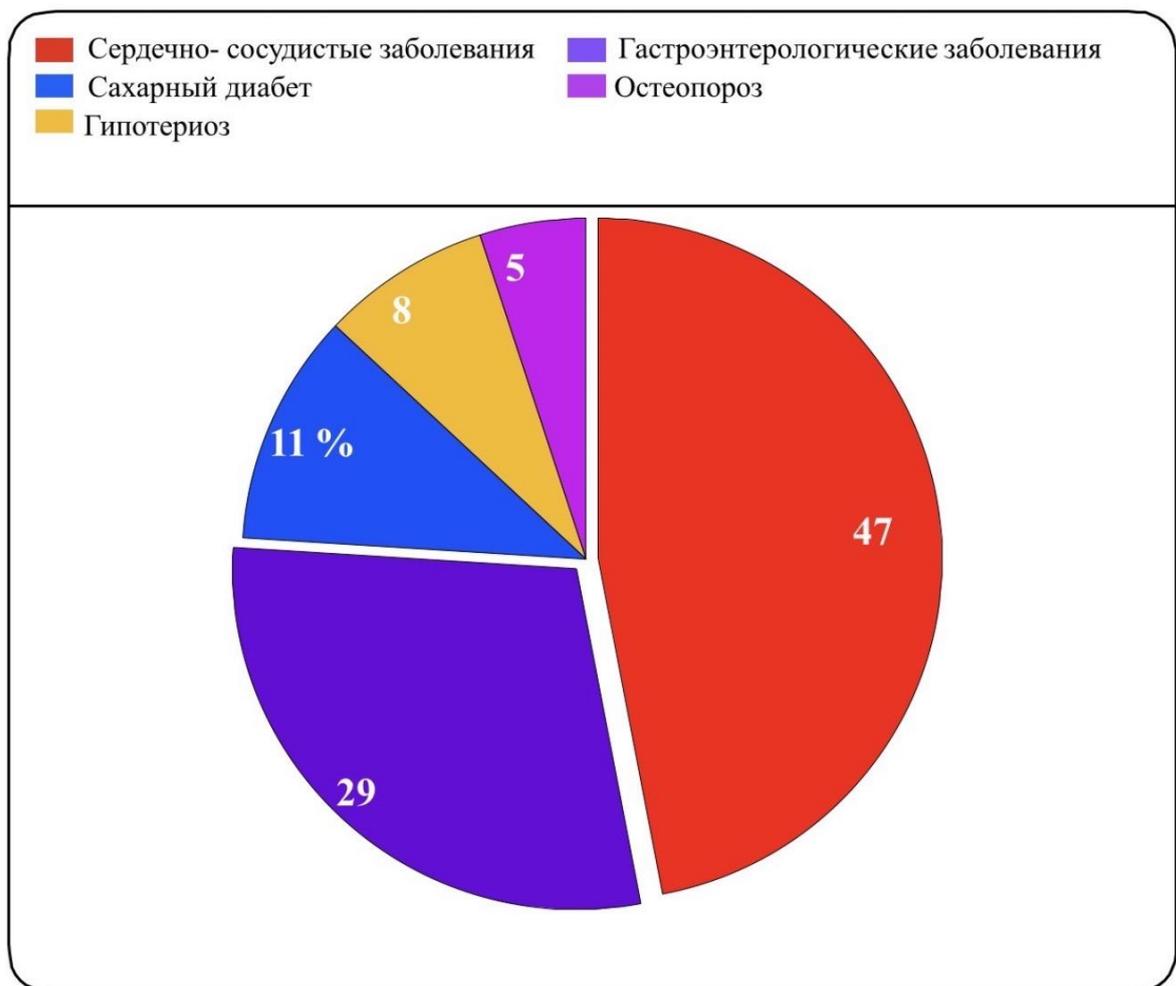


Рисунок 7 – Сопутствующая соматическая патология пациентов с хроническим блефаритом

В результате анализа сопутствующей офтальмологической патологии всех пациентов в исследовании были выявлены следующие данные: среди пациентов с хроническим блефаритом в результате нашего исследования аномалии рефракции встречаются в 52% такие как гиперметропия, миопия и астигматизм (рис.8).

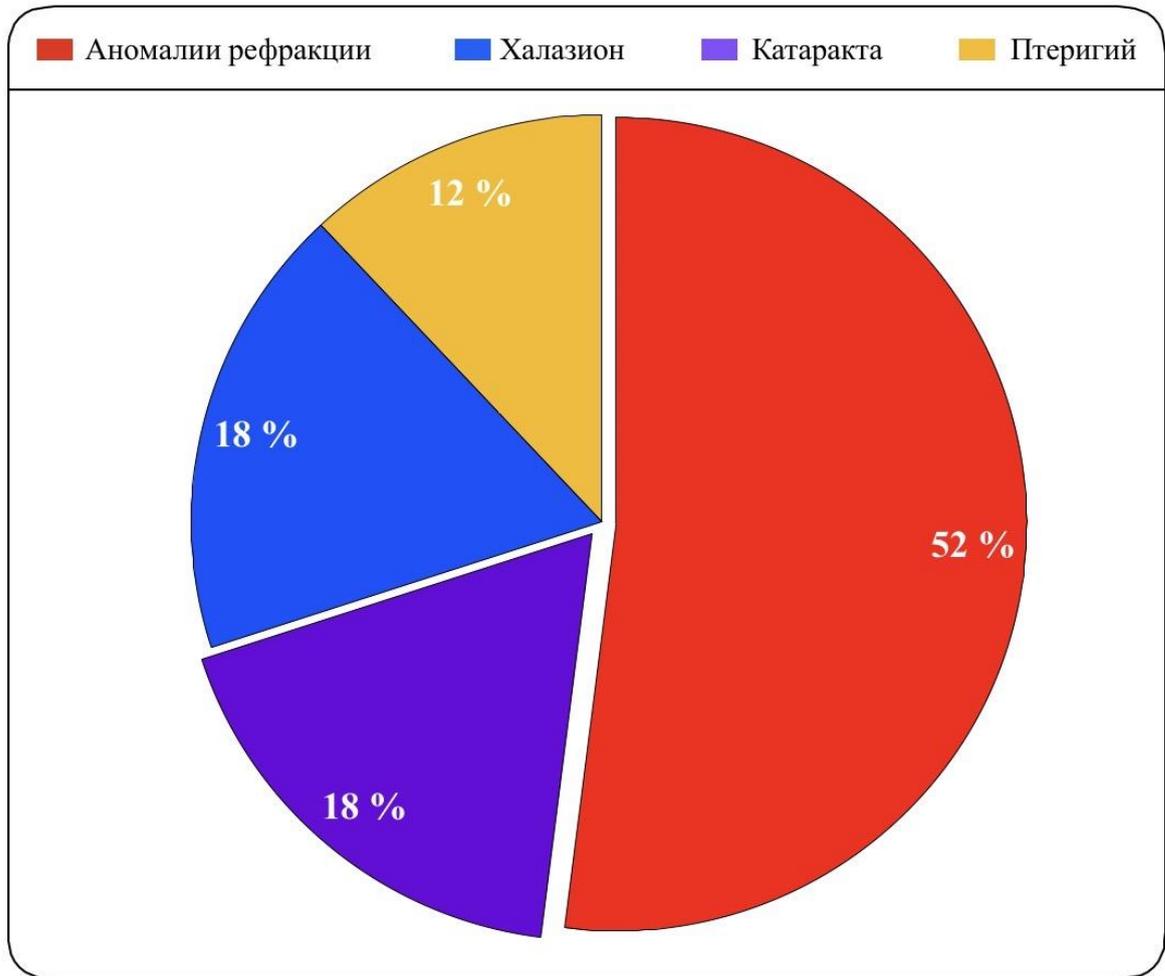


Рисунок 8 – Сопутствующая офтальмологическая патология пациентов с хроническим блефаритом

Некорригированные или неправильно скорригированные аномалии рефракции могут приводить к зрительному утомлению и сухости глаз, что в свою очередь может усугублять течение блефарита. Халазион занимает второе место по частоте встречаемости – 18%. Это обусловлено тем, что воспалительный процесс, характерный для блефарита, может приводить к нарушению нормального функционирования желез, расположенных на краю века. В результате образуется закупорка (капсула), которая может вызывать дискомфорт и эстетические проблемы. Катаракта – занимает третье место по встречаемости у таких пациентов. По данным нашего исследования, ее частота составляет 18%. Это заболевание связано с помутнением хрусталика, что приводит к ухудшению зрения.

Хроническое воспаление и возрастные изменения могут способствовать развитию катаракты, увеличивая риск ее возникновения у людей с хроническим блефаритом. Птеригий, или разрастание конъюнктивы на роговице, наблюдается в 12% случаев. Это заболевание может быть вызвано различными факторами, включая длительное воздействие ультрафиолетового излучения, а также хронические воспалительные процессы. Птеригий может вызывать не только косметический дефект, но и приводить к ухудшению зрения, если разрастание затрагивает центровую часть роговицы.

3.2. Результаты офтальмологических исследований

Жалобы у пациентов с хроническим блефаритом включали наиболее часто: покраснение, дискомфорт, чувство инородного тела и тяжесть век (Таблица 6).

Таблица 6 – Основные жалобы пациентов с хроническим блефаритом в обеих группах

Жалобы	Число больных	
	Абс.	%
Покраснения	173	90
Дискомфорт	155	87
Чувство инородного тела	130	68
Тяжесть век	97	50
Слезотечение	80	42
Боли	35	18
Жжение	27	14

Достаточно редкими были жалобы на боль (18%), жжение (14%) их отмечали у 35 и 27 пациентов, соответственно (Рисунки 9, 10).

При биомикроскопическом исследовании у пациентов 1 и 2 групп в большинстве случаев отмечались утолщение краев век (80,2% и 82,2%), гиперемия краев век (75% и 69,7%), закупорка протоков МЖ (15,7% и 17,7%), фолликулы (40,6% и 43,7%) и складки (43,7% и 45,8%). Основная симптомы групп исследования,

выявленные при биомикроскопическом обследовании у всех пациентов, представлены в Таблице 7.

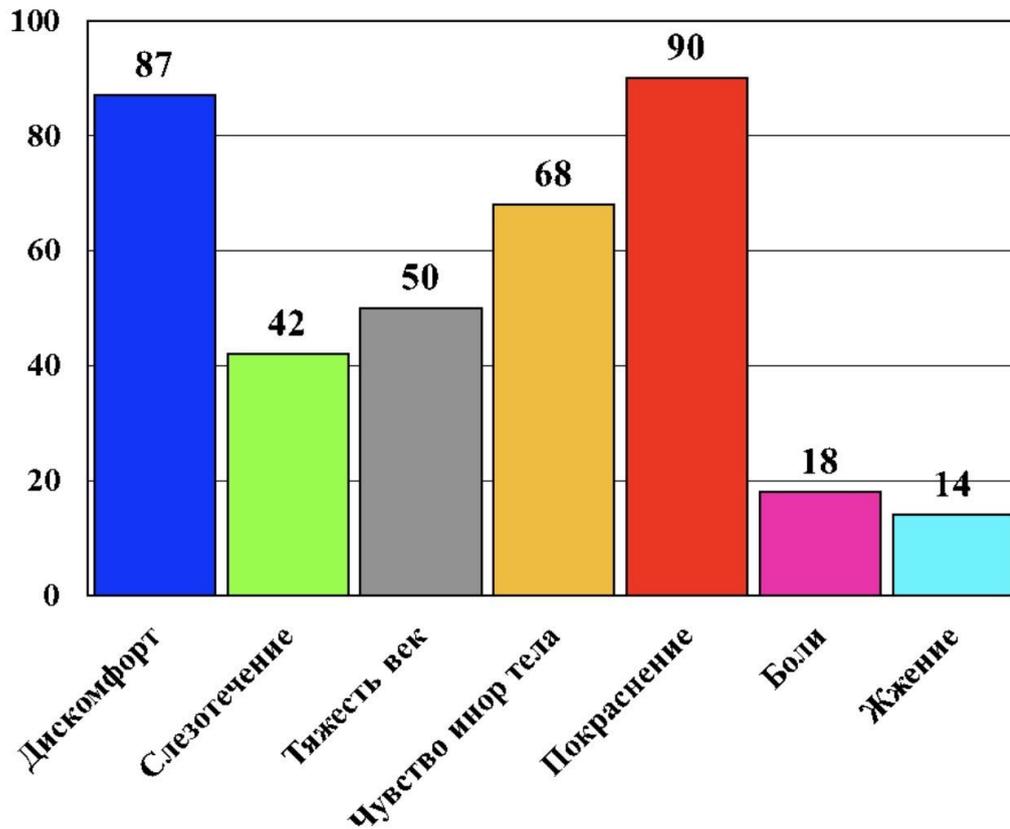


Рисунок 9 – Основные жалобы пациентов с хроническим блефаритом



Рисунок 10 – Пациент М., 65 лет, 1 группа диагноз: хронический чешуйчатый блефарит, (ассоциированный с НР) наблюдаются проявления хронического воспаления, кисты конъюнктивы, муфты на ресницах

Таблица 7 – Биомикроскопические признаки, выявленные у пациентов обеих групп

Признаки	Число пациентов (n)			
	1-я группа		2-я группа	
	Абс.	%	Абс.	%
Гиперемия краев век	72	75	67	69,7
Утолщение краев век	77	80,2	79	82,2
Закупорка мейбомиевых желез	15	15,7	17	17,7
Кистозные изменения	57	59,3	45	46,8
Фиксированный секрет	27	28,1	23	23,9
Гиперемия конъюнктивы	57	59,3	54	56,2
Отек конъюнктивы	44	45,8	38	39,5
Отделяемое из конъюнктивальной полости	18	18,75	22	22,9
Фолликулы конъюнктивы	39	40,6	42	43,7
Складки конъюнктивы	42	43,7	44	45,8
Старые капсулы	45	46,8	30	31,25

Результаты оценки состояния век по интегральному показателю объективных (биомикроскопических) признаков хронического воспаления представлены в Таблице 8. Как видно из данных, наибольшее количество наблюдается пациентов с умеренными проявлениями (46,8% и 50% соответственно). При этом выраженные проявления хронического воспаления (3 балла) наблюдали у 20,8% и 13,5% больных.

Таблица 8 – Результаты оценки состояния век по интегральному показателю объективных (биомикроскопических) признаков групп

Группы исследования	1 балл		2 балла		3 балла	
	n	%	n	%	n	%
1-я-группа	31	32,2	45	46,8	20	20,8
2-я-группа	35	36,4	48	50	13	13,5

При изучении кератинизации краев век, наличие муфт на ресницах у пациентов первой группы обнаружилось у 49 (51%), у 2-й группы наличие муфт было у 47 (48,9%) (Рисунок 11, Таблица 9).

Таблица 9 – Результаты оценки кератинизации и муфт на краях век

Группы исследования	Присутствуют муфты и кератинизация		Отсутствуют муфты и кератинизация	
	n	%	n	%
1-я-группа	49	51	47	48,9
2-я-группа	47	48,9	49	51



Рисунок 11 – Пациент Н., 63 года, 1 группа, диагноз: хронический демодекозный блефарит (ассоциированный с НР), наблюдаются проявления хронического воспаления, муфты на ресницах, кератинизация краёв век

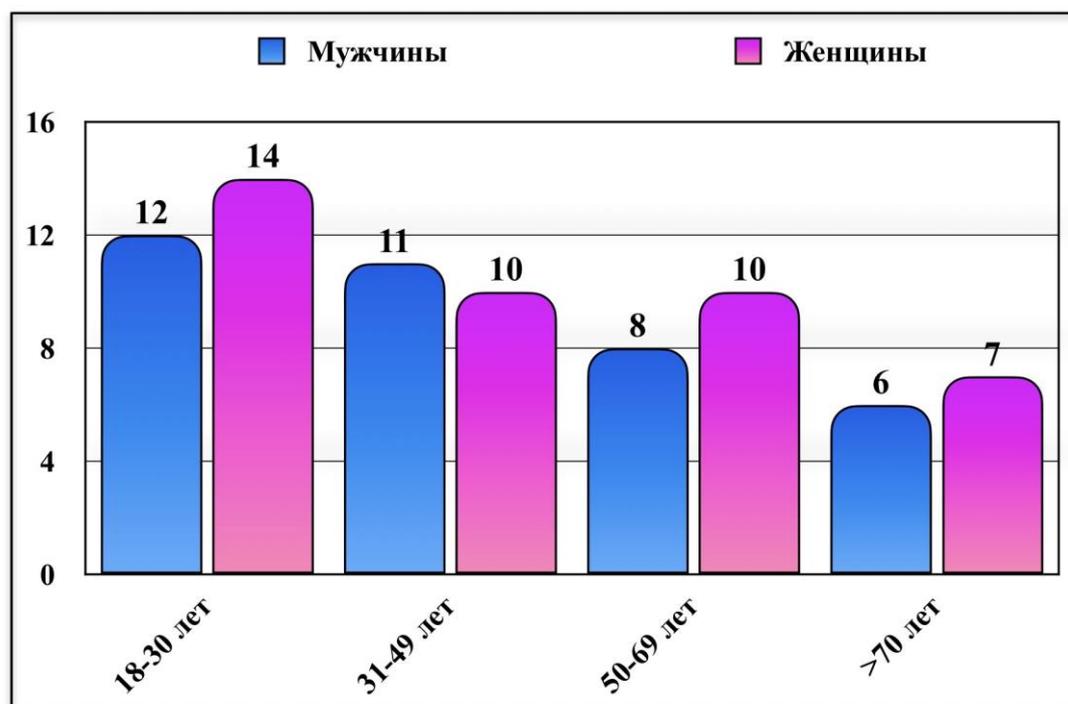
В соответствии с ранее описанной стандартной методикой, компрессионная проба показала, что средний балл у пациентов первой группы составил $2,5 \pm 1,0$, а у пациентов второй группы – $2,4 \pm 1,0$ (Таблица 11).

Таблица 10 – Распределение групп по градации плотности секрета МЖ

Группы пациентов	Градации плотности секрета МЖ в баллах									
	0 баллов		1 балл		2 балла		3 балла		4 балла	
	n	%	n	%	n	%	n	%		
1-я-группа (n = 96)	22	22,9	26	27	22	22,9	15	15,6	11	11,4
2-я-группа (n = 96)	35	36,4	23	23,9	18	18,7	12	12,5	8	8,3

Таблица 11 – Средние значения компрессионной пробы в обеих группах в баллах

Группы пациентов (n=192)	Средние значения компрессионной пробы в баллах
	Исходные данные
Первая группа	2,5±1,0
Вторая группа	2,5±1,0

**Рисунок 12** – Проба Ширмера 1 группы пациентов, результат в разных возрастных группах

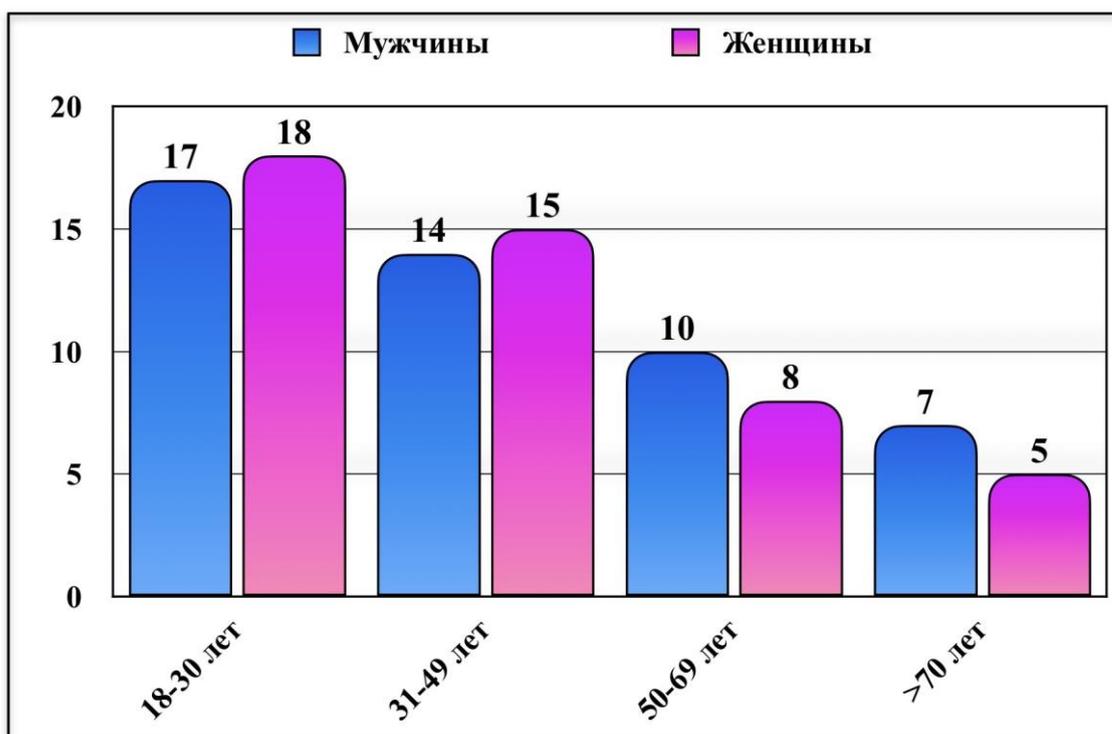


Рисунок 13 – Проба Ширмера 2 группы пациентов, результат в разных возрастных группах

При анализе пробы Ширмера в обеих группах исследования (Рисунки 12,13), была обнаружена недостаточность выработки слезной жидкости, достоверные различия были небольшими: так, средний показатель пациентов первой группы составляет $9,3 \pm 6,4$, а средний показатель пациентов второй группы составляет $11 \pm 6,1$.

При анализе пробы Норна в обеих группах исследования (Рисунки 14, 15) было обнаружено нарушение стабильности слезной пленки, достоверные были небольшими: так, средний показатель пациентов первой группы составляет $4 \pm 0,7$, а средний показатель пациентов второй группы составляет $5 \pm 0,5$.

Согласно данным функциональных проб, представленных в Таблице 12, нарушение времени разрыва слезной пленки было зафиксировано у всех пациентов всех групп исследования, со средними показателями $4 \pm 0,7$ и $5 \pm 0,5$. Что касается дегенеративных изменений конъюнктивы, определяемых с помощью диагностических красителей, то они были обнаружены у 46 и 38 пациентов (59 глаз) в двух группах, с соответствующими средними баллами $3,1 \pm 1,2$ и $3,3 \pm 1,1$.

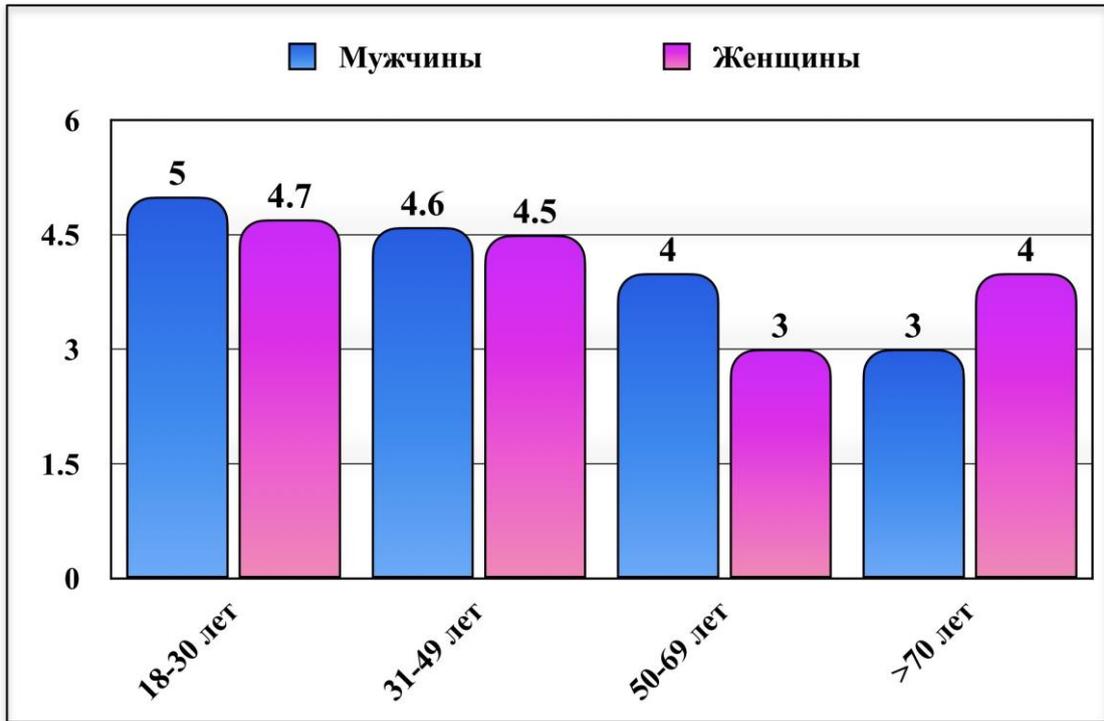


Рисунок 14 – Проба Норна 1-й группы пациентов, результат в разных возрастных группах

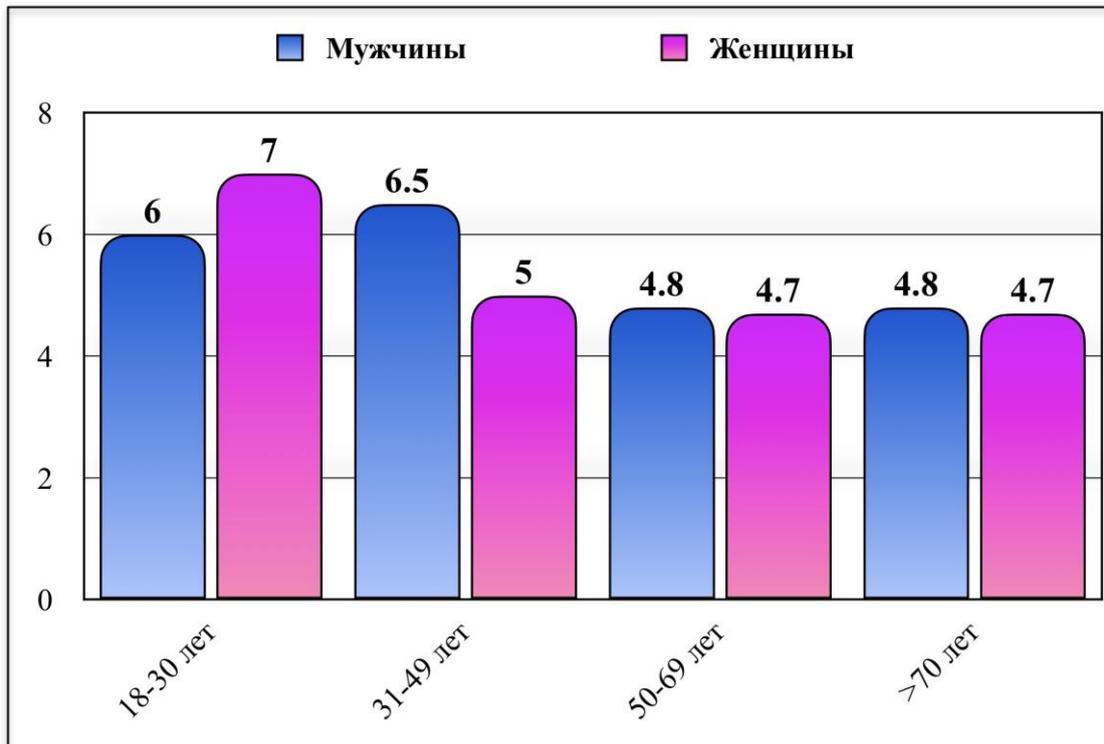


Рисунок 15 – Проба Норна 1 группы пациентов, результат в разных возрастных группах

Таблица 12 – Показатели функциональных проб у пациентов двух групп исследования

Функциональная проба	Пациенты клинического исследования			
	Пациенты 1-й группы		Пациенты 1-й группы	
	n	M ± SD / Me	n	M ± SD / Me
Тест Ширмера 1/ мм.	96	9,3±6,4	96	11±6,1
Проба Норна (сек.)	96	4±0,7	96	5±0,5
Биометрия слезного мениска	96	0,7±0,1	96	0,7±0,2
Компрессионная проба	96	2,5±1,0	96	2,4±1,0
Окраска флюоресцеином	35	2,4±1,0	24	3,1±1,2
Окраска лиссамин зеленым	46	3,1±1,2	38	3,3±1,1



Рисунок 16 – Окраска лиссамин зеленым пациента с хроническим блефаритом, наблюдается II степень высоты слезного мениска, неправильная форма слизисто-кожного перехода

Таким образом, при сравнении групп исследования клиничко-функциональные проявления существенно не отличаются, что подтверждает особенность течения хронического блефарита, вне зависимости от наличия инфекции *Helicobacter pylori*.

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОМАРКЕРОВ СЛЕЗЫ

Этот фрагмент работы посвящен статистической обработке полученных данных по исследованию биомаркеров, взятых из слезной жидкости пациентов с хроническим блефаритом. Был проведен сравнительный анализ показателей иммунологического исследования слезной жидкости пациентов с диагнозом хронический блефарит и *Helicobacter pylori*+ (группа 1, n = 96); пациентов с диагнозом хронический блефарит *Helicobacter pylori*- (группа 2, n = 96). «Исследование было проведено по цитокинам IL-8 и MCP-1, а также по CagA-антителам *Helicobacter pylori*. Концентрация показателя MIP-1 во всех группах оказалась ниже порогового уровня, поэтому его исключили из обсуждения рассматриваемых маркеров» (Шокирова М. М., 2017). Полимеразная цепная реакция проводилась у пациентов 1 (n = 50) и 2 группы (n = 30), все результаты теста в обеих группах оказались отрицательными.

Возможно это связано с тем, что нет особых правил хранения СЖ с *Helicobacter pylori* (t, праймеров, которые амплифицируют фрагменты ДНК *Helicobacter pylori* и др.), в сравнении с исследованием Айсегуль Батиоглу [5], где пациенты проходили также отбор по биопсии с антрального отдела желудка, мы же ограничились неинвазивной методикой 13с-уреазного теста, для и практического удобства врача-офтальмолога и быстрой постановки диагноза – блефарит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*. Многие исследования на сегодняшний день [12; 25] показывают, что даже при отсутствии в анализе СЖ самой бактерии, существуют биомаркеры данной инфекции, которые мы исследовали в СЖ и описали в данной главе.

4.1. Сравнительный анализ результатов иммунологического исследования CagA-антител *Helicobacter pylori*

При иммунологическом исследовании слезной жидкости CagA-антител *Helicobacter pylori* пациентов в двух группах имеются достоверные различия в концентрации антител ($p < 0,001$). Так, пациенты с хроническим блефаритом и

положительным тестом на уреазу (НР+) имели положительные антитела в слезной жидкости (чувствительность >8 ед/мл) (Таблица 13, Рисунок 17).

Таблица 13 – Сравнительный анализ CagA-антител *Helicobacter pylori*

Показатель	Группы	Концентрация иммуноглобулина			p
		Me	IQR [Q ₁ – Q ₃]	n	
CagA-антитела <i>Helicobacter pylori</i>	1-я группа	7	[5–10]	96	< 0,001*
	2-я группа	5	[4–6]	96	

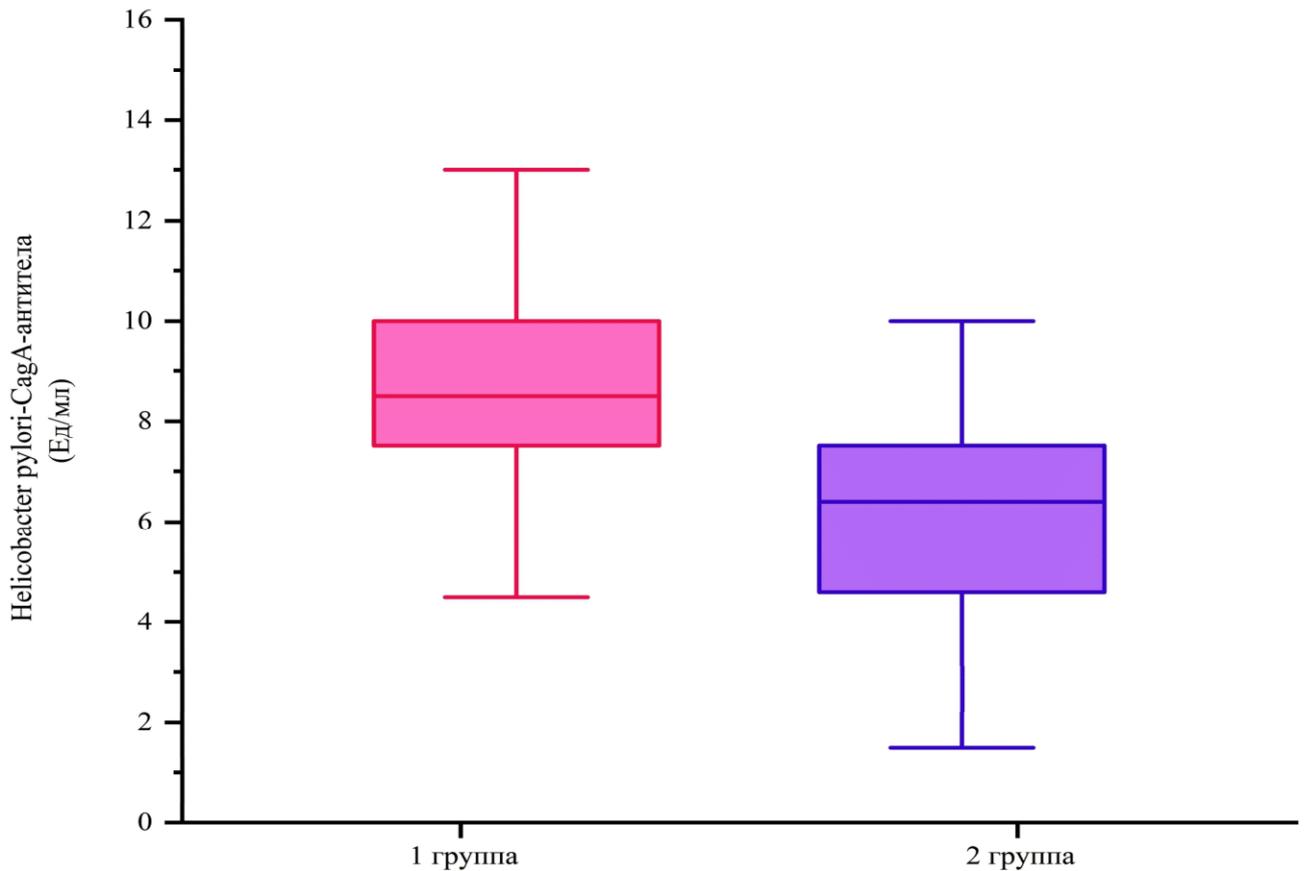


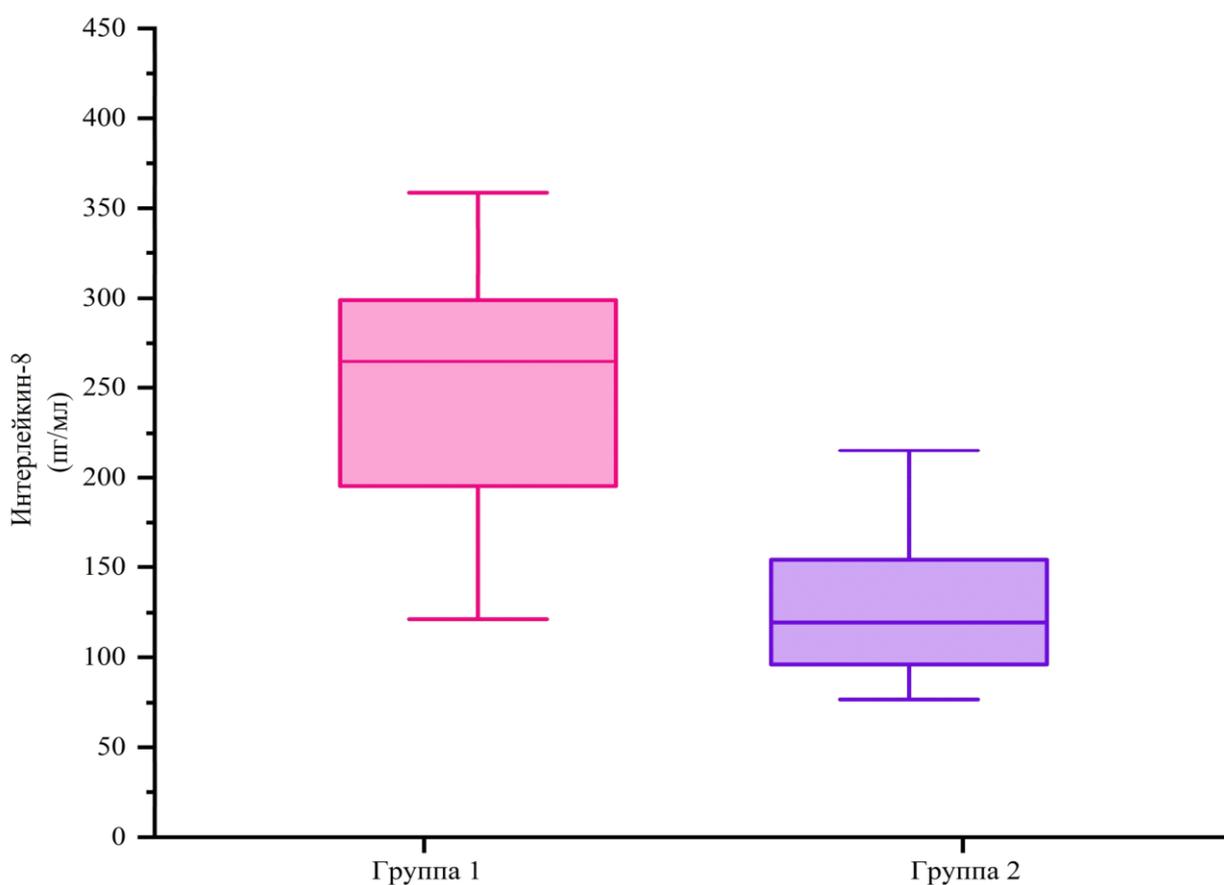
Рисунок 17 – Уровень CagA-антител в слезной жидкости

4.2. Сравнительный анализ иммунологического исследования ИЛ-8

При иммунологическом исследовании слезной жидкости цитокина ИЛ-8 пациентов в двух группах имеются достоверные различия в концентрации антител ($p < 0,001$). Так, пациенты с хроническим блефаритом и положительным тестом на уреазу (НР+) имели концентрацию цитокина в слезной жидкости выше, чем пациенты группы 2. В свою очередь, во 2 группе (НР-) ИЛ-8 также продемонстрировал высокую патогенетическую значимость (Таблица 14, Рисунок 18).

Таблица 14 – Сравнительный анализ ИЛ-8

Показатель	Группы	Концентрация цитокина			p
		Me	IQR [Q ₁ – Q ₃]	n	
ИЛ-8 (пг/мл)	1-я группа	185	[5–282]	96	< 0,001*
	2-я группа	94	[28–143]	96	

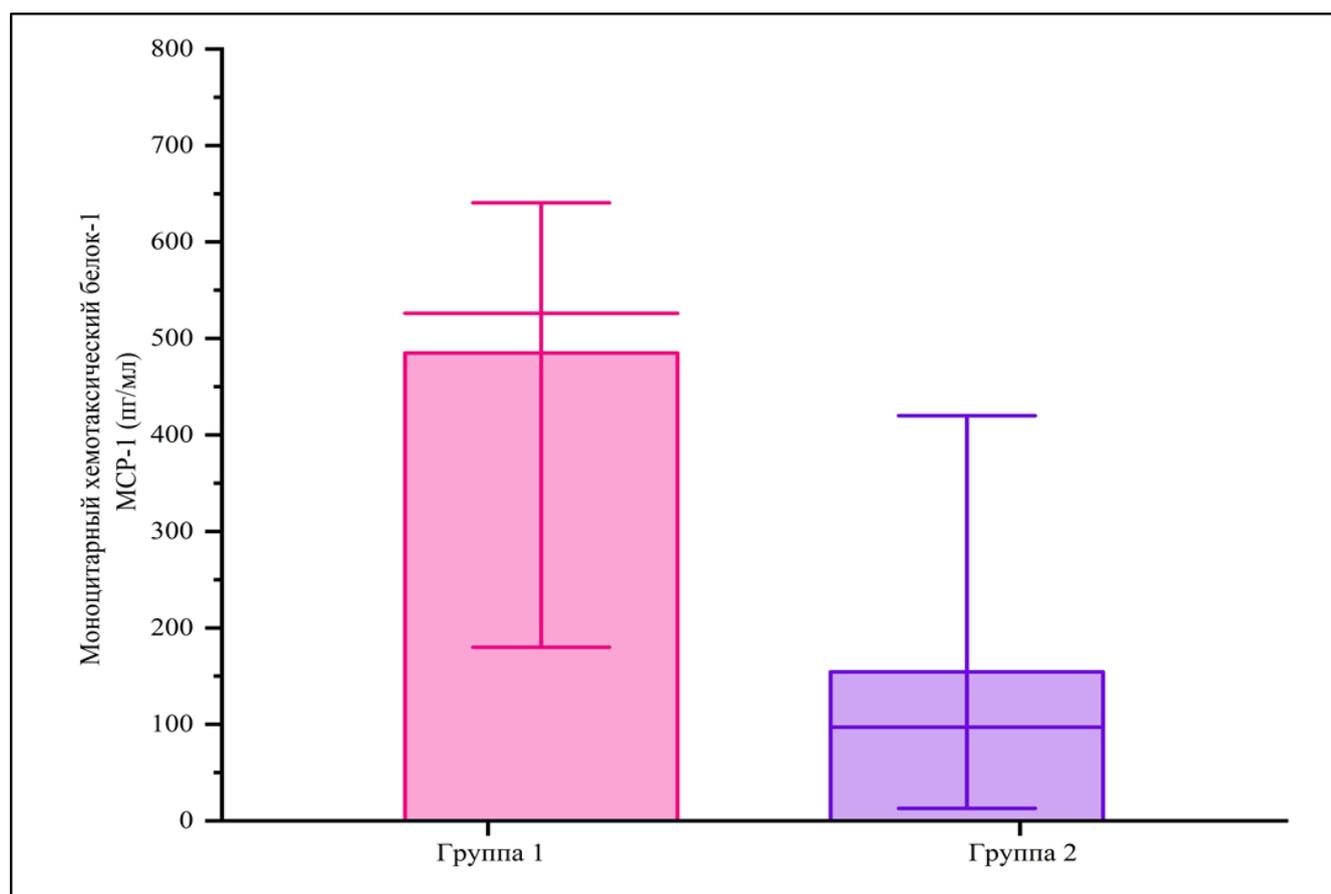
**Рисунок 18** – Уровень ИЛ-8 в слезной жидкости

4.3. Сравнительный анализ иммунологического исследования МСР-1

При иммунологическом исследовании слезной жидкости цитокина МСР-1 пациентов в двух группах имеются достоверные различия в концентрации антител ($p < 0,001$). Так, пациенты с хроническим блефаритом и положительным тестом на уреазу (НР+) имели концентрацию цитокина в слезной жидкости выше, чем пациенты группы 2 (Таблица 15, Рисунок 19). Во второй группе цитокинез также имел тенденцию к увеличению.

Таблица 15 – Сравнительный анализ МСР-1

Показатель	Группы	Концентрация цитокина			p
		Me	IQR [Q ₁ – Q ₃]	n	
МСР-1 (пг/мл)	1-я группа	418	3[5–576]	96	< 0,001*
	2-я группа	97	[33–281]	96	

**Рисунок 19** – Уровень МСР-1 в слезной жидкости

4.4. Сравнительный анализ маркеров внутри групп

Представляют интерес данные по сравнению концентрации СagA-антител *Helicobacter pylori*, ИЛ-8 и МСР-1 у одних и тех же пациентов. В сравнении показателей биомаркеров у одних и тех же пациентов с хроническим блефаритом и НР+ (1 группа) и НР- (2 группа) лидирующие позиции занимают ИЛ-8 в слезе и МСР-1. Отличительной особенностью исследования иммуноглобулина СagA является сопоставление в группе 1 с цитокинами, которые также увеличиваются (Таблица 16). Вероятнее всего, это связано с тем, что образование СagA приводит

к продукции цитокинов, в частности, IL-8, который играет ключевую роль в привлечении нейтрофилов и активации воспалительного ответа.

Этот процесс может способствовать развитию хронического воспаления кроме того, CagA взаимодействует с внутриклеточными сигнальными путями, такими как MCP-1, что усиливает пролиферацию клеток и подавляет апоптоз.

Таблица 16 – Сравнение показателей биомаркеров в слезной жидкости внутри групп

Биомаркер	1-я группа (n=96)	2-я группа (n=96)	Разница концентраций (во сколько раз)	P
CagA-антитела <i>Helicobacter pylori</i>	7 [5-10]	5 [4-6]	1,4	0,00014
IL-8 (пг/мл)	185 [5-282]	94 [28-143]	1,96	0,00208
MCP-1 (пг/мл)	418 [35-576]	97 [33-281]	4,3	0,00923

4.5. Прогностическая значимость и взаимосвязь между предикторами хронического блефарита, ассоциированного с *Helicobacter Pylori*

1. Наблюдаемая прямая зависимость уровня Интерлейкина-8 от уровня *Helicobacter pylori*-CagA-антител, которая описывается уравнением парной линейной регрессии (Рисунок 20):

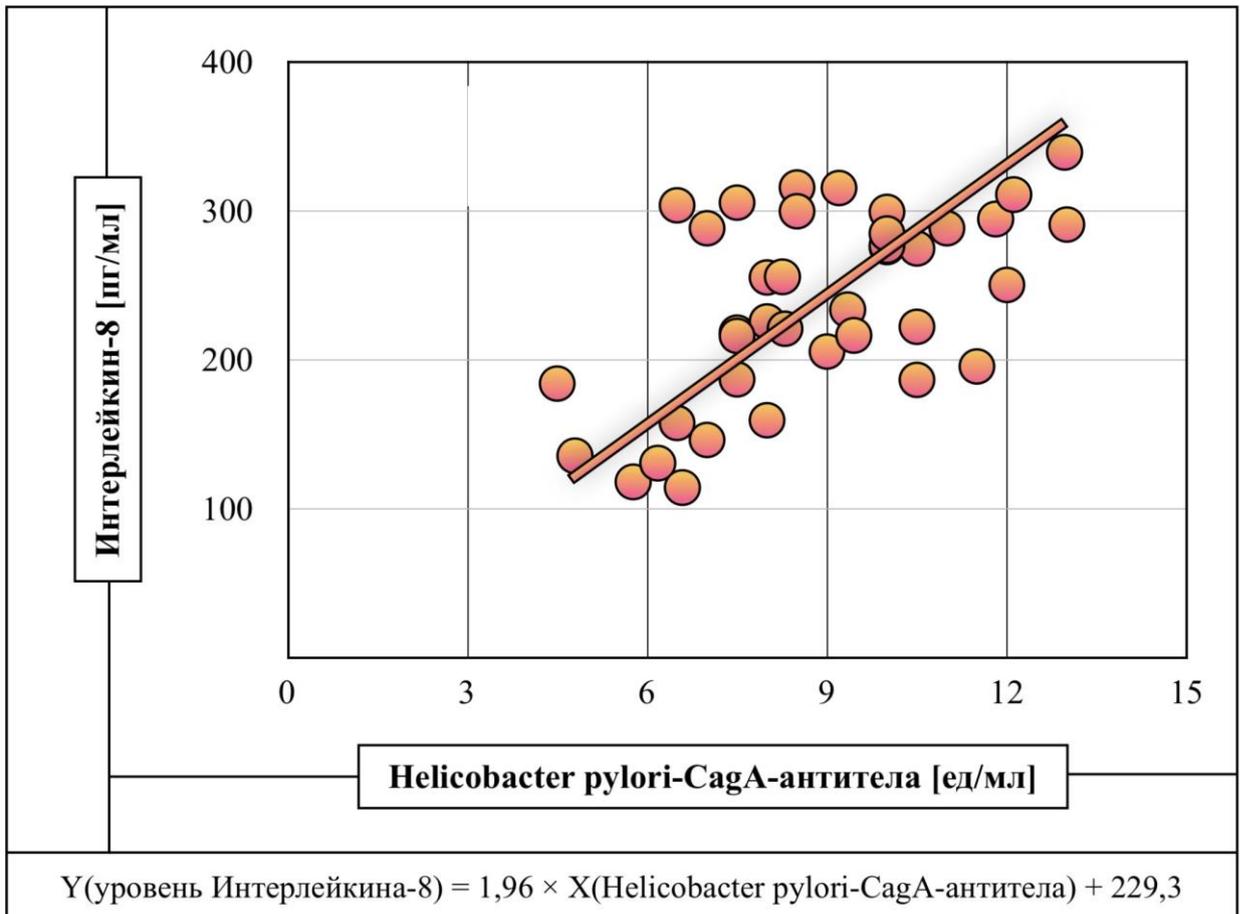
$$Y(\text{Уровень Интерлейкина-8}) = 1,96 \times X(\text{Helicobacter pylori-CagA-антитела}) + 229,3. \quad (4.1)$$

Обратная зависимость показателя *Helicobacter pylori*-CagA-антител от показателя IL-8 СЖ описывается уравнением парной линейной регрессии :

$$Y(\text{Helicobacter pylori-CagA-антитела}) = 0,0018 \times X(\text{Уровень Интерлейкина-8}) + 8,26. \quad (4.2)$$

При увеличении уровня *Helicobacter pylori*-CagA-антитела на 1 ед/мл следует ожидать увеличение уровня Интерлейкина-8 на 1,96 пг/мл. При увеличении показателя Интерлейкина-8 на 1 пг/мл следует ожидать увеличение *Helicobacter pylori*-CagA-антител на 0,0018 ед/мл.

В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 в полученной модели учтено 35,7% факторов, оказывающих влияние на значение искомых показателей.



Примечание – Коэффициент корреляции (r) равен 0,0714; связь между исследуемыми признаками – прямая, сила связи по шкале Чеддока - сильная; зависимость признаков статистически значима ($p = 0,035$)

Рисунок 20– Корреляционная связь между *Helicobacter pylori*-CagA и ИЛ-8

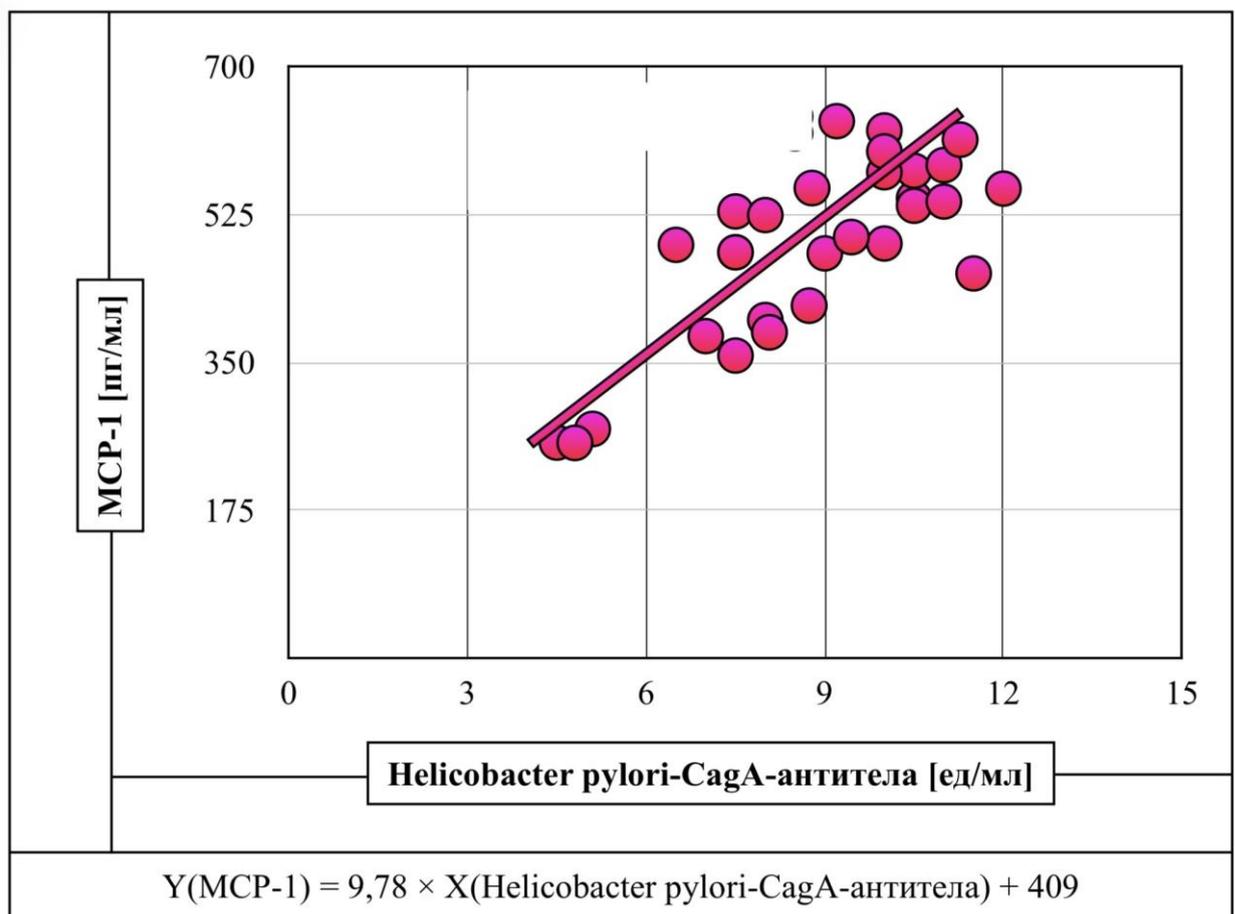
2. Наблюдаемая прямая зависимость уровня MCP-1 от уровня *Helicobacter pylori*-CagA-антител описывается уравнением парной линейной регрессии (Рисунок 21):

$$Y(\text{MCP-1}) = 9,78 \times X(\text{Helicobacter pylori-CagA-антитела}) + 409. \quad (4.3)$$

Обратная зависимость показателя *Helicobacter pylori*-CagA-антител от показателя Интерлейкина-8 описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y(\text{Helicobacter pylori-CagA-антитела}) = 0,002 \times X(\text{МСП-1}) + 7,5. \quad (4.4)$$

При увеличении уровня *Helicobacter pylori*-CagA-антитела на 1 ед/мл следует ожидать увеличение уровня МСП 1 на 9,78 пг/мл. При увеличении показателя МСП-1 на 1 пг/мл следует ожидать увеличение *Helicobacter pylori*-CagA-антитела на 0,002 ед/мл.



Примечание – Коэффициент корреляции (r) равен 0,0578; связь между исследуемыми признаками – прямая, сила связи по шкале Чеддока – заметная; зависимость признаков статистически значима ($p = 0,021$)

Рисунок 21– Корреляционная связь между *Helicobacter pylori*-CagA и МСП-1

В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 в полученной модели учтено 58,5% факторов, оказывающих влияние на значение искомых показателей.

3. Наблюдаемая прямая зависимость уровня МСП 1 от уровня Интерлейкина-8 описывается уравнением парной линейной регрессии (Рисунок 22):

$$Y(\text{МСП-1}) = 0,28 \times X(\text{Уровень интерлейкина-8}) + 427. \quad (4.5)$$

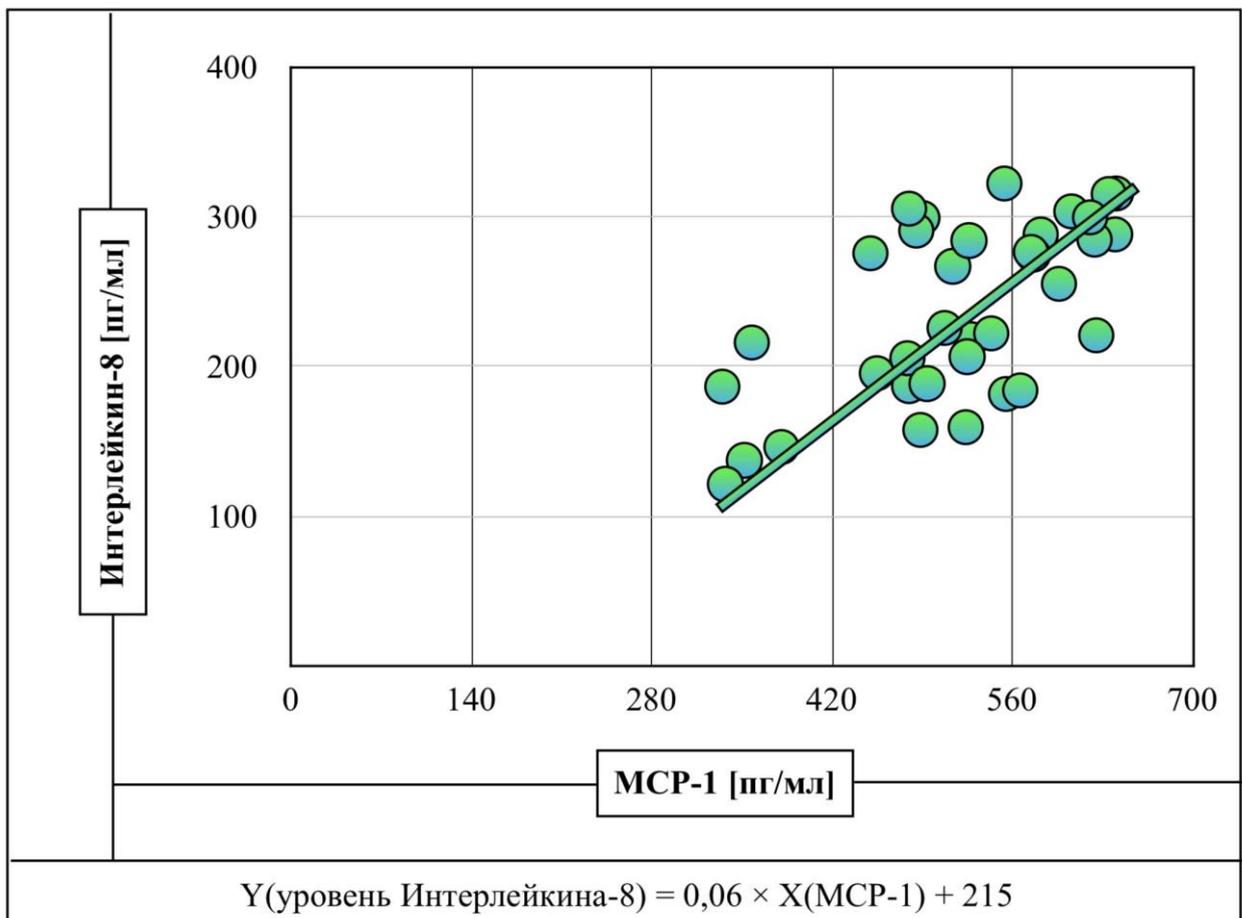
Обратная зависимость показателя уровня Интерлейкина-8 от показателя МСР-1 описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y(\text{Уровень интерлейкина-8}) = 0,06 \times X(\text{МСР-1}) + 215. \quad (4.6)$$

При увеличении уровня Интерлейкина-8 на 1 пг/мл следует ожидать увеличение уровня МСР 1 на 0,28 пг/мл. При увеличении показателя МСР 1 на 1 пг/мл следует ожидать увеличение Интерлейкина-8 на 0,06 ед/мл.

В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 в полученной модели учтено 21% факторов, оказывающих влияние на значение искомым показателей.

Обобщенные полученные результаты прогностической значимости и взаимосвязи между предикторами хронического блефарита, ассоциированного с *Helicobacter Pylori* представлены в Таблице 17.



Примечание – Коэффициент корреляции (r) равен 0,0802; связь между исследуемыми признаками – прямая, сила связи по шкале Чеддока – заметная; зависимость признаков статистически значима ($p = 0,040$)

Рисунок 22– Корреляционная связь между МСР-1 и ИЛ-8

В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 в полученной модели учтено 21% факторов, оказывающих влияние на значение искомым показателей.

Таблица 17 – Корреляционная связь между биомаркерами

	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	P
Helicobacter pylori-CagA-антитела – Уровень Интерлейкина	0,0714	Сильная	0,035
Helicobacter pylori-CagA-антитела – МСР 1	0,0578	Заметная	0,021
Уровень Интерлейкина 8 – МСР 1	0,0802	Сильная	0,040

4.6. Клинический пример пациента с установленным диагнозом хронический блефарит, ассоциированным с *Helicobacter Pylori*



Рисунок 23 – Пациент А., до лечения

Пациент А., 56 лет, проходил обследование на базе ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ. Страдает хроническим блефаритом с 2015 г. (8 лет), хронической язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter Pylori* с 2011 г. (12 лет). Пациент проходит стандартное офтальмологическое

обследование и лечение по поводу своего заболевания 2 раза в год, в период обострения хронической язвенной болезни ДПК (Рисунок 23).

Данные офтальмологического обследования:

Острота зрения определялась по таблице Сивцева – Головина и составила:

– правого глаза 0,6, с sph (+1,0) Д=0,8;

– левого глаза 0,5 с sph (+1,0) Д=0,8.

Биомикроскопия век: ОУ: по краю века гиперемия, отек, у корней ресниц обнаружены множественные серозные чешуйки. Рост ресниц правильный.

Клинический диагноз: ОУ Хронический чешуйчатый блефарит. Гиперметропия слабой степени. По результатам твердофазного иммуноферментного анализа Anti-*Helicobacter Pylori* IgG правого глаза 18,3 ед/мл, левого 17,9 ед/мл, МСР-1 правого глаза 368 пг/мл, левого 238 пг/ мл, ИЛ 8-29 пкг/мл. Из этого можно сделать вывод, что хронический блефарит ассоциирован с инфекцией *Helicobacter Pylori*.



Рисунок 24 – Пациент А., после лечения

Пациенту назначена стандартная консервативная терапия, консультация гастроэнтеролога. Пациент проходил лечение у гастроэнтеролога по поводу эрадикации *Helicobacter pylori*, повторный осмотр показал улучшение офтальмологической картины: отсутствие отека век, уменьшение чешуек у корня ресниц, клинически пациент отмечал уменьшение зуда, чувства дискомфорта в обоих глазах (Рисунок 24).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Блефарит является заболеванием, представляющим большой научный интерес, поскольку может служить индикатором скрытых внутренних инфекций. Мы убеждены, что проведенное нами исследование послужит фундаментом для дальнейшего изучения патогенетических механизмов, связывающих кишечник и глаз. Развитие хронического блефарита является результатом многофакторных процессов и в данной работе мы раскрывали связь именно инфекционного агента *Helicobacter Pylori*. В настоящее время уже с полной уверенностью можно сказать, что *Helicobacter Pylori* инфекция может влиять на патофизиологию блефаритов, высвобождая различные провоспалительные и вазоактивные вещества (CagA, ИЛ-8), а также влияя на процесс воспаления опосредованно.

«Связующими элементами» являются окислительное повреждение, эндотелиальная дисфункция и хроническое воспаление. Подробное понимание каждого звена патогенеза может привести к развитию более целенаправленных и индивидуальных подходов к диагностике и лечению блефарита, улучшая качество жизни пациентов.

Таким образом, учитывая большое количество работ, нет стандартов диагностики и лечения таких пациентов. У инфицированных *Helicobacter Pylori*, происходит усиление окислительного повреждения и данное явление возникает не только локально, в слизистой оболочке желудка, но и может распространяться на системный уровень, тем самым поражая различные органы и ткани, включая глаз.

Данное исследование с практической точки зрения, позволяет определить уже на раннем этапе обследования пациентов ассоциацию блефарита с инфекцией *Helicobacter Pylori*, проведя биохимический анализ слезы значимых биомаркеров и ¹³C-уреазный тест, что позволяет ранее начать лечение данной инфекции и не допустить перехода блефарита в хроническую форму.

Итак, блефарит и инфекция *Helicobacter Pylori* действительно взаимосвязаны. На первый взгляд, эти два заболевания могут показаться независимыми друг от друга: блефарит – это воспаление век, в то время как *Helicobacter Pylori* – это бактерия, которая обитает в желудке и связана с

гастроудоденальной патологией. Однако наше исследование показывает, что зная эту связь подробнее, можно провести комплексный подход к диагностике и терапии для достижения оптимального здоровья.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено, что связь между блефаритом и инфекцией *Helicobacter pylori* не зависит от ее клинического типа, общий фактор - хроническое воспаление века и желудочно-кишечного тракта.

2. Идентифицированы биомаркеры слезной жидкости, определяющие связь хронического блефарита с хеликобактер-ассоциированными гастроудоденальными заболеваниями: Ig- CagA, ИЛ-8, МСР-1.

3. Проведено исследование корреляции между биомаркерами слезы у пациентов с хроническим блефаритом и гастроудоденальными заболеваниями, вызванными *Helicobacter pylori*., в связи с этим предложена патогенетическая цепь: белок CagA проникает в клетки эпителия слизистой оболочки желудка/кишечника, приводит к нарушению митоза и индуцирует хромосомную нестабильность → возрастает уровень секреции ИЛ-8, увеличивается экспрессия МСР-1 → усиление пролиферации, увеличение воспалительной реакции, подавление апоптоза.

4. Разработан алгоритм для лечения пациентов с блефаритом и хеликобактер-ассоциированными гастроудоденальными заболеваниями, который основан на исследовании инфекции *Helicobacter pylori* с помощью 13с-уреазного теста и биомаркерах слезной жидкости (Ig-CagA, ИЛ-8, МСР-1)

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для улучшения ранней диагностики хронического блефарита предлагается дополнить стандартное обследование анализом слезной жидкости на наличие биомаркеров: антигена CagA (связанного с *Helicobacter pylori*) и цитокинов – Интерлейкина-8 (ИЛ-8) и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (МСР-1).

2. Если анализ выявит наличие IgG к *Helicobacter pylori*, антиген CagA или повышенный уровень хотя бы одного из цитокинов (ИЛ-8 или МСР-1), это может

указывать на связь хронического блефарита с инфекцией, вызванной *Helicobacter pylori*.

3. Таким образом, появление этих маркеров в слезной жидкости служит косвенным признаком возможной инфекции *Helicobacter pylori*, которая может быть связана с развитием хронического блефарита. Это предложение направлено на уточнение диагностики, позволяя раннее выявление потенциальной связи между этими двумя заболеваниями.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДМЖ – дисфункция мейбомиевых желез

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

СЖ – слезная жидкость

СКК – сухой кератоконъюнктивит

CagA – ген, ассоциированный с цитотоксином А

H.Pylori – хеликобактер пилори

НР- – хеликобактер пилори «отрицательный»

НР+ – хеликобактер пилори «положительный»

IL-6 – интерлейкин-6

IL-8 – интерлейкин-8

MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисов, С. Э. Офтальмология. Национальное руководство / под ред. С. Э. Аветисова [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 752 с.
2. Азнабаева, Л. Ф. Моноцитарный хемотаксический белок в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких / Л. Ф. Азнабаева, Х. Х. Ганцева, С. Ф. Афлятунова // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13, № 4-5. – С. 502–503.
3. Архангельский, П. П. Руководство по глазным болезням / П. П. Архангельский, А. И. Богословский, Н. П. Зарубин ; под ред. П. П. Архангельского. – М. : Медгиз, 1962. – Т. 1. – 520 с.
4. Атькова, Е. Л. Применение лакримальной менискометрии на основе оптической когерентной томографии в дакриологии / Е. Л. Атькова, В. Д. Ярцев, Н. Н. Краховецкий // Вестник офтальмологии. – 2016. – Т. 132, № 6. – С. 101–107.
5. Бездетко, П. А. Анатомия глазного яблока и придаточного аппарата: учебное пособие / П. А. Бездетко, С. Ф. Зубарев, Н. В. Панченко. – Харьков : ХНМУ, 2012. – 44 с.
6. Бочкарева, А. А. Глазные болезни : учебник / А. А. Бочкарева, Т. И. Ерошевский, А. П. Нестеров. – 3-е изд. – М. : Медицина, 1989. – 416 с.
7. Вит, В. В. Строение зрительной системы человека / В. В. Вит. – Одесса : Астропринт, 2003. – 667 с.
8. Григорьев, П. Я. Клиническая гастроэнтерология : учебник / П. Я. Григорьев, А. В. Яковенко. – 3-е изд. – М. : Медицинское информационное агентство, 2004. – С. 151–162.
9. Гришина, Е. Е. Воспалительные заболевания век с позиции офтальмоонколога / Е. Е. Гришина // Клиническая офтальмология. – 2017. – Т. 1, № 3. – С. 190–193.
10. Гришина, Е. Е. Синдром «вялых век» / Е. Е. Гришина, А. А. Рябцева, Т. В. Белова // Альманах клинической медицины. – 2015. – Т. 1, № 36. – С.6–8.
11. Особенности офтальмологической заболеваемости в Российской

- Федерации : доклад Академии РАН / под ред. В. В. Нероева. – М., 2024.
12. Дроздова, Е. А. Индивидуальный подход к лечению осложненных форм блефаритов: от теории к практике / Е. А. Дроздова, Е. В. Михайлова // Офтальмология. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 830–837.
 13. Дубцова, Е. А. Некоторые иммунологические аспекты язвообразования / Е. А. Дубцова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2002. – № 4. – С. 9–13.
 14. Егорова, Г. Б. Совершенствование и оценка возможностей метода тиаскопии / Г. Б. Егорова, И. А. Новиков, Т. С. Митичкина // Вестник офтальмологии. – 2011. – Т. 127, № 6. – С. 35–40.
 15. Казанцева, Э. П. Роль некоторых системных заболеваний в этиологии хронического блефарита / Э. П. Казанцева, А. М. Фролов, М. А. Фролов // Точка зрения. Восток-Запад. – 2023. – № 2. – DOI: 10.25276/2410-1257-2023-2-62-65.
 16. Кадагидзе, З. Г. Практическая онкология / З. Г. Кадагидзе, Г. Циокины. – 2003. – Т. 4, № 3. – С. 131–139.
 17. Каспарова, Е. А. О применении цитокинов и их комплексов в офтальмологии / Е. А. Каспарова // Вестник офтальмологии. – 2002. – № 4. – С. 47–49.
 18. Ковальчук, Л. В. Иммуноцитокнины и локальная иммунокоррекция / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская // Иммунология. – 1995. – № 3. – С. 4–6.
 19. Краснов, М. Л. Элементы анатомии в клинической практике офтальмолога : учебник. – М. : Медгиз, 1952. – 106 с.
 20. Курусин, В. М. Гендерные различия микробиоты желудка при заболеваниях гастродуоденальной зоны / В. М. Курусин, Л. В. Матвеева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 2. – С. 25–29.
 21. Лехнер, М. *Helicobacter pylori* инфекция увеличивает уровень выдыхаемых нитратов / М. Лехнер, А. Карслдер [и др.] // *Helicobacter*. – 2005. – Т. 10, № 5. – С. 385–390.

22. Матвеева, Л. В. Цитокиновая регуляция ульцерогенеза слизистой оболочки гастродуоденальной зоны / Л. В. Матвеева, М. А. Стенина, Л. М. Мосина // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 15, № 2. – С. 107–119.
23. Матвеева, Л. В. Изменения моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 при *Helicobacter pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваниях / Л. В. Матвеева, Р. Х. Капкаева [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 150–156.
24. Обрубков, С. А. Офтальмологические проявления при заболеваниях гастродуоденальной зоны / С. А. Обрубков, А. Ю. Иванова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – Т. 55, № 5. – С. 40–44.
25. Паштаев, Н. П. Клиническая анатомия и физиология органа зрения / Н. П. Паштаев, А. Н. Андреев. – М. : Офтальмология, 2018. – 188 с.
26. Сафонова, Т. Н. Синдром Шегрена / Т. Н. Сафонова, В. В. Васильев, Б. Г. Лихванцева. – М. : Изд-во Московского университета, 2013.
27. Трубилин, В. Н. Методы скрининговой диагностики дисфункции мейбомиевых желез / В. Н. Трубилин, Е. Г. Полунина [и др.] // Офтальмология. – 2016. – Т. 13, № 4. – С. 235–240.
28. Файзрахманов, Р. Р. Основы эстетической блефаропластики. Эффект бабочки. – Уфа : Башк. энцикл., 2018. – 6 с.
29. Федоров, С. Н. Глазные болезни / С. Н. Федоров, Н. С. Ярцева, А. О. Исманкулов. – М. : Федоров, 2000. – 388 с.
30. Фрейдлин, И. С. Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и продуцентов цитокинов / И. С. Фрейдлин, Ю. А. Шейкин // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 499–514.
31. Чехова, Т. А. Офтальморозацеа — этиология, патогенез, новые подходы к терапии / Т. А. Чехова, В. В. Черных // Офтальмохирургия. – 2016. – № 2. – С. 54–58.
32. Шокирова, М. М. Разработка методики комплексного поэтапного лечения задних блефаритов, сочетанных с демодекозным поражением век: автореф.

дис. ... канд. мед. наук. – М., 2017.

33. Шурубей, В. А. Клинические проявления и лечение блефарита и синдрома «сухого глаза» при розацеа / В. А. Шурубей, Н. П. Теплюк, Е. В. Смиренная // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2014. – Т. 14, № 2. – С. 39–45.
34. Яни, Е. В. Комплексная терапия воспалительных заболеваний век / Е. В. Яни, К. Е. Селиверстова // Российский офтальмологический журнал. – 2016. – Т. 9, № 3. – С. 91–93.
35. Akash, L. S. Ocular manifestations of dermatological diseases part I / L. S. Akash, M. Al Semari, R. Al Harithy // Int J Dermatol. – 2021. – Vol. 60, № 1. – P. 5–11.
36. Amedei, A. Molecular mimicry between Helicobacter pylori antigens and H⁺, K⁺ -- adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity / A. Amedei, M. P. Bergman [et al.] // J Exp Med. – 2003. – Vol. 198, № 8. – P. 1147–1156.
37. Ansari, S. Helicobacter pylori virulence factors exploiting gastric colonization and its pathogenicity / S. Ansari, Y. Yamaoka // Toxins (Basel). – 2019. – Vol. 11, № 11. – P. 677.
38. Arita, R. Contact lens wear is associated with decrease of meibomian glands / R. Arita, K. Itoh [et al.] // Ophthalmology. – 2009. – Vol. 116. – P. 379–384.
39. Arita, R. New Insights Into the Lipid Layer of the Tear Film and Meibomian Glands // Eye Contact Lens. – 2017. – Vol. 43, № 6. – P. 335–339.
40. Aysel, B. Helicobacter pylori in lacrimal secretions / B. Aysel, M. Saatci [et al.] // Ear Nose Throat J. – 2016. – Vol. 95, № 3. – P. E8–E11.
41. Baggiolini, M. Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine / M. Baggiolini, I. Clark-Lewis // FEBS Lett. – 1992. – Vol. 307, № 1. – P. 97–101.
42. Baj, J. Helicobacter pylori virulence factors — Mechanisms of bacterial pathogenicity in the gastric microenvironment / J. Baj, A. Forma [et al.] // Cells. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 27.
43. Ban, Y. Tear function and lipid layer alterations in dry eye patients with chronic graft- vs-host disease / Y. Ban, Y. Ogawa [et al.] // Eye (Lond). – 2009. – Vol.

- 23, № 1. – P. 202–208.
44. Bilardic, B. Stool antigen assay (HpSA) is less reliable than UBT for post-treatment diagnosis of *Helicobacter pylori* infection / B. Bilardic [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2002. – Vol. 16. – P. 1733–1738.
45. Boixeda de Miquel, D. Effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy in rosacea patients / D. Boixeda de Miquel [et al.] // *Rev Esp Enferm Dig.* – 2006. – Vol. 98. – P. 501–509.
46. Bonir, R. Rosacea, acne and other diseases of the seborrheic spectrum / R. Bonir // *Schweiz Rundsch Med Prax.* – 2000. – Vol. 89. – P. 566–570.
47. Braich, P. S. Dyslipidemia and its association with meibomian gland dysfunction / P. S. Braich [et al.] // *Int Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 36, № 4. – P. 469–476.
48. Bron, A. J. Meibomian gland disease: classification and grading of lid changes / A. J. Bron, J. M. Benjamin, G. R. Snibson // *Eye.* – 1991. – Vol. 5. – P. 395–411.
49. Bron, A. J. The contribution of meibomian disease to dry eye / A. J. Bron, J. M. Tiffany // *Ocul Surf.* – 2004. – Vol. 2. – P. 149–164.
50. Camilo, V. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection / V. Camilo, T. Sugiyama, E. Touati // *Helicobacter.* – 2017. – Vol. 22. – P. e12405.
51. Charletta, D. Parkinsonism: siblings share *Helicobacter pylori* seropositivity and facets of syndrome / D. Charletta [et al.] // *Acta Neurol Scand.* – 1999. – Vol. 99. – P. 26–35.
52. Chen, T. S. Simplified ¹³C-UBT with a new infrared spectrometer for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection / T. S. Chen [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2003. – Vol. 18. – P. 1237–1243.
53. Chimenti, M. S. Multimodal Eye Assessment in Psoriatic Arthritis Patients / M. S. Chimenti [et al.] // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9, № 3. – P. 719.
54. Chisholm, S. A. Etiology and Management of Allergic Eyelid Dermatitis / S. A. Chisholm, S. M. Couch, P. L. Custer // *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* – 2017. – Vol. 33, № 4. – P. 248–250.

55. Cho, S. O. Helicobacter pylori-induced expression of monocyte chemoattractant protein-1 / S. O. Cho [et al.] // *Inflamm Res.* – 2011. – Vol. 60, № 5. – P. 501–507.
56. Costa, L. USF1 defect drives p53 degradation during Helicobacter pylori infection / L. Costa [et al.] // *Gut.* – 2020. – Vol. 69, № 9. – P. 1582–1591.
57. Crowe, S. E. Helicobacter pylori infection / S. E. Crowe // *N Engl J Med.* – 2019. – Vol. 380, № 12. – P. 1158–1165.
58. Cunliffe, W. The sebaceous gland and acne: 40 years on / W. Cunliffe // *Dermatology.* – 1998. – Vol. 196. – P. 9–15.
59. De Brito, B. B. Pathogenesis and clinical management of Helicobacter pylori gastric infection / B. B. De Brito [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 25, № 37. – P. 5578–5589.
60. De Marchi, S. Ocular rosacea: an underdiagnosed cause of relapsing conjunctivitis-blepharitis / S. De Marchi [et al.] // *BMJ Case Rep.* – 2014.
61. Delzenne, N. M. Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes / N. M. Delzenne [et al.] // *Diabetologia.* – 2015. – Vol. 58, № 10. – P. 2206–2217.
62. Deshpande, N. Helicobacter pylori IgG antibodies in aqueous humor and serum of subjects with open angle glaucoma / N. Deshpande [et al.] // *J Glaucoma.* – 2008. – Vol. 17, № 8. – P. 605–610.
63. Devambez, H. Helicobacter pylori-related eyelid inflammation: An uncommon cause in occidental countries // *Am J Emerg Med.* – 2017. – Vol. 35, № 11. – P. 1783.
64. Dong, B. Diversity of Bacteria at Healthy Human Conjunctiva / B. Dong [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2011. – Vol. 52. – P. 5408–5413.
65. Dougherty, J. M. The role of tetracycline in chronic blepharitis / J. M. Dougherty, J. J. Silvany, D. R. Meyer // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1991. – Vol. 32. – P. 2970–2975.
66. Doulberis, M. Association between Active Helicobacter pylori Infection and Glaucoma / M. Doulberis [et al.] // *Microorganisms.* – 2020. – Vol. 8, № 6. – P.

- 894.
67. Eberhardt, M. Blepharitis / M. Eberhardt, G. Rammohan // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
68. Edizer, M. Morphological parameters of the periorbital arterial arcades / M. Edizer [et al.] // J Craniofac Surg. – 2009. – Vol. 20. – P. 209–214.
69. Elbehiry, A. Helicobacter pylori infection: Current status and future prospects / A. Elbehiry [et al.] // Antibiotics (Basel). – 2023. – Vol. 12, № 2. – P. 191.
70. Eusebi, L. H. Epidemiology of Helicobacter pylori infection / L. H. Eusebi [et al.] // Helicobacter. – 2014. – Vol. 19, Suppl 1. – P. 1–5.
71. Fasanella, V. In Vivo Laser Scanning Confocal Microscopy of Human Meibomian Glands in Aging and Ocular Surface Diseases / V. Fasanella [et al.] // Biomed Res Int. – 2016. – P. 7432131.
72. Ficker, L. Role of cellmediated immunity to staphylococci in blepharitis / L. Ficker [et al.] // Am J Ophthalmol. – 1991. – Vol. 111, № 4. – P. 473–479.
73. Fitzpatrick, J. E. Common inflammatory skin diseases of the elderly / J. E. Fitzpatrick // Geriatrics. – 1989. – Vol. 44. – P. 40–46.
74. Foulks, G. N. Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading / G. N. Foulks, A. J. Bron // Ocul Surf. – 2003. – Vol. 1. – P. 107–126.
75. Franceschi, F. Role of Helicobacter pylori infection in ophthalmology / F. Franceschi [et al.] // Ophthalmology. – 1998. – Vol. 105. – P. 1351–1352.
76. Galloway, P. H. Helicobacter pylori infection and the risk for open-angle glaucoma / P. H. Galloway [et al.] // Ophthalmology. – 2003. – Vol. 110. – P. 922–925.
77. Gasbarrini, A. Autoimmune diseases and Helicobacter pylori infection / A. Gasbarrini [et al.] // Biomed Pharmacother. – 1999. – Vol. 53. – P. 223–226.
78. Gasbarrini, A. Association of Helicobacter pylori infection with primary Raynaud phenomenon / A. Gasbarrini [et al.] // Lancet. – 1996. – Vol. 348. – P. 966–967.
79. Gasbarrini, A. Association between Helicobacter pylori cytotoxic type I CagA-

- positive strains and migraine with aura / A. Gasbarrini [et al.] // *Cephalalgia*. – 2000. – Vol. 20. – P. 561–565.
80. Ghanem, V. C. The prevalence of ocular signs in acne rosacea / V. C. Ghanem [et al.] // *Cornea*. – 2003. – Vol. 22. – P. 230–233.
81. Gifford, S. Meibomian glands in chronic blepharoconjunctivitis / S. Gifford // *Am J Ophthalmol*. – 1921. – Vol. 4. – P. 489–494.
82. Gillette, T. E. Histologic and immunohistologic comparison of main and accessory lacrimal tissue / T. E. Gillette [et al.] // *Am J Ophthalmol*. – 1980. – Vol. 89. – P. 439.
83. Giusti, C. Association of *Helicobacter pylori* with central serous chorioretinopathy: hypotheses regarding pathogenesis / C. Giusti // *Med Hypotheses*. – 2004. – Vol. 63. – P. 524–527.
84. Graham, D. Y. History of *Helicobacter pylori* / D. Y. Graham // *World J Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 20, № 18. – P. 5191–5204.
85. Gravina, A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review / A. Gravina [et al.] // *World J Gastroenterol*. – 2018. – Vol. 24, № 29. – P. 3204–3221.
86. Gupta, A. K. Seborrheic dermatitis / A. K. Gupta [et al.] // *Dermatol Clin*. – 2003. – Vol. 21. – P. 401–412.
87. Gurer, M. A. The seroprevalence of *Helicobacter pylori* and nitric oxide in acne rosacea / M. A. Gurer [et al.] // *Int J Dermatol*. – 2002. – Vol. 41. – P. 768–770.
88. Gutgesell, V. J. Histopathology of meibomian gland dysfunction / V. J. Gutgesell [et al.] // *Am J Ophthalmol*. – 1982. – Vol. 94. – P. 383–387.
89. Ha, M. Relationship between serum lipid level and meibomian gland dysfunction / M. Ha [et al.] // *Sci Rep*. – 2021. – Vol. 11. – P. 16102.
90. Hagen, K. B. Comparison of a single-dose vectored thermal pulsation procedure with a 3-month course of daily oral doxycycline for moderate-to-severe meibomian gland dysfunction / K. B. Hagen [et al.] // *Clin Ophthalmol*. – 2018. – Vol. 12. – P. 161–168.
91. Hamzah, D. Immune response in patients infected with *Helicobacter pylori* / D.

- Hamzah [et al.] // *Int J Pharma-ceut Res.* – 2020. – Vol. 12, № 3. – P. 901–911.
92. Hassan, T. M. Helicobacter pylori chronic gastritis updated Sydney grading in relation to endoscopic findings and IgG antibody / T. M. Hassan [et al.] // *J Microsc Ultrastruct.* – 2016. – Vol. 4, № 4. – P. 167–174.
93. Hathroubi, S. Requirements and transcriptomics of Helicobacter pylori biofilm formation / S. Hathroubi [et al.] // *NPJ Biofilms Microbiomes.* – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. 56.
94. Hnoux-Zabsonre, A. Prevalence of Helicobacter pylori in central serous chorioretinopathy / A. Hnoux-Zabsonre [et al.] // *J Fr Ophtalmol.* – 2004. – Vol. 27. – P. 1129–1133.
95. Horai, R. Microbiota-dependent activation of autoreactive T cell receptor / R. Horai [et al.] // *Immunity.* – 2015. – Vol. 43. – P. 343–353.
96. Huang, J. Evaluations of tear protein markers in dry eye disease / J. Huang [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2012. – Vol. 53, № 8. – P. 4556–4564.
97. Huang, Y. Adhesion and invasion of gastric mucosa epithelial cells by Helicobacter pylori / Y. Huang [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2016. – Vol. 6. – P. 159.
98. Idowu, S. Gastric organoids: Advancing the study of H. pylori pathogenesis / S. Idowu [et al.] // *Helicobacter.* – 2022. – Vol. 27, № 3. – P. e12891.
99. Isomoto, H. Mucosal concentrations of proinflammatory cytokines and chemokines in gastric cardia / H. Isomoto [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99, № 6. – P. 1063–1068.
100. Izzotti, A. Glaucoma and Helicobacter pylori infection: correlations and controversies / A. Izzotti [et al.] // *Br J Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 93, № 11. – P. 1420–1427.
101. Kendall, S. N. Remission of rosacea induced by reduction of gut transit time / S. N. Kendall // *Clin Exp Dermatol.* – 2004. – Vol. 29. – P. 297–299.
102. Koo, H. Ocular surface discomfort and Demodex: effect of tea tree oil eyelid scrub / H. Koo [et al.] // *J Korean Med Sci.* – 2012. – Vol. 27, № 12. – P. 1574–1579.

103. Kountouras, J. Increased cerebrospinal fluid *Helicobacter pylori* antibody in Alzheimer's disease / J. Kountouras [et al.] // *Int J Neurosci.* – 2009. – Vol. 119, № 6. – P. 765–777.
104. Kountouras, J. Increased levels of *Helicobacter pylori* IgG antibodies in aqueous humor of patients with glaucoma / J. Kountouras [et al.] // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 241. – P. 884–890.
105. Kountouras, J. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and glaucoma / J. Kountouras [et al.] // *Ophthalmology.* – 2001. – Vol. 108. – P. 599–604.
106. Kuepper-Nybelen, J. Relationship between lifetime alcohol consumption and *Helicobacter pylori* infection / J. Kuepper-Nybelen [et al.] // *Annals of Epidemiol.* – 2005. – Vol. 15. – P. 10.
107. Kugadas, A. Role of Microbiota in Strengthening Ocular Mucosal Barrier Function / A. Kugadas [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2017. – Vol. 58, № 11. – P. 4593–4600.
108. Landthaler, M. Inhibitory effects of 13-cis-retinoic acid in human sebaceous glands / M. Landthaler [et al.] // *Arch Dermatol Res.* – 1980. – Vol. 269. – P. 297–309.
109. Lapp, T. Pathophysiology of atopic blepharokeratoconjunctivitis / T. Lapp [et al.] // *Ophthalmologe.* – 2017. – Vol. 114, № 6. – P. 504–513.
110. Lechner, M. *Helicobacter pylori* infection increases levels of exhaled nitrate / M. Lechner [et al.] // *Helicobacter.* – 2005. – Vol. 10, № 5. – P. 385–390.
111. Leja, M. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection / M. Leja [et al.] // *Helicobacter.* – 2019. – Vol. 24, Suppl 1. – P. e12635.
112. Lennette, E. H. *Manual of Clinical Microbiology* / E. H. Lennette [et al.]. – 4th ed. – Washington, DC: ASM, 1985.
113. Li, N. Exosome-transmitted miR-25 Induced by *Helicobacter pylori* Promotes Vascular Endothelial Cell Injury / N. Li [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2019. – Vol. 29. – P. 366.
114. Lu, L. J. Human Microbiota and Ophthalmic Disease / L. J. Lu [et al.] // *Yale*

- J Biol Med. – 2016. – Vol. 30. – P. 325–330.
115. Mathers, W. D. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis / W. D. Mathers [et al.] // Cornea. – 1991. – Vol. 10. – P. 277–285.
116. McCann, L. C. Tear and meibomian gland function in blepharitis and normals / L. C. McCann [et al.] // Eye Contact Lens. – 2009. – Vol. 35, № 4. – P. 203–208.
117. McCulley, J. P. Classification of chronic blepharitis / J. P. McCulley [et al.] // Ophthalmology. – 1982. – Vol. 89, № 10. – P. 1173–1180.
118. McCulley, J. P. Blepharitis associated with acne rosacea and seborrheic dermatitis / J. P. McCulley [et al.] // Int Ophthalmol Clin. – 1985. – Vol. 25, № 1. – P. 159–172.
119. McCulley, J. P. Eyelid disorders: the meibomian gland, blepharitis, and contact lenses / J. P. McCulley [et al.] // Eye Contact Lens. – 2003. – Vol. 29. – P. S93–S95.
120. McDonald, M. B. The patient's experience of blepharitis / M. B. McDonald [et al.] // Ocul Surf. – 2009. – Vol. 7. – P. 17–18.
121. Michel, J. L. Frequency, severity and treatment of ocular rosacea during cutaneous rosacea / J. L. Michel [et al.] // Ann Dermatol Venereol. – 2003. – Vol. 130. – P. 20–24.
122. Mobley, H. Helicobacter pylori nickel-transport gene nixA / H. Mobley [et al.] // Mol Microbiol. – 1995. – Vol. 16, № 1. – P. 97–109.
123. Mori, N. Induction of monocyte chemoattractant protein 1 by Helicobacter pylori involves NF- κ B / N. Mori [et al.] // Infect Immun. – 2001. – Vol. 69, № 3. – P. 1280–1286.
124. Moyat, M. Immune responses to Helicobacter pylori infection / M. Moyat [et al.] // World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, № 21. – P. 5583–5593.
125. Murtaza, J. The Effect of Heparin on IL-1 β -Induced Pro-Inflammatory Cytokine and IL-6 mRNA Expression / J. Murtaza [et al.] // Pharmaceuticals. – 2024. – Vol. 17, № 3. – P. 371.
126. Muyskens, J. B. CagA disrupts epithelial patterning by activating myosin light

- chain / J. B. Muyskens [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, № 3. – P. e17856.
127. Nakagawa, H. Association between serum interleukin-6 and Helicobacter pylori antibody levels / H. Nakagawa [et al.] // Mediators Inflamm. – 2013. – P. 4453409.
128. Nelson, J. D. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee / J. D. Nelson [et al.] // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2011. – Vol. 52, № 4. – P. 1930–1937.
129. Nemet, A. Y. Associated morbidity of blepharitis / A. Y. Nemet [et al.] // Ophthalmology. – 2011. – Vol. 118, № 6. – P. 1060–1068.
130. Nicholls, S. G. Demodex species in human ocular disease / S. G. Nicholls [et al.] // Int Ophthalmol. – 2017. – Vol. 37, № 1. – P. 303–312.
131. Niu, Q. H. pylori-associated gastritis and gastric cancer / Q. Niu [et al.] // Gastroenterol Res Pract. – 2020.
132. Obata, H. Histopathological study of the meibomian glands in 72 autopsy cases // Nippon Ganka Gakkai Zasshi. – 1994. – Vol. 98. – P. 765–771.
133. Pierard-Franchimont, C. Comparison of the kinetics of sebum secretion in young women with and without acne / C. Pierard-Franchimont [et al.] // Dermatologica. – 1991. – Vol. 183. – P. 120–122.
134. Pinna, A. Meibomian gland dysfunction and hypercholesterolemia / A. Pinna [et al.] // Ophthalmology. – 2013. – Vol. 120, № 12. – P. 2385–2389.
135. Reshetnyak, V. I. Helicobacter pylori: commensal, symbiont or pathogen? / V. I. Reshetnyak [et al.] // World J Gastroenterol. – 2021. – Vol. 27, № 7. – P. 545–560.
136. Roald Nezlin. The Immunoglobulins. CHAPTER 1 - General Characteristics of Immunoglobulin Molecules. – Academic Press, 1998. – 73 c.
137. Sacca, S. C. Helicobacter pylori infection and eye diseases: a systematic review / S. C. Sacca [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2014. – Vol. 93, № 28. – P. e216.
138. Sacca, S. C. Prevalence and treatment of Helicobacter pylori in patients with blepharitis / S. C. Sacca [et al.] // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2006. – Vol. 47,

- № 2. – P. 501–508.
139. Salvatori, S. Helicobacter pylori and gastric cancer: Pathogenetic mechanisms / S. Salvatori [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 3. – P. 2895.
140. Santos, M. L. C. Helicobacter pylori infection: beyond gastric manifestations / M. L. C. Santos [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 26, № 28. – P. 4076–4093.
141. Savarino, V. The ¹³C urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection // *Gut.* – 1999. – Vol. 1. – P. 118–122.
142. Savarino, V. Optimal duration of therapy combining ranitidine bismuth citrate with clarithromycin and metronidazole / V. Savarino [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 1999. – Vol. 13. – P. 43–47.
143. Schaumberg, D. A. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: report of the subcommittee on the epidemiology / D. A. Schaumberg [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2011. – Vol. 52, № 4. – P. 1994–2005.
144. Schaumberg, D. A. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome / D. A. Schaumberg [et al.] // *JAMA.* – 2001. – Vol. 286, № 17. – P. 2114–2119.
145. Sgambato, D. Prevalence of Helicobacter pylori infection in sexual partners of H. pylori-infected subjects / D. Sgambato [et al.] // *United European Gastroenterol J.* – 2018. – Vol. 6, № 10. – P. 1470–1476.
146. Sharndama, H. C. Helicobacter pylori: an up-to-date overview / H. C. Sharndama [et al.] // *Braz J Microbiol.* – 2022. – Vol. 53, № 1. – P. 33–50.
147. Shimazaki, J. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction / J. Shimazaki [et al.] // *Arch Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 113. – P. 1266–1270.
148. Shimoyama, T. Chemokine mRNA expression in gastric mucosa is associated with Helicobacter pylori / T. Shimoyama [et al.] // *J Clin Pathol.* – 1998. – Vol. 51, № 10. – P. 765–770.
149. Shine, W. E. Meibomianitis: polar lipid abnormalities / W. E. Shine [et al.] // *Cornea.* – 2004. – Vol. 23, № 8. – P. 781–783.

150. Sjomina, O. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection / O. Sjomina [et al.] // *Helicobacter*. – 2018. – Vol. 23, Suppl 1. – P. e12514.
151. Sonoda, S. Inflammatory cytokine of basal and reflex tears analysed by multicytokine assay / S. Sonoda [et al.] // *Br J Ophthalmol*. – 2006. – Vol. 90, № 1. – P. 120–122.
152. Speaker, M. G. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis / M. G. Speaker [et al.] // *Ophthalmology*. – 1991. – Vol. 98, № 5. – P. 639–649.
153. Sullivan, B. Complete androgen insensitivity syndrome / B. Sullivan [et al.] // *Arch Ophthalmol*. – 2002. – Vol. 120. – P. 1689–1699.
154. Sullivan, B. Impact of androgen deficiency on the lipid profiles in human meibomian gland secretions / B. Sullivan [et al.] // *Adv Exp Med Biol*. – 2002. – Vol. 506. – P. 449–458.
155. Sullivan, B. Impact of antiandrogen treatment on the fatty acid profile of neutral lipids / B. Sullivan [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2000. – Vol. 85, № 12. – P. 4866–4873.
156. Sullivan, D. A. Androgen deficiency, meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye / D. A. Sullivan [et al.] // *Ann N Y Acad Sci*. – 2002. – Vol. 966. – P. 211–222.
157. Sullivan, D. A. Sex steroids, the meibomian gland and evaporative dry eye / D. A. Sullivan [et al.] // *Adv Exp Med Biol*. – 2002. – Vol. 506. – P. 389–399.
158. Szlachcic, A. *Helicobacter pylori* and its eradication in rosacea / A. Szlachcic // *J Physiol Pharmacol*. – 1999. – Vol. 50, № 5. – P. 777–786.
159. Tawfik, H. A. Embryologic and Fetal Development of the Human Eyelid / H. A. Tawfik [et al.] // *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. – 2016. – Vol. 32, № 6. – P. 407–414.
160. Tirado-Hurtado, I. *Helicobacter pylori*: History and Facts in Peru / I. Tirado-Hurtado [et al.] // *Crit Rev Oncol Hematol*. – 2019. – Vol. 134. – P. 22–30.
161. Tseng, S. C. G. Staging of conjunctival squamous metaplasia by impression cytology / S. C. G. Tseng // *Ophthalmology*. – 1985. – Vol. 92. – P. 728–733.

162. Utas, S. Helicobacter pylori eradication treatment reduces the severity of rosacea / S. Utas [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 1999. – Vol. 40. – P. 433–435.
163. Watanabe, N. Helicobacter pylori stimulate CC- chemokine expression in gastric epithelial cells / N. Watanabe [et al.] // J. Physiol. Pharmacol. – 1997. – Vol. 48, № 3. – P. 405–413.
164. Wiegand, P. Epitope identification and inhibitory affinity determination of human antibodies to interleukin 8 / P. Wiegand [et al.] // Mass Spectrom J Am Soc. – 2020. – Vol. 31, № 1. – P. 109–116.
165. Wu, E. C. Staphylococcus aureus and CoagulaseNegative Staphylococcus Biofilm Formation In Vitro / E. C. Wu [et al.] // J Ocul Pharmacol Ther. – 2010. – Vol. 26, № 6. – P. 557–562.

Приложение А
(справочное).

**Способ ранней диагностики хронического блефарита,
ассоциированного с *Helicobacter Pylori***

Данный способ диагностики включает последовательность действий врача-офтальмолога для оценки ассоциации блефарита с инфекцией *Helicobacter pylori*. Последовательно проводят следующие действия:

1. Постановка диагноза хронический блефарит в соответствии с национальными рекомендациями¹.

2. Определение 13-С уреазного теста по известной методике². При положительном результате $> 4,5$ промилле (‰), переходят к следующему действию.

3. Определение в образцах слезной жидкости, используя метод твердофазного иммуноферментного анализа (см., например, https://ru.wikipedia.org/wiki/Иммуноферментный_анализ), получают величины уровней *Helicobacter pylori* IgG к антигену CagA *Helicobacter pylori*, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) и интерлейкина 8.

4. Полученные величины сравнивают с нормальными значениями биомаркеров в слезной жидкости, так IgG к *Helicobacter pylori* отрицательный результат, MCP-1 = 100-400 пг/мл³, суммарные антитела (IgA, IgM, IgG) к антигену CagA *Helicobacter pylori*-отрицательный результат ≤ 8 ед/мл, Интерлейкин-8 ≤ 5 пкг/мл⁴.

5. При положительном результате IgG к *Helicobacter pylori*, антигену CagA *Helicobacter pylori* и/или увеличении значений хотя бы одного из показателей:

¹ URL: <https://minzdrav.kamgov.ru/files/56e87e3d600744.90520057.pdf>.

² См., например URL: https://ru.wikipedia.org/wiki/13C-уреазный_дыхательный_тест.

³ Carreño E., Enríquez-de-Salamanca A., Tesón M. [et al.] Cytokine and chemokine levels in tears from healthy subjects. DOI 10.1111/j.1755-3768.2010.01978.x. PMID: 20738261// Acta Ophthalmol. 2010 Nov. Vol. 7 (88). P. e250–258.

⁴ URL:

МСР-1, интерлейкина-8, можно полагать ассоциацию хронического блефарита с инфекцией *H.pylori*.

Приложение Б**(справочное).****Сбор слезной жидкости**

Пациента просим запрокинуть голову назад и височную сторону исследуемого глаза, зафиксировать указательным и большим пальцами веки указанного глаза, раскрыть глазную щель на 30 секунд, разобщая контакт верхних и нижних слезных точек с поверхностью глаза, при которой слезная жидкость скапливается в височной части нижнего конъюнктивального свода, при помощи пипеточного дозатора, микрокапилляра и наконечника объёмом 10 мкл производят забор слезной жидкости в пробирки типа Эппендорф из височной части нижнего конъюнктивальной свода, не касаясь слизистой глаза [150].

Приложение В (справочное).

Согласие пациента на медицинское вмешательство

«Согласие пациента на медицинское вмешательство»

Приложение 1
к распоряжению Департамента
здравоохранения города Москвы
от « 01 » 02, 2020 г. № 2013-р.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы»

ИНФОРМИРОВАННОЕ ДОБРОВОЛЬНОЕ СОГЛАСИЕ ПАЦИЕНТА (ЗАКОННОГО ПРЕДСТАВИТЕЛЯ ПАЦИЕНТА) НА МЕДИЦИНСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО

Данный раздел бланка заполняется гражданами старше 15 лет

Я, _____
(указывается полностью фамилия, имя, отчество (последнее - при наличии) пациента в именительном падеже в соответствии с документом, удостоверяющим личность)

_____ года рождения, проживающий по адресу: _____
(указывается адрес места жительства пациента)

паспорт: серия _____, номер _____, кем и когда выдан _____

иной документ, удостоверяющий личность гражданина _____
(далее - пациент),

Данный раздел бланка заполняется только законным представителем пациента, не достигшего возраста 15 лет, или недееспособного гражданина

Я, _____
(указывается полностью фамилия, имя, отчество (последнее - при наличии) законного представителя пациента в именительном падеже в соответствии с документом, удостоверяющим личность)

проживающий по адресу: _____
(указывается адрес места жительства законного представителя пациента)

паспорт: серия _____, номер _____, кем и когда выдан _____

иной документ, удостоверяющий личность законного представителя пациента _____

являюсь законным представителем (мать, отец, усыновитель, опекун, попечитель): _____
(указывается название)

пациента (ребенка или гражданина, признанного недееспособным): _____
(указывается название)

_____ (указывается полностью фамилия, имя, отчество (последнее - при наличии) пациента, год рождения, реквизиты документа, подтверждающего право представлять интересы гражданина)

в соответствии с частью 1 статьи 20 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» даю информированное добровольное согласие на следующий(ие) вид(ы) медицинского(их) вмешательства(й) (далее - Согласие):

№ п/п	Вид медицинского вмешательства

для получения медицинской помощи / получения медицинской помощи лицом, законным представителем которого я являюсь (ненужное зачеркнуть) в медицинской организации государственной системы здравоохранения города Москвы, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь в стационарных условиях:
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы»
(полное официальное наименование медицинской организации)

Врачом _____
(наименование должности врача, указывается полностью фамилия, имя, отчество (последнее - при наличии) врача)

в доступной для меня форме мне разъяснены цели, методы оказания медицинской помощи, связанный с ними риск, возможные варианты медицинских вмешательств, их последствия, в том числе вероятность развития осложнений, а также предполагаемые результаты оказания медицинской помощи. Мне разъяснено, что я имею право отказаться от одного или нескольких видов медицинских вмешательств, указанных в настоящем Согласии, или потребовать его (их) прекращения, за исключением случаев, предусмотренных частью 9 статьи 20 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (медицинское вмешательство необходимо по экстренным показаниям для устранения угрозы жизни человека и если его состояние не позволяет выразить свою волю или отсутствуют законные представители; - в отношении лиц, страдающих заболеваниями, представляющими опасность для окружающих; - в отношении лиц, страдающих тяжелыми психическими расстройствами). Сведения о выбранных мною лицах, которым в соответствии с пунктом 5 части 5 статьи 19 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» может быть передана в моих интересах (в интересах лица, законным представителем которого я являюсь) информация о состоянии моего здоровья или состоянии лица, законным представителем которого я являюсь, включая медицинскую документацию, в том числе после смерти пациента:

Лицу, уполномоченному пациентом или его законным представителем на получение сведений о состоянии здоровья, предоставляется возможность знакомиться с медицинской документацией, отражающей состояние здоровья пациента, а также получать отражающие состояние здоровья пациента медицинские документы (их копии) и выписки из них, в том числе в форме электронных документов.

В _____
(подпись пациента или законного представителя пациента)

_____ (Ф.И.О. пациента или законного представителя пациента)

_____ (подпись врача)

_____ (Ф.И.О. врача)

_____ (дата оформления)

Приложение Г
(обязательное).

Патент на изобретение «Способ диагностики хронического блефарита,
ассоциированного с *Helicobacter pylori*»

1 of 1

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2831376

Способ диагностики хронического блефарита,
ассоциированного с *Helicobacter pylori*

Патентообладатель: *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы" (РУДН) (RU)*

Авторы: *Фролов Александр Михайлович (RU), Казанцева Эльвира Павловна (RU), Фролов Михаил Александрович (RU)*

Заявка № 2024109577

Приоритет изобретения 10 апреля 2024 г.

Дата государственной регистрации

в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 05 декабря 2024 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 10 апреля 2044 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

документ подписан электронной подписью
Сертификат 0692e7c1c6300b15442401670bca2026
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 10.07.2024 по 03.10.2025

Ю.С. Зубов



Приложение Д
(обязательное).

Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ
«Анатомия переднего отрезка глаза»

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2024661755

«Анатомия переднего отрезка глаза»

Правообладатель: *Казанцева Эльвира Павловна (RU)*

Авторы: *Казанцева Эльвира Павловна (RU), Фролов Александр Михайлович (RU), Фролов Михаил Александрович (RU), Саркисян Игорь Павлович (RU), Мухортов Арсений Романович (RU), Пан Виктория Александровна (RU), Мамедова Зоя Самировна (RU), Сорокопудов Тимофей Сергеевич (RU), Зинатулина Элина Раилевна (RU), Сивакова Анна Кирилловна (RU), Эйюбова Сабина Язубовна (RU), Оганнисян Рафик Артурович (RU), Тебиева Александра Витальевна (RU), Байкузин Лев Валерьевич (RU)*

Заявка № 2024660890

Дата поступления 06 мая 2024 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 21 мая 2024 г.



Руководитель Федеральной службы по
интеллектуальной собственности

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 429f6a0f61953164ba796f83b73b4aa7
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 10.05.2023 по 02.08.2024

Ю.С. Зубов

Приложение Е
(обязательное).

Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ
«Симптомы переднего отрезка глаза при инфекции *Helicobacter pylori*»

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2024660886

«Симптомы переднего отрезка глаза при инфекции
Helicobacter Pylori»

Правообладатель: *Казанцева Эльвира Павловна (RU)*

Авторы: *Фролов Александр Михайлович (RU), Фролов Михаил Александрович (RU), Казанцева Эльвира Павловна (RU), Соломина Дарья Дмитриевна (RU), Шумакова Ангелина Олеговна (RU), Авакова Арина Эрнестовна (RU), Кустов Юрий Олегович (RU), Дьяченко Юлия Евгеньевна (RU), Бартоломеу Неунина Ажлсон (АО), Меженко Дарья Владимировна (RU), Саркисян Игорь Павлович (RU), Петраченко Елизавета Евгеньевна (RU)*



Заявка № 2024615434

Дата поступления 15 марта 2024 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 14 мая 2024 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 429b6a0f63853164ba196f83b73b4aa7
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 10.05.2023 по 02.08.2024

Ю.С. Зубов

**Приложение Ж
(обязательное).**

**Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ
«Программа, реализующая алгоритм обследования пациентов с хроническим
блефаритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*»**

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2023685219

**«Программа, реализующая алгоритм обследования
пациентов с хроническим блефаритом,
ассоциированным с *Helicobacter pylori*»**

Правообладатель: **Казанцева Эльвира Павловна (RU)**

Авторы: **Казанцева Эльвира Павловна (RU), Фролов Александр
Михайлович (RU), Фролов Михаил Александрович (RU),
Вихорева Валерия Андреевна (RU), Шидловская Елизавета
Федоровна (RU)**

Заявка № **2023681403**

Дата поступления **17 октября 2023 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ **23 ноября 2023 г.**



*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат: 429b6a0fe3853164ba96f83b73b4aa7
Владелец: **Зубов Юлий Сергеевич**
Действителен с 10.05.2023 по 02.08.2024

Ю.С. Зубов

**Приложение И
(обязательное).**

**Удостоверение о повышении квалификации «Инфекция *Helicobacter pylori*:
актуальность проблемы, диагностика и лечение»**

<p align="center">РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ</p> <p align="center">Некоммерческое образовательное частное учреждение дополнительного профессионального образования учебно-информационный центр «КОМПИА»</p> <p align="center">УДОСТОВЕРЕНИЕ о повышении квалификации</p> <p align="center">1231 02291171</p> <p align="center"><i>Документ о квалификации</i></p> <p align="center">Регистрационный номер М-47150</p> <p align="center">Город г. Йошкар-Ола</p> <p align="center">Дата выдачи 16.02.2022</p>	<p align="center">Настоящее удостоверение свидетельствует о том, что</p> <p align="center">Казанцева Эльвира Павловна</p> <p align="center">с 10.02.2022 по 16.02.2022</p> <p align="center">прошел(а) повышение квалификации в НОЧУ ДПО УИЦ «КОМПИА»</p> <p align="center">по программе</p> <p align="center">Инфекция <i>Helicobacter pylori</i>: актуальность проблемы, диагностика и лечение</p> <p align="center">в объеме 36 часов</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Наименование</th> <th style="text-align: center;">Объем</th> <th style="text-align: center;">Оценка</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Инфекция <i>Helicobacter pylori</i>: актуальность проблемы, диагностика и лечение</td> <td style="text-align: center;">36 часов</td> <td style="text-align: center;">отлично</td> </tr> </tbody> </table>	Наименование	Объем	Оценка	Инфекция <i>Helicobacter pylori</i> : актуальность проблемы, диагностика и лечение	36 часов	отлично
Наименование	Объем	Оценка					
Инфекция <i>Helicobacter pylori</i> : актуальность проблемы, диагностика и лечение	36 часов	отлично					



Руководитель *В. М. Хуслов*
Секретарь *Е. В. Таныгина*