

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ИНСТИТУТ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНСТВА»**

---

*На правах рукописи*

**Евстигнеева Юлия Владимировна**

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ  
СИНДРОМА СУХОГО ГЛАЗА НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ**

14.01.07 – глазные болезни

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
Доктор медицинских наук  
**Полунина Елизавета Геннадьевна**

Москва - 2018

## Содержание

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>10</b>
1.1 Клинические особенности офтальмологического осмотра беременных.....	10
1.2 Стандарты проведения лабораторной диагностики при беременности.....	19
1.3 Экстракорпоральное оплодотворение – современные подходы.....	20
1.4 Мейбомиевы железы – анатомия, физиология.....	22
1.5 Факторы риска развития дисфункции мейбомиевых желез и водоиспаряемой формы синдрома сухого глаза.....	26
1.6 Дисфункция мейбомиевых желез и гормональный статус.....	30
1.7 Современные подходы к диагностике и лечению ДМЖ, мейбomioитов, ячменей и халязионов.....	33
<b>Глава II МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ.....</b>	<b>37</b>
2.1. Клинические характеристики пациенты.....	37
2.2. Клинические методы обследования пациентов.....	38
2.2.1. Особенности проведения биомикроскопии у пациентов с ССГ.....	41
2.3. Методики проведения функциональных тестов.....	44
2.3.1. Методика проведения теста Ширмера.....	45
2.3.2. Методика проведения теста на определение времени разрыва слезной пленки (ВРСП).....	46
2.3.3. Методика проведения биометрии мейбомиевых желез.....	47
2.3.4. Методика проведения мейбографии.....	51
2.4. Методика проведения гигиены век.....	52
2.5. Методика проведения хирургического удаления халязиона.....	53
2.6. Методы статистической обработки, применяемые в исследовании.....	53

<b>Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ.....</b>	<b>55</b>
3.1. Оценка соматического и офтальмологического статуса беременных и не беременных женщин.....	55
3.2. Сравнительный анализ соматического и офтальмологического статуса беременных и не беременных женщин.....	59
3.3 Оценка соматического и офтальмологического статуса пациентов с самопроизвольной беременностью и беременность с применением ЭКО.....	65
3.3.1. Сравнительный анализ соматического и офтальмологического статуса пациентов с самопроизвольной беременностью и беременность с применением ЭКО.....	69
3.6. Корреляционный анализ между соматическим статусом, ношением контактных линз, симптомокомплексом ССГ и беременностью наступившей в результате ЭКО или самопроизвольно.....	75
<b>Глава IV. АЛГОРИТМ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МЕЙБОМИИТОВ И ХАЛЯЗИОНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКА ГЕСТАЦИИ.....</b>	<b>86</b>
<b>Глава V. ОБСУЖДЕНИЕ.....</b>	<b>96</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>106</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>108</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>109</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность и степень разработанности темы**

Современные подходы к ведению беременности предполагают всестороннее обследование пациентов с целью повышения эффективности лечения и профилактики развития возможных осложнений, связанных с изменением их гормонального фона (Курцер М.А., 2012). В последние годы врачи-гинекологи в своей практике при сборе анамнеза у беременных женщин стали отмечать увеличение встречаемости жалоб на ощущение дискомфорта, «сухости» в глазах, флюктуирующее (неустойчивое) зрение в течение суток. Возникновение подобных жалоб, как правило, связано с нарушением стабильности слезной пленки и, следовательно, с развитием синдрома сухого глаза (ССГ), что не только снижает качество жизни беременных, но и может привести к заболеваниям глазной поверхности, таким как кератоконъюнктивиты, кератиты и др. (Полунин Г.С. с соавт., 2012, Бржеский В.В., 2011, Каспарова Евг. А., 2011).

Многочисленные исследования последних лет, проводимые врачами-офтальмологами, свидетельствуют о том, что функции слезопroduцирующей системы неразрывно связаны с гормональным фоном организма (Кашникова О.А., 2002, Ковалевская М.А., 2014). Так, мейбомиевы железы, вырабатывающие липидную фракцию слезной пленки, которая предотвращает ее испарение с глазной поверхности, обильно иннервированы, а их функция регулируется андрогенами, эстрогенами, прогестинами, ретиноевой кислотой и факторами роста (Kelly K., Nichols et al., 2011). В значительной степени изучены изменения функционального состояния мейбомиевых желез, возникающие при возрастной гормонально-ассоциированной форме синдрома сухого глаза в постменопаузе (Murube J. et al., 2003, Янченко С.В., 2009). Однако практически не изучено влияние гормонального фона беременных на функциональное состояние мейбомиевых желез, несмотря на то, что встречаемость мейбомииитов, ячменей и халязионов достаточно высока при беременности. Кроме того, малоизученным

остаётся влияние гормональной терапии при проведении экстракорпорального оплодотворения на функциональное состояние слезопродуцирующей системы.

Следует отметить, что встречаемость ССГ или роговично-конъюнктивального ксероза, которая по разным статистическим данным отмечается у 23-65% населения, обращающегося на прием к офтальмологам, в последние годы увеличилась за счет широкого распространения эксимерлазерной хирургии, ношения контактных линз, ухудшения экологических условий, распространенности использования компьютерной техники, кондиционирования воздуха и применения ботокса в параорбитальной области (Трубилин В.Н., 2012, Маркова Е.Ю., Слонимский А.Ю., 2015, Овечкин И.Г., 2016, Penno E.A. et al., 2000, Geerling G et al., 2011). В связи с тем, что средний возраст беременных женщин составляет от 20 до 40 лет, то именно в этой возрастной группе в наибольшей степени женщины подвержены негативному влиянию вышеуказанных факторов риска развития ССГ.

Проведенный анализ литературных данных указывает на единичные работы, оценивающие влияние беременности на уровень слезопродукции. Изложенные положения определяют актуальность исследований, направленных на комплексную оценку проявлений ССГ на фоне гормональных изменений, обусловленных беременностью.

### **Цель работы**

Изучить клиничко-функциональные особенности проявления синдрома сухого глаза на фоне беременности, а также разработать рекомендации по профилактике и компенсации выявленных нарушений.

### **Основные задачи работы:**

1. Изучить влияние беременности на клинические и функциональные показатели слезопродуцирующей системы и мейбомиевых желез.
2. Оценить влияние экстракорпорального оплодотворения на состояние глазной поверхности.

3. Идентифицировать и обосновать прогностические маркеры риска развития мейбومیитов у беременных женщин.
4. Разработать оптимальную схему профилактики и лечения мейбومیита и халязиона в зависимости от срока гестации.
5. Определить и обосновать показания и оптимальные сроки проведения хирургического лечения халязиона на различных сроках беременности.

### **Основные положения, выносимые на защиту диссертационной работы:**

1. Представлены доказательства принадлежности симптомов синдрома сухого глаза и дисфункции мейбومیевых желез к беременности, наступившей в результате ЭКО – выявлена прямая корреляционная связь между беременностью, сроком гестации, и симптомокомплексом, характеризующим ССГ, который в этой группе пациентов встречался на 25% чаще, чем в группе пациентов с физиологической беременностью.
2. Вероятность развития ССГ при беременности определяется частотой и длительностью применения контактных линз, общим соматическим статусом пациентов (отклонения соматического статуса, применение тиреотропной терапии), и наличием экстракорпорального оплодотворения при возникновении и развитии беременности, сопровождающейся гормональной терапией.
3. Хирургическое лечение халязиона на гестационном сроке беременности от 12 до 35 недель позволяет ликвидировать очаг хронического воспаления, снизить риск абсцедирования халязиона, уменьшить связанные с ним дискомфортные ощущения, а также предотвратить вовлечение в патологический процесс зоны здоровой ткани и, что особенно важно, минимизировать вероятность госпитализации пациентки в специализированное инфекционное отделение.

### **Научная новизна работы**

Впервые на достаточном репрезентативном клиническом материале (126 пациентов, 252 глаза) с использованием комплекса современных информативных диагностических методов (мейбометрия, мейбоскопия, тесты на слезопродукцию,

менискометрия, оценка гормонального фона при применении лабораторной диагностики) изучено влияние беременности на клинические и функциональные показатели глазной поверхности – мейбомиевых желез и слезопродуцирующей системы, как при физиологической беременности, так и при беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Определено, что у беременных женщин (по сравнению с не беременными) имеет место предрасположенность к развитию симптомокомплекса ССГ, что подтверждается статистически достоверным снижением на 13% показателя пробы Ширмера (с  $16,25 \pm 6,01$  мм до  $12,64 \pm 4,95$  мм,  $p=0,02$ , соответственно).

Выявлены прогностические маркеры риска развития дисфункции мейбомиевых желез и/или ССГ у беременных женщин: ношение контактных линз, беременность, наступившая при помощи ЭКО, применение тиреотропных препаратов (определена прямая корреляционная зависимость между использованием контактных линз и жалобами на сухость и дискомфорт ( $r=0,57$ ,  $p<0,05$ ); беременность, наступившая при применении ЭКО (у пациентов из группы с ЭКО достоверно чаще ( $p<0,05$ ) снижены показатели, характеризующие симптомокомплекс ССГ); прием тиреотропных препаратов (установлена прямая корреляционная зависимость между приемом тиреотропных препаратов и частотой ССГ ( $r=0,44$ ,  $p=0,04$ )).

**Теоретическая значимость работы** заключается в идентификации прогностических факторов риска развития дисфункции мейбомиевых желез и/или ССГ, мейбомииита и халязиона у беременных женщин, в предоставлении клинико-функциональных доказательств роли гормональной терапии на развитие вышеуказанных состояний.

### **Практическая значимость работы**

1. На основе корреляционного анализа факторов риска развития ССГ на фоне беременности определены экспертные признаки, раскрывающие возможности его ранней клинической диагностики, а также профилактики и патогенетически обоснованного лечения.

2. Разработан алгоритм терапевтического и хирургического лечения мейбомита, ячменя и халязиона в зависимости от срока гестации, что позволит улучшить качество жизни пациентов и снизить риск развития острого воспалительного процесса в предродовом периоде.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой исследования явилось применение комплекса методов научного познания. Работа выполнена в дизайне проспективного открытого сравнительного исследования с использованием клинических, аналитических и статистических методов.

### **Степень достоверности результатов**

Степень достоверности результатов исследования определяется достаточным и репрезентативным объемом выборок. Исследование проведено в стандартизированных условиях на материале, достаточном для выполнения поставленных задач. В работе использовано современное офтальмологическое и лабораторное оборудование. Анализ результатов исследования и статистическая обработка выполнены с применением современных методов сбора и обработки научных данных.

### **Внедрение работы**

Результаты диссертационной работы включены в материалы сертификационного цикла и цикла профессиональной переподготовки кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства», используются в ООО «Клиника доктора Куренкова».

### **Апробация и публикация материалов исследования**

Основные материалы диссертации доложены на научных конференциях «Актуальные вопросы детской офтальмологии» (Уфа, апрель 2017 года),

«Российский общенациональный офтальмологический форум» (Москва, октябрь 2017 г.), Всероссийская научно-практическая конференция «Федоровские чтения-2017» (Москва, июнь 2017), «Роль и место фармакотерапии в современной офтальмологической практике» (Пермь, 2017 г.), «Инновационные технологии в офтальмологической практике регионов» (Воронеж, 2018 г.).

Диссертация апробирована на кафедре офтальмологии ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России (16.05.2018).

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, в том числе 4 статьи, опубликованные в определенных ВАК РФ ведущих рецензируемых научных журналах.

### **Структура диссертации**

Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследований», главы, отражающей результаты собственных исследований, практических рекомендаций, обсуждения, выводов и списка литературы, содержащего 195 источников, из которых 57 отечественных и 138 зарубежных. Работа иллюстрирована 45 рисунками и 15 таблицами.

## ГЛАВА I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Клинические особенности офтальмологического осмотра беременных

Беременная женщина относится к категории самых обследованных пациентов. Акушеры-гинекологи, ведущие беременность, направляют своих подопечных к эндокринологам, кардиологам, терапевтам, стоматологам, оториноларингологам и другим специалистам [8,146,160]. Важную роль при обследовании беременных отводят консультации офтальмолога, так как, в отдельных случаях, именно заключение офтальмолога может сыграть решающую роль в выборе способа родоразрешения. Кроме того, акушеры-гинекологи опираются на мнение офтальмолога при определении тяжести преэклампсии, что в свою очередь, влияет на тактику лечения и, что особенно важно, на жизнь матери и ребенка.

Следует отметить, что офтальмологический осмотр беременной женщины имеет ряд особенностей. К ним можно отнести этапы и формы офтальмологического осмотра с учетом срока гестации, а также клинические особенности, позволяющие правильно дифференцировать физиологические проявления, сопровождающие нормальную беременность от патологических состояний. Именно этим вопросам посвящена данная глава.

С учетом вышеперечисленных особенностей офтальмологического осмотра беременных женщин, можно выделить три группы пациентов:

1 группа – Физиологическая беременность у пациентки без патологии органа зрения.

2 группа – Физиологическая беременность у пациентки с патологией органа зрения в анамнезе: миопией; периферической витреохориоретинальной дистрофией (ПВХРД); отслойкой сетчатки, стекловидного тела, сосудистой оболочки и др.

3 группа – Патологически протекающая беременность у пациентки с

патологией органа зрения, возникшая вследствие беременности: преэклампсия, анемия, сахарный диабет беременных и др.

1 группа - физиологическая беременность у пациентки без патологии органа зрения. В эту группу отнесены пациенты без патологических изменений со стороны органа зрения. Главной задачей офтальмолога в этой клинической ситуации является исключение офтальмопатологии и представить заключение на роды. При отсутствии ранее выявленной патологии органа зрения при беременности рекомендуют проводить офтальмологический осмотр дважды – в первом триместре и на сроке беременности 32-34 недели. Данный осмотр проходит в состоянии медикаментозного мидриаза, что позволяет визуализировать периферические отделы глазного дна и исключить наличие дистрофических изменений, о которых речь пойдет ниже.

Следует отметить, что максимально поздний срок офтальмологического осмотра беременной женщины в состоянии медикаментозного мидриаза – 34 неделя беременности. Это связано с тем, что в случае обнаружения дистрофических очагов на глазном дне, требующих проведения лазеркоагуляции сетчатки, необходим достаточный срок до родов для формирования состоявшихся рубцов на сетчатке, предотвращающих ее отслойку.

Таким образом, при отсутствии патологических изменений со стороны органа зрения по результатам обследования офтальмолог должен дать заключение об отсутствии противопоказаний для родоразрешения естественным путем.

Гормональные, метаболические, гемодинамические, сосудистые и иммунологические изменения, которые происходят во время беременности, могут влиять на функцию глаза. Эти изменения, обычно преходящие, в некоторых случаях могут сохраняться даже после родов. Влияние беременности на орган зрения может сопровождаться физиологическими или патологическими изменениями, что может привести к развитию новой глазной патологии или быть модификацией ранее существовавших состояний. Наиболее распространенными физиологическими изменениями являются: повышенная пигментация вокруг глаз,птоз, уменьшение конъюнктивальных капилляров, изменение чувствительности и

толщины роговицы, следовательно, изменение рефракции, снижение толерантности к контактными линзам, снижение внутриглазного давления, гемералопия [102,143]. Кроме того, отдельные авторы сообщают о том, что у 3% беременных женщин отмечается обратимая пигментация задней поверхности роговицы [190].

К преходящим изменениям, возникшим на фоне беременности, можно отнести субконъюнктивальное кровоизлияние. Субконъюнктивальное кровоизлияние, которое наблюдается у примерно 10% женщин во время беременности и после родов, не требует медикаментозного вмешательства. Однако данный симптом говорит о необходимости контроля артериального давления [140].

Нередко, особенно в 3-м триместре, беременные пациентки жалуются на снижение остроты зрения. В этом случае следует обратить внимание на следующие аспекты. Чаще всего данные жалобы связаны с миопическим сдвигом рефракции, определяющимся приблизительно у 14% пациентов, который в свою очередь, может быть вызван несколькими факторами [165]. Некоторые авторы сообщают об изменении кривизны хрусталика, которая может увеличиваться, что приводит к миопическому сдвигу рефракции [154]. Другие исследования свидетельствуют о том, что у большинства беременных женщин снижается чувствительность роговицы, но обычно возвращается к норме на 8 неделе после родов. Это может быть связано с увеличением толщины роговицы, вызванной ее отеком [169]. Следовательно, увеличение толщины роговицы, вызванное ее отеком, также может приводить к миопизации беременной женщины. По этой причине рефракционную хирургию не следует выполнять во время беременности или в первый год после родов.

Кроме того, жалобы на снижение остроты зрения во время беременности могут быть обусловлены развитием центральной серозной хориоретинопатии. Центральная серозная хориоретинопатия является редким осложнением беременности, которое обычно разрешается спонтанно после родов с минимальными последствиями или без них. Однако в тяжелых случаях данная

патология может иметь неблагоприятный прогноз. Центральная серозная хориоретинопатия сопровождается накоплением субретинальной жидкости, что вызывает нейросенсорную отслойку сетчатки в макуле. Данное состояние в 10 раз чаще встречается у мужчин, однако у женщин частота возникновения центральной серозной хориоретинопатии коррелирует с беременностью, особенно на ее поздних сроках. Пациенты чаще всего жалуются на одностороннюю метаморфопсию и умеренно выраженное снижение остроты зрения. Считается, что повышенный уровень эндогенного кортизола приводит к повышению проницаемости в хориокапиллярном русле, что вызывает отслойку нейроэпителлия и сопровождается вышеуказанными жалобами [69,77,134].

2 группа: физиологическая беременность с патологией органа зрения в анамнезе. В эту группу отнесены пациенты с различными видами офтальмопатологии. Прежде всего, это пациенты с миопией, периферической хориоретиальной дистрофией и отслойкой сетчатки, то есть с теми патологическими состояниями, которые косвенно могут повлиять на выбор способа родоразрешения.

Особое внимание со стороны офтальмологов во время беременности уделяют пациентам с миопической рефракцией. Проблема миопии у беременных актуальна в связи с тем, что наличие высоких степеней близорукости предполагает решение вопроса о тактике ведения родов.

Следует отметить, что степень миопии не всегда связана с риском возникновения и тяжестью периферической витреохориоретиальной дистрофии. Следовательно, на основании степени миопии нельзя оценить опасность появления офтальмологических осложнений в родах. По этой причине широко распространенное мнение о том, что при близорукости до 6 диоптрий возможно родоразрешение через естественные родовые пути, а при миопии более высокой степени показано кесарево сечение (КС), неверно. По данным различных источников, можно заключить, что в нашей стране длительное время считалось, что регматогенная отслойка являлась основным осложнением самостоятельных родов со стороны органа зрения и, как следствие, абсолютным показанием к

кесареву сечению вне зависимости от того, когда данное заболевание было выявлено у беременной, проводилось ли оперативное лечение и с каким результатом [16].

В настоящее время у офтальмологов отсутствует единое мнение по поводу риска развития регматогенной отслойки сетчатки во время родов через естественные родовые пути. Часть авторов соглашается с данным подходом, а другая часть придерживается иной точки зрения. Так, К. Б. Жалмухамедов (1991, 1998) полагает, что опасения офтальмологов по поводу отслойки сетчатки у беременных женщин с миопией высокой степени зачастую не обоснованы, а грубое вмешательство в ход родов (наложение щипцов, вакуум-экстракция или кесарево сечение) может привести к тяжелым последствиям, как для ребенка, так и для матери [111].

Другой автор, обследовав 50 женщин с миопией от 4,5 до 15,0 диоптрий, родоразрешение которых проводили естественным путем, пришел к выводу, что физиологически протекающая беременность и самостоятельное родоразрешение не оказывают отрицательного влияния на состояние органа зрения близоруких пациенток [34,180]. Большая часть авторов приходит к выводу, что можно выделить абсолютные и относительные показания к родоразрешению путем операции. К абсолютным показаниям можно отнести: отслойку сетчатки во время настоящих родов; отслойку сетчатки, диагностированную и прооперированную на 30-40-й неделе беременности; ранее оперированную отслойку сетчатки на единственном зрячем глазу. К относительным показаниям к родоразрешению путем операции кесарево сечения можно отнести: обширные зоны периферической витреохориоретинальной дистрофии с наличием витреоретинальных тракций; отслойка сетчатки в анамнезе.

Кроме вышперечисленных видов офтальмопатологии у беременных женщин, необходимо уделять особое внимание пациентам с ранее диагностированными заболеваниями, такими как болезнь Грейвса, пигментный ретинит, увеит, неврит зрительного нерва, сахарный диабет и др. Следует отметить, что болезнь Грейвса может имитировать офтальмопатия, связанная

с IgG4, поэтому в целях дифференциальной диагностики при выявлении признаков экзофтальма имеет смысл определять иммунологический статус пациентки [91].

Кроме того, в отдельных случаях может наблюдаться прогрессирование диабетической ретинопатии и центральной серозной хориоретинопатии с повышенным риском отслойки сетчатки. При этом, существует ряд исследований, свидетельствующих о том, что глаукома и неинфекционные увеальные воспалительные заболевания могут даже временно улучшаться. Нейрогуморальные офтальмологические нарушения, такие как тромбоз кавернозного синуса, доброкачественная внутричерепная гипертензия, гипофизарная аденома, менингиома и неврит зрительного нерва, следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики у беременных женщин с потерей полей зрения, снижением остроты зрения, постоянными головными болями или глазодвигательным параличом [95].

3 группа: Патологически протекающая беременность с патологией органа зрения, возникшей вследствие беременности.

Как при физиологической беременности, так и при ее осложненном течении наряду с перераспределением центрального и мозгового кровообращения происходят существенные изменения гемодинамики глаз. Эти изменения обусловлены спазмом артериол. Различают функциональные сдвиги кровотока без офтальмологических нарушений сетчатки и органические — с видимыми изменениями на глазном дне. К функциональным изменениям относят изменения калибра и хода ретинальных сосудов — ангиопатию сетчатки, к органическим — острую окклюзию артерий и ее ветвей, кровоизлияния в сетчатку, ее отек и отслойку.

В первую очередь, данные клинические состояния характерны для преэклампсии. При беременности, протекающей с разной степенью преэклампсии, ухудшение функционального состояния глаз на фоне гемоциркуляторных расстройств бывает более выраженным, чем при неосложненной беременности. Преэклампсия и эклампсия обычно возникают во

второй половине беременности и характеризуются повышением артериального давления и протеинурией. Зрительные нарушения, такие как скотома, диплопия, снижение остроты зрения и фотопсия, определяются у 25% женщин с тяжелой преэклампсией и у 50% женщин с эклампсией. В послеродовом периоде зрительные нарушения могут быть предвестником судорог у женщин с преэклампсией. Несмотря на то, что стимуляция ярким светом может спровоцировать возникновение судорог у восприимчивых женщин, полученная в ходе офтальмоскопии информация о состоянии сосудистого рисунка на глазном дне, превышает этот риск. Наиболее распространенной офтальмологической патологией является спазм артериол. Это изменение сосудов у большинства женщин обратимо. Генерализованный артериолоспазм ведет к снижению объема циркулирующей крови и отеку тканей различной степени. При биомикроскопии сосудов конъюнктивы глазного яблока у беременных нередко обнаруживается неравномерный спазм мелких артериол, значительное замедление тока крови. Это исследование можно отнести к методам ранней диагностики гестоза беременности. При тяжелом гестозе спазм сосудов конъюнктивы глазного яблока проявляется больше, чем в сосудах сетчатки. На состоянии сетчатки и ее сосудов основаны классификации изменений глазного дна при беременности [4]. В ранней фазе может иметь место расширение сосудов сетчатки, становятся видны мелкие сосуды, отчего все глазное дно, в том числе и диск зрительного нерва, кажется гиперемированным. В поздней стадии гестоза возможно развитие отека зрительного нерва, сетчатки, экссудативной отслойки сетчатки.

Патогенез гестоза беременных обусловлен генерализованным спазмом артерий, дисфункцией их эндотелия, ведущим к гиповолемии, нарушению реологических и коагуляционных свойств крови, эндотоксемии, гипоперфузии тканей, нарушению свойства клеточных мембран, ишемическим и некротическим изменениям с нарушением функций и систем всего организма, в том числе и органа зрения [9].

Другие изменения, связанные с ретинопатией, включают: кровоизлияния, отек макулы и диска зрительного нерва, которые наблюдаются главным образом у женщин с хронической системной патологией [94,113].

В тяжелых случаях может возникнуть кортикальная слепота. Кортикальной слепоте, которая поражает до 15% женщин с преэклампсией и эклампсией, часто предшествует или ее сопровождает головная боль, гиперрефлексия и парез. Данные изменения, при отсутствии сопутствующей патологии, восстанавливаются в период от четырех часов до восьми дней, хотя сообщалось, что двусторонние скотомы и дефекты поля зрения сохраняются в течение нескольких месяцев после родов [154]. В то же время, с точки зрения офтальмологов, многие аспекты развития патологии органа зрения при беременности, осложненной преэклампсией, до настоящего времени представляются малоизученными и требуют пристального внимания.

Кроме того, офтальмологический осмотр показан при выраженных нарушениях гемодинамики у беременных женщин с анемией. У данной группы пациенток дефицит кровотока достигает 35-40%. При офтальмоскопии обнаруживают выраженное сужение сосудов сетчатки. Следовательно, таким пациентам необходимо проведение терапии, направленной на восстановление гемодинамических показателей [45].

В редких случаях на фоне беременности развивается окклюзия центральной артерии сетчатки. Этиология окклюзии центральной артерии сетчатки обычно связана с тромбоэмболическими состояниями, которые обусловлены гиперкоагуляционными изменениями и сдвигами иммунного статуса. Беременность считается гиперкоагуляционным состоянием, что может стать фактором риска возникновения артериальной эмболии. При этом данные литературы свидетельствуют о том, что основными факторами риска возникновения окклюзии центральных сосудов сетчатки являются не амниотическая эмболия или гиперкоагуляция, а гипертоническая болезнь и сахарный диабет, как гестационного так и преморбидного происхождения.

Поэтому пациентам с вышеперечисленными заболеваниями следует уделять особое внимание [188].

В заключение, необходимо уделить отдельное внимание особенностям назначения медикаментозной терапии беременным женщинам. Следует помнить, что местная терапия, применяемая в офтальмологии, включает высокие концентрации молекул препарата в небольшом объеме, то есть в одной капле, и может обладать не только местными, но и системными эффектами. К группе риска развития негативных системных эффектов при инстилляционном применении офтальмологических препаратов можно отнести пациентов с измененным иммунологическим статусом, к которым относятся новорожденные, маленькие дети, пожилые пациенты, а также беременные женщины. Еще около пятидесяти лет назад были опубликованы первые сообщения о резком повышении артериального давления у детей после инстилляций глазных капель, содержащих циклопенталат или фенилэфрин. Увеличение артериального давления у детей с низким весом при рождении было, по-видимому, связано с большими дозами или высокими концентрациями лекарств в используемых препаратах. Эпителиальные клетки в слизистых оболочках конъюнктивы и носа легко проницаемы для лекарств, что позволяет им получить доступ к системному кровообращению, не подвергаясь метаболизму при прохождении через печеночный кровоток [60,71,186].

Следует отметить, что беременные пациентки нередко получают системную терапию для пролонгации беременности, что увеличивает риск развития побочных эффектов при перекрестном воздействии лекарственной терапии. Офтальмолог должен об этом помнить и тщательно собирать анамнез, стараясь минимизировать медикаментозную нагрузку на организм беременной женщины. Данный тезис особенно актуален в первом триместре во время органогенеза [82,153,163,164].

Таким образом, обследование беременной женщины имеет ряд особенностей. Необходимо дифференцировать физиологические проявления беременности, к которым можно отнести сдвиг рефракции в миопическую

сторону, от патологических, таких как ангиопатия сетчатки, макулярный отек, центральная серозная хориоретинопатия и др. Важным аспектом является выявление потенциально опасных, в плане развития в родах регматогенной отслойки сетчатки, дистрофических изменений не позднее 34 недели для сохранения возможности проведения лазеркоагуляции сетчатки. Данная процедура позволяет избежать оперативного родоразрешения. Своевременное выявление ангиоспазма на глазном дне у пациентов с преэклампсией дает возможность сделать правильный выбор в тактике ведения беременной женщины. Назначение минимального инстилляционного медикаментозного режима, особенно в первом триместре беременности, позволяет снизить негативное воздействие терапии на организм матери и ребенка.

## **1.2 Стандарты проведения лабораторной диагностики при беременности**

Известно, что женщина с физиологически протекающей беременностью проходит обследование у различных специалистов [42, 146]. Следует отметить, что существует стандарт обследования беременной женщины в зависимости от срока гестации, закрепленный законодательно. Кроме того, оказание медицинской помощи женщинам в период беременности осуществляется в соответствии с Приказом МЗ РФ № 572н [42].

Основными задачами врача акушера-гинеколога, осуществляющего наблюдение беременной в женской консультации, являются: проведение профилактических мероприятий (используя средства только с доказанной эффективностью); своевременное выявление отклонений от нормального течения беременности с последующим принятием соответствующих мер; отбор женщин группы высокого риска, которые должны быть своевременно направлены на консультации в профильные стационары. С этой целью пациентки проходят через ряд скрининговых исследований в определенные сроки беременности.

Здоровым беременным при постановке на учет будут назначены: анализы крови – общий и биохимический, исследование свертываемости крови (коагулограмма или гемостазиограмма), общий анализ мочи, исследование на

сифилис и ВИЧ, гепатиты В и С, инфекции, которые могут провоцировать формирование пороков развития плода (цитомегаловирус, краснуха, герпес, токсоплазмоз и др.), ТТГ, Е4 св., прогестерон.

Во втором триместре – перед каждым визитом необходимо сдавать общий анализ мочи, анализы крови, в случае нормального течения беременности берутся реже (в 18-20 недель), анализ крови на группу и резус-фактор. Конечно, при возникновении показаний – осложнений беременности (преэклампсия, эклампсия, гестационный сахарный диабет и др.), обострении или первичном выявлении каких-либо заболеваний – анализ крови может быть взят дополнительно и неоднократно.

В третьем триместре - в 30 недель берут общий и биохимический анализ крови, исследование уровня сахара в крови, коагулограмма – исследование свертывающей способности крови, общий анализ крови, анализ крови на ВИЧ, гепатит В и С, сифилис, повторный анализ крови на наличие антител (иммунных клеток крови) к краснухе, цитомегаловирусу.

Таким образом, в течение беременности женщина проходит полный цикл обследования, включая лабораторную диагностику на всех стадиях гестационного периода. Данные полученных исследований необходимы для своевременной диагностики патологических состояний. Кроме того, полученная информация дает возможность проводить дифференциальный анализ между нормой и патологией на базе научных исследований, что особенно актуально в современной жизни учитывая появление новых методов оплодотворения, в частности, ЭКО.

### **1.3 Экстракорпоральное оплодотворение – влияние на организм матери и ребенка**

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) — сравнительно молодой метод лечения бесплодия. Впервые он был применён в Англии в 1978 году. ЭКО – метод преодоления бесплодия, основанный на предварительном оплодотворении женской яйцеклетки в лабораторных условиях, доведении ее до определенной

стадии развития и последующем внесении эмбриона в полость матки биологической или сурогатной матери [65].

Подготовка к ЭКО занимает около 2-3-х недель и включает в себя обследование обоих родителей. Проведение ЭКО начинается с гормональной стимуляции. При помощи гормонов необходимо добиться созревания сразу несколько яйцеклеток в яичниках (суперовуляция). Основными препаратами на первом этапе являются агонисты гонадолиберина, препараты человеческих менопаузальных гонадотропинов и препараты хорионического гонадотропина человека. Вводят данные гормональные препараты согласно разработанным лечебным схемам или «протоколам стимуляции суперовуляции». Схема стимуляции овуляции выбирается врачом. Она зависит от состояния здоровья женщины. Процесс созревания контролируется при помощи ультразвукового исследования и определения уровня гормонов (эстрадиола) [26,35,86].

Следует отметить, что гормональная терапия при ЭКО проводится не только на первичном этапе – имплантации эмбриона в полость матки, но, как правило, и на этапе беременности, поэтому изучению влияния гормональной терапии в настоящее время уделяется пристальное внимание [58,62, 63,128,175].

Со времени появления первого ребенка, зачатого помощью ЭКО в 1978 году, число людей, родившихся при помощи репродуктивных технологий, выросло намного быстрее, чем ожидалось, достигнув сегодня нескольких миллионов человек, и быстро приблизилось к 0,1% от всего населения мира [93]. Проблемы как со стороны здоровья матери и ребенка, так и с точки зрения социальных аспектов, возникающие в связи с применением ЭКО, вызывают большой интерес при расширении показаний и увеличении частоты применения данного метода. Например, ставится вопрос о государственном надзоре при мониторинге и оценке результатов ЭКО в отношении здоровья матери и ребенка в странах с высоким уровнем использования данного метода [64].

Кроме того, появляются данные научных исследований, направленных на изучение влияния и оценку нежелательных последствий этих методов на организм матери и ребенка, включая орган зрения [86,173]. Так, появились

единичные сообщения, свидетельствующие о возникновении неоваскулярной мембраны на фоне проведения гормональной терапии при ЭКО [76]. Parihar JK с соавторами определил, что уровень ВГД, данные пахиметрии и конфокальной биомикроскопии – подсчет эндотелиальных клеток роговицы – были неспецифическими для пациенток после проведения ЭКО. Однако авторы выявили уменьшение показателей теста Ширмера и заключили, что для определения влияния ЭКО на орган зрения потребуются дальнейшие исследования [176].

Следует отметить, что показатели теста Ширмера отражают объем продукции водного компонента слезной пленки. При этом данные показатели напрямую связаны с липидным составом слезной пленки, который продуцируется мейбомиевыми железами. Известно, что функциональное состояние мейбомиевых желез напрямую зависит от гормонального фона, поэтому можно предположить, что гормональная терапия, применяемая при ЭКО, также может влиять на функциональное состояние мейбомиевых желез.

#### **1.4 Мейбомиевы железы – анатомия, физиология. Связь дисфункции мейбомиевых желез с синдромом сухого глаза**

Мейбомиевы железы — это крупные сальные железы, расположенные в тарзальной пластине век. Эти железы активно синтезируют и секретируют липиды и белки, которые попадают на верхнюю и нижнюю границу века спереди от кожно-слизистой каймы. Выделяющиеся липиды распределяются по слезной пленке, что способствует ее устойчивости и препятствует испарению [57,56,31, 83, 110,117,119,120,121,122,123,139].

Мейбомиевые железы представляют собой трубчато-альвеолярные голокринные железы, продуцирующие и выделяющие маслянистый секрет [161, 192], который стабилизирует слезную пленку. Эти железы локализованы в тарзальной пластинке. В норме в хряще верхнего века содержится 30–40 желез, в хряще нижнего века – 20–30 желез [117,138].

Мейбомиевы железы, в отличие от других сальных желез, не контактируют непосредственно с волосяными фолликулами. Каждая мейбомиева железа состоит из множества секреторных мейбоцитов, входящих в состав ацинусов, латеральных канальцев, центрального протока и терминального выводного протока, который открывается на задней части края века [73]. Как было сказано выше, количество и объем мейбомиевых желез в верхнем веке больше, чем в нижнем. Однако относительный функциональный вклад желез, расположенных в верхнем и нижнем веке, в слезную пленку еще предстоит установить. Кроме того, источник или источники стволовых клеток для этой железы также остаются неизвестными [112,172].

Ученый Norm [70,137], проводивший множество исследований в области изучения ССГ и функционального состояния МЖ, проанализировал функциональную активность мейбомиевых желез посредством окрашивания их секрета на присутствие липидов. Автор выяснил, что в конкретный момент времени секрет активно выделяется только из 45% отверстий выводных протоков, а в период с 20 лет до 80 лет количество функционирующих желез сокращается на 50% [138]. Морфологически это проявляется атрофией ткани и так называемым выпадением железы, что подтверждают результаты мейбографии [81].

Полярные и неполярные липиды вырабатываются в железах в ходе сложного и не полностью изученного процесса. Эти липиды выделяются в каналы в ходе голокринного процесса. Поступление секрета на край века происходит при мышечных сокращениях во время движения века [171]. Именно поэтому процесс моргания является очень важным актом для опорожнения самих желез и распределения слезной пленки по глазной поверхности.

Основной причиной ДМЖ является закупорка терминальных протоков загустевшим непрозрачным секретом, содержащим кератинизированный клеточный материал. Закупорка, в свою очередь, обусловлена избыточной кератинизацией эпителия протоков и повышенной вязкостью секрета. Закупорку протоков вызывают эндогенные факторы: возраст, пол и гормональные

нарушения, а также экзогенные факторы: применение препаратов местного действия и др. [59,155,184].

В результате ДМЖ снижается доступность секрета мейбомиевых желез на границе века к слезной пленке. Следствием недостатка липидов может стать ускоренное испарение, гиперосмолярность и нестабильность слезной пленки, а также ускоренный рост бактерий на границе века, вызванная испарением сухость глаз, воспаление и повреждение поверхностных тканей глаза.

Несмотря на то, что этиология ДМЖ может отличаться от этиологии сухого кератоконъюнктивита, вызванного недостатком влаги (и обусловленного недостаточной секреторной активностью слезных желез), у этих двух нарушений есть много общих клинических проявлений. В первую очередь, это симптомы раздражения глазной поверхности, зрительные флюктуации, а также изменения стабильности слезной пленки. ДМЖ может вызвать второй часто встречающийся подтип сухого кератоконъюнктивита: кератоконъюнктивит, вызванный ускоренным испарением слезы. Эти подтипы не являются взаимоисключающими [96, 97,98, 99,101,166,167,168].

Следовательно, повышенное испарение слезной жидкости приводит к развитию синдрома сухого глаза. В настоящее время международная рабочая группа по изучению ССГ TFOS DEWS II в 2017 году предложила новое определение ССГ: «Синдром сухого глаза – это многофакторное заболевание глазной поверхности, характеризующееся потерей гомеостаза слезной пленки, которое сопровождается такими глазными симптомами, как нестабильность слезной пленки и гиперосмолярность, воспаление и повреждение поверхности глаза, а также, нейросенсорные нарушения, которые играют этиологическую роль» [172].

Кроме того, в докладе международной рабочей группы TFOS DEWS II предложена новая классификация ССГ, которая включает три формы: две основные – это вододефицитный и водоиспаряемый тип ССГ, и третью форму – смешанный тип ССГ. Данная классификация основывается на имеющихся у пациента клинических признаках и симптомов. Следует отметить, что

большинство людей с симптомами, связанными с заболеваниями глазной поверхности, страдают от ДМЖ (приводящей к избыточному испарению слезной пленки), которая сочетается с недостаточной слезопродукцией. Поэтому появление в классификации нового – смешанного типа ССГ, исходя из данных, представленных в отчете рабочей группы, ближе к реальной клинической практике, при этом данная форма ССГ со смешанной этиологией встречается в 30-70% случаев.

По данным различных исследований по «сухому глазу», проведенных в самых разных популяциях по всему миру до 2007 года, а также по данным, представленным в докладе Подкомитета Международной Рабочей группы по эпидемиологии «сухого глаза» [177], где приведены результаты крупнейших исследований – WHS и PHS [174], установлено, что это заболевание в США диагностировано у 3,23 млн. женщин и 1,68 млн. мужчин старше 50 лет, т.е. 4,91 млн. американцев после 50 лет страдают ССГ [156,159,174,177]. Следовательно, ССГ – это в наивысшей степени распространенное заболевание, которое требует дальнейшего изучения и выявления новых факторов риска, приводящих к возникновению данной патологии.

Эпидемиологические исследования по изучению ДМЖ имели ограниченный характер. Это было связано с отсутствием консенсуса по поводу четких диагностических критериев, позволяющих охарактеризовать это заболевание. Кроме того, недостаточно сведений об этиологии ДМЖ, процессах, которые ее обуславливают, и о том, на каком этапе этого заболевания возникают жалобы и симптомы. Помимо этого, неясно, проявляются ли симптомы ДМЖ с самого начала после повреждения мейбомиевых желез, или после изменения скорости поступления секрета, или являются следствием последующего повреждения глазной поверхности [172].

Опубликованные данные о распространенности ДМЖ сильно отличаются. Примечательно, что распространенность ДМЖ, по-видимому, гораздо выше среди монголоидов; в рамках различных исследований, проводимых на монголоидных пациентах, часто сообщается, что она превышает 60%. В

противоположность этому, распространенность среди европеоидов варьирует от 3,5% до 19,9%. У многих людей с клиническими признаками ДМЖ также наблюдаются симптомы сухого кератоконъюнктивита [96,172].

### **1.5 Факторы риска развития дисфункции мейбомиевых желез и водоиспаряемой формы синдрома сухого глаза**

Изучению факторов риска развития дисфункции мейбомиевых желез и связанной с ней водоиспаряемой формой ССГ уделяют пристальное внимание. Это обусловлено тем, что выявление и устранение основного этиологического фактора развития ДМЖ в каждом конкретном случае позволит максимально эффективно купировать проявления данного заболевания. Кроме того, выявление новых факторов риска развития ДМЖ позволит разработать новые направления в области профилактики и лечения этой патологии.

Ниже представлены основные факторы риска развития ДМЖ и синдрома сухого глаза:

- Работа в офисных помещениях и длительные поездки в автомобиле (кондиционированный воздух, мониторное излучение).
- Возраст пациентов старше 45 лет.
- Наличие в анамнезе системных заболеваний (ревматоидные заболевания, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, герпес, мононуклеоз, операции на тройничном нерве и др.).
- Наличие в анамнезе травм, ожогов и воспалительных заболеваний глаз (блефариты, конъюнктивиты, кератиты и др.).
- Ношение контактных линз.
- Работа в условиях повышенного воздействия вредных факторов внешней среды (сухой воздух, тепловое излучение, пыль, газы или пары растворителей).
- Воздействие табачного дыма, плавание в хлорированной воде.
- Заболевания кожи – розацеа, демодекоз кожи лица, псориаз и др.
- Прием гормональных препаратов.

- Рефракционные операции в анамнезе.
- Блефаропластика.
- Инъекции ботокса в параорбитальную область.

Следовательно, офтальмологические, системные и связанные с лечением других заболеваний (прием препаратов) факторы могут провоцировать развитие ДМЖ и ССГ. Так, можно выделить офтальмологические факторы риска развития ДМЖ и ССГ, к которым можно отнести блефарит, ношение контактных линз, наличие угревого клеща и сухой кератоконъюнктивит. Следует отметить, что существенную роль в возникновении и прогрессировании синдрома сухого глаза и дисфункции мейбомиевых желез играет ношение контактных линз. Длительное ношение контактных линз, вызывающее нарушение стабильности слезной пленки и питания роговицы, приводит к развитию хронической гипоксии тканей глаза и изменяет свойства прекоorneальной слезной пленки, что обуславливает сухость глаза [6,7,28,30,44,131,133,136,144,147,149, 150,157].

Системные факторы, способствующие развитию ДМЖ и ССГ, включают, среди прочего, дефицит андрогенов, менопаузу, старение, синдром Шегрена, содержание холестерина, псориаз, атопию, розовые угри, гипертонию и доброкачественную гиперплазию простаты (ДГП). Препараты, связанные с патогенезом ДМЖ, включают антиандрогены; препараты, используемые для лечения ДГП; препараты для гормональной терапии в постменопаузном периоде (напр., эстрогены и прогестины), антигистамины, антидепрессанты и ретиноиды.  $\Omega$ -3-жирные кислоты могут оказывать защитный эффект [3,13,14,33,41,53].

Важным фактором риска развития ССГ являются аллергические [21,22] и инфекционные заболевания переднего отрезка глаза. По данным Майчука Ю.Ф. с соавт., вторичный ССГ, как осложнение инфекционных заболеваний глаз, выявляется после аденовирусных конъюнктивитов в 80%, герпетических кератоконъюнктивитов – в 78%, бактериальных блефароконъюнктивитов – в 87%, хламидийных конъюнктивитов – в 52% случаев [19].

Невозможно недооценить степень негативного воздействия факторов

окружающей среды и современного образа жизни, включая антропогенное воздействие на глазную поверхность [18,23,28,33,46,48,52,92,193,194].

Все чаще и чаще в своей практике офтальмологи сталкиваются с последствиями косметологического воздействия на параорбитальную область, а также непосредственно на веки. К такого рода воздействиям можно отнести инъекции ботокса в параорбитальную область, блефаропластику, татуаж и наращивание ресниц, инъекции гиалуроновой кислоты и т.д. Данные манипуляции в последние годы применяются широко и нередко приводят к различного рода осложнениям со стороны органа зрения [1,10,37,48,100].

Так, ботулотоксин обладает нейротропным действием. Поэтому его введение может привести к снижению объема слезопродукции за счет нарушения иннервации, в том числе слезных желез. Кроме того, действие ботулотоксина при его инъекции в параорбитальную область может привести к возникновению нейротрофической или токсико-аллергической реакции, включая кератит, вплоть до возникновения язвы роговицы [172]. Осложнением блефаропластической операции может быть лагофтальм, что в свою очередь приводит к развитию тяжелой формы ксерофтальмии. Кроме того, нарушение архитектоники анатомических структур века после блефаропластики может способствовать возникновению отека век и развитию аллергических реакций. Использование искусственных ресниц и татуаж век также повышает риск развития аллергического или токсико-аллергического блефарита, сопровождающегося дисфункцией мейбомиевых желез, конъюнктивита, кератита. Кроме того, возможно попадание клеящего вещества в глаз, что, в свою очередь, может привести к ожогу роговицы или конъюнктивы.

К факторам риска развития ССГ также относят излучение мониторов. Нельзя представить современный мир без компьютеров. Они прочно вошли в нашу жизнь на работе и дома, значительно ее облегчив. Но компьютеризация принесла с собой и новые проблемы. Одна из них – это отрицательное влияние компьютеров на здоровье их пользователей. В первую очередь страдают глаза, так

как длительная работа на компьютере имеет комплексное действие на орган зрения [36,40,118].

Изменения, которые могут происходить в органе зрения при длительной работе с компьютером, это появление (или прогрессирование уже имеющейся) близорукости и дисфункция мейбомиевых желез (ДМЖ) с последующим развитием синдрома роговично-конъюнктивального ксероза. Офтальмологические симптомы, возникающие у пользователей компьютером, были объединены под общим названием компьютерный зрительный синдром (КЗС). По статистике у одного из трех пользователей компьютерными приборами регулярно проявляются симптомы сухости и раздражения глазной поверхности. Применение контактных линз усиливает эти проявления [11,12,61,152].

Можно выделить ятрогенные факторы, приводящие к развитию ДМЖ И ССГ. К ним можно отнести эксимерлазерные операции, воздействующие на эпителий (ФРК) и строму роговицы (формирование лоскута при ЛАСИК) и повреждающие в ней нервные окончания [24,32,47,135,170,179]. Эти изменения приводят к нарушению стабильности слезной пленки и продукции слезной жидкости в послеоперационном периоде, что вызывает сухость глаза [15,17].

Наличие в составе препаратов консервантов также является одним из факторов риска развития ССГ [129,135,137,141,142,160,178]. Особенно страдают пациенты, которые используют лекарственные средства, содержащие консерванты длительно и даже пожизненно, например, пациенты с глаукомой [27,147,150].

Следует отметить, что основным фактором риска развития ССГ является дисфункция мейбомиевых желез [20,72,181]. В материалах Международного семинара по дисфункции мейбомиевых желез (ДМЖ), опубликованных в 2011 году, наряду с вопросами терминологии, классификации, диагностики и лечения, рассмотрены факторы риска и эпидемиология ДМЖ [38,50,51,107].

Таким образом, вышеперечисленные факторы, на наш взгляд, необходимо учитывать при сборе анамнеза и выборе способа лечения.

## 1.6 Дисфункция мейбомиевых желез и гормональный статус

Мейбомиевы железы обильно иннервированы, а их функция регулируется андрогенами, эстрогенами, прогестинами, ретиноевой кислотой и факторами роста, и, возможно, нейротрансмиттерами [79,84,106,125, 191,183].

Известно, что уровень половых гормонов (андрогенов, эстрогенов, прогестерона) влияет на структуру слезных и мейбомиевых желез, конъюнктивы, бокаловидных клеток, роговицы, передней камеры, радужки, ресничного тела, хрусталика, стекловидного тела и сетчатки [87,100,104].

В настоящее время изучению взаимосвязи между эстрогенным дефицитом и слезопродукцией посвящается множество исследований.

Так, исследования, направленные на изучение влияние гормонального фона на функциональную активность мейбомиевых желез доказали, что у женщин в климактерическом периоде развиваются клинические и функциональные признаки ССГ различной степени выраженности [5,29,49]. При этом степень выраженности проявления признаков ССГ была определена у пациенток с тяжелым течением климактерического синдрома. При легком течении климактерического синдрома наблюдались, соответственно, признаки роговично-конъюнктивального ксероза легкой степени [43].

Авторы сообщают, что выявлена выраженная корреляция стадий менопаузы с возрастом пациенток (средний возраст  $63,5 \pm 2,2$  года). В первой возрастной подгруппе (возраст от 40 до 55 лет) сохранялись менструальные циклы и легкие проявления эстроген-дефицитного состояния. Во второй подгруппе (возраст 55-60 лет) отмечалось угасание овариальной функции и средняя степень клинических проявлений синдрома сухого глаза. Клинические признаки его находились в прямой зависимости от проявлений эстроген-дефицитного состояния [2,5,54,90,191].

Таким образом, ДМЖ и ССГ у пациенток в постменопаузе проявляется преимущественно субъективными расстройствами, которые находятся в прямой корреляционной зависимости от степени выраженности климактерических

расстройств.

Обрубов А.С. сообщает об общих закономерностях морфологических изменений в мейбомиевых железах после применения как эстрогенных препаратов, так и суис-органных (гомеопатических препаратов) препаратов эстрогеноподобной направленности, а также после воздействия импульсным низкочастотным электромагнитным полем. Наблюдаются следующие закономерности: регулируемый воспалительный процесс и однонаправленный характер изменений со стороны как структурных компонентов секреторных отделов и выводного протока мейбомиевых желез, так и со стороны сосудов век, создает условия для стабилизации процесса выработки и выведения секрета МЖ. У женщин в период пери- и постменопаузы определена сильная прямая корреляционная связь ( $r=0,818$ ;  $p<0,05$ ) между частотой встречаемости симптомов эстрогенного дефицита и слезопродукцией. Наиболее распространенными клиническими вариантами синдрома «сухого глаза» у женщин в климактерическом периоде являются латентная, легкая и среднетяжелая клинические формы. У женщин в позднем репродуктивном периоде латентная форма синдрома «сухого глаза» выявлена в 21,2% случаев, легкая форма – в 10,4% случаев. У женщин в перименопаузе латентная форма синдрома «сухого глаза» выявлена в 19,6%, а легкая форма – в 41,1% случаев. У женщин в постменопаузе латентная форма синдрома «сухого глаза» выявлена в 8,3%, легкая форма – в 45,8%, а среднетяжелая – в 30,6% случаев [29].

Jin X. с соавт. сообщает о негативном влиянии заместительной гормональной терапии, назначаемой женщинам в пременопаузе, на функциональное состояние мейбомиевых желез. Авторы считают, что связь между старением и ДМЖ давно признана. Однако в немногих исследованиях была рассмотрена взаимосвязь между ДМЖ и заместительной гормональной терапией у женщин с перименопаузой. Результаты проведенного исследования показывают, что у женщин с перименопаузой, использующих заместительную гормональную терапию, ДМЖ встречается чаще и имеет более высокую степень выраженности [105].

Следует отметить, что проведенные исследования показали, что, несмотря на очевидное влияние уровня эстрогенов на процесс слезообразования и его связь с симптомами ССГ и ДМЖ, при менопаузе определено влияние сниженного уровня андрогенов на данный симптомокомплекс. Причем, авторы полагают, что низкий уровень андрогенов является решающим фактором риска развития ССГ. Кроме того, установлено, что гормональная терапия с применением эстрогенов или эстрогенов плюс прогестаген имеет ограниченное преимущество при проведении лечения, направленного на снижение степени выраженности симптоматики ССГ. При этом в отдельных случаях данные симптомы могут даже прогрессировать (уменьшаются показатели теста Ширмера и времени разрыва слезной пленки). Однако системная или местная терапия андрогенами показала многообещающие результаты в отношении улучшения состояния сухих глаз [90].

Другие исследования свидетельствуют о том, что эстроген сыворотки, по-видимому, является ключевым фактором в развитии ДМЖ. Авторы приходят к выводу, что в связи с влиянием уровня эстрогенов на функциональное состояние мейбомиевых желез, именно дисфункция мейбомиевых желез играет ключевую роль в развитии синдрома сухого глаза, не связанного с синдромом Шегрена [87].

Таким образом, множественные исследования, проведенные в области изучения влияния гормонального фона на функциональное состояние мейбомиевых желез в пре- и менопаузе и при проведении заместительной гормональной терапии, свидетельствуют о наличии выраженной связи между данными процессами. Однако практически отсутствуют данные о научных исследованиях в области изучения влияния гормонального фона, изменяющегося при беременности на функциональное состояние МЖ, а также широко применяемой гормональной терапии при подготовке к проведению ЭКО на слезопродуцирующую систему и глазную поверхность. Учитывая увеличение количества пациентов, предъявляющих жалобы на ощущение дискомфорта, сухость в глазах, непереносимость контактных линз, включая женщин фертильного возраста и беременных, очевидна необходимость в проведении исследований в данной области.

## **1.7 Современные подходы к диагностике и лечению ДМЖ, ячменя и халязиона**

Диагностика ДМЖ и связанной с ними водоиспаряемой формы ССГ основана на выявлении основного этиологического фактора, вызвавшего данное заболевание, и определении распространенности патологического процесса. Обследование пациентов с дисфункцией мейбомиевых желез и водоиспаряемой формой синдрома сухого глаза начинается со сбора анамнеза, который часто играет ключевую роль в постановке диагноза. Как правило, дополнительно к анамнестическим данным для постановки диагноза при ДМЖ применяют общепринятые диагностические методы – тест Ширмера, определение времени разрыва слезной пленки, компрессионная проба, данные осмотра за щелевой лампой. Ранняя диагностика ДМЖ позволяет не только облегчить страдания пациентов, но и предотвратить дальнейшее прогрессирование процесса за счет использования адекватной терапии.

Кроме того, дисфункция мейбомиевых желез может привести не только к повышенному испарению слезы и развитию ССГ, но и к возникновению острого воспалительного процесса в веках – мейбомуита, ячменя, а также хронического воспалительного очага – халязиона.

Халязион – хроническое, локализованное липогранулематозное воспаление мейбомиевых желез. Основной причиной возникновения халязиона является закупорка мейбомиевой железы. В некоторых исследованиях сообщается о том, что причиной формирования халязиона является витамин А [126]. Халязион следует дифференцировать с различными заболеваниями, например с амилоидозом или новообразованиями век [75,103,127,148,158,189].

Следует отметить, халязион – это острое или хроническое воспаление век, возникающее вследствие обструкции сальных желез век – мейбомиевых или желез Цейса и Моля. Причинами нарушения дренажных функций этих желез могут быть акне, розацеа, а также блефарит и ячмень. В свою очередь, необходимо дифференцировать ячмень и халязион.

Классически ячмень появляется как небольшая пустула вдоль края век. Ячмень, в отличие от халязиона, имеет характерную острую воспалительную реакцию, затрагивающую окружающие ткани, в то время как халязион локализован и имеет склонность к хроническому течению.

Итак, ячмень, также известный как *hordeolum*, это болезненный, острый инфекционный процесс верхнего или нижнего века, который вызывается бактериальной инфекцией (в 90-95% случаев золотистым стафилококком) и чаще всего наблюдается при ослабленном иммунитете (например, после простудных заболеваний). Выделяют наружный и внутренний ячмень. Наружный ячмень — острое гнойное воспаление волосяного фолликула ресницы или сальной железы Цейса, которая располагается около луковицы ресницы. Внутренний ячмень представляет собой острую стафилококковую инфекцию мейбомиевой железы или ее долики. Содержимое такого очага высвобождается на заднем крае века [68,74,85,116].

Симптомы обеих форм — воспаление и отёк края века, покраснение, болезненность. Для постановки диагноза ячменя и халязиона достаточно сбора анамнеза и осмотра на щелевой лампе. После постановки диагноза ячменя или халязиона назначается соответствующая терапия. Как правило, ячмень проходит самостоятельно, и необходимость в антибиотиках и хирургическом вмешательстве возникает редко, чаще, при внутреннем ячмене. Чтобы ускорить выздоровление и предотвратить распространение инфекции, некоторые авторы рекомендуют применение горячих компрессов на область ячменя [68,115]. Однако к данной процедуре следует относиться с большой осторожностью, так как острый воспалительный процесс под действием температуры может обостриться.

Кроме того, пациентам назначают антибактериальную мазь для глаз, например с эритромицином, которую применяют дважды в день. Существует мало доказательств, свидетельствующих о пользе от использования местных антибиотиков, но рекомендуют использовать мазь с эритромицином в течение 7-10 дней. Применение антибиотиков перорально применяют редко, только в случаях выраженной воспалительной реакции и риске генерализации

инфекционного процесса. Дренирование полости ячменя больших размеров может проводить только офтальмолог [115,130].

При лечении халязиона применяется другая тактика лечения. Лечение халязиона начинают с консервативной терапии. Применяют горячие компрессы и обработку век гигиеническими средствами. Учитывая тот факт, что этиология халязиона является неинфекционной, антибиотики не нужны. Однако некоторые авторы рекомендуют проводить лечение не только горячими компрессами, но и антибактериальными каплями или каплями, содержащими антибиотик в комбинации с дексаметазоном. Данное лечение показано в тех случаях, когда халязион сформировался менее двух месяцев назад [80]. Активно в лечении острого мейбوميита и профилактически в отношении халязиона применяется азитромицин как местно капельно, так и перорально [25,67,145,78].

При рецидивирующем халязионе или в тех случаях, когда консервативное лечение было неэффективно, может потребоваться введение кортикостероидов в полость халязиона [109,108]. В том случае, если введение препарата оказалось неэффективным, проводят хирургическое лечение – разрез и выскабливание халязиона вместе с его капсулой. Данные процедуры проводит офтальмолог амбулаторно [66,68]. Есть работы, подтверждающие эффективность хирургического удаления халязиона с одномоментной инъекцией триамцинолона [66]. Проведение такого способа лечения особенно целесообразно при рецидивирующей форме халязиона.

Для профилактики развития ячменя и халязиона необходимо регулярное очищение поверхности век и дренирование сальных желез века. С этой целью проводятся курсы гигиены век [172].

Следует отметить, что заболевания век, включая дисфункцию мейбомиевых желез, ячмень и халязион, возникают или обостряются на фоне измененного иммунного статуса. Известно, что беременность приводит к изменениям в иммунном статусе, что обусловлено различными патогенетическими механизмами, включая изменение гормонального фона. Однако в настоящее время данные вопросы недостаточно изучены и требуют проведения научных

исследований для разработки комплексных подходов к лечению ДМЖ, мейбомуита, ячменя и халязиона, особенно при беременности, когда лечебные процедуры требуют исключительно деликатного подхода.

## ГЛАВА II МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Клинические характеристики пациентов

Исследование выполнено на кафедре офтальмологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства», в ООО «Клиника доктора Куренкова».

На первом этапе работы все пациенты, вошедшие в исследование, были разделены на 2 группы. Первая группа – беременные женщины (62 человека); вторая группа – не беременные женщины фертильного возраста (64 человека). Разделение пациентов на такие группы позволило, в рамках нашего исследования, оценить влияние беременности на состояние слезопродуцирующей системы. Средний возраст пациентов, вошедших в исследование, составил  $32,28 \pm 6,17$  лет, при этом средний возраст беременных –  $32,44 \pm 5,12$ , не беременных –  $32,16 \pm 6,96$ , следовательно, группы были сопоставимы по возрасту.

Пациенты первой группы, в зависимости от характера наступления беременности, также были распределены на две группы: первая А группа – беременные женщины с физиологической беременностью (32 человека), первая В группа – женщины с беременностью, наступившей вследствие экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) (30 человек).

Критериями включения были возраст женщин от 20 до 45-ти лет. Критерии исключения – аутоиммунные заболевания в стадии обострения, острые воспалительные заболевания переднего и заднего отрезка глаза, глаукома, ранний послеоперационный период после офтальмохирургического вмешательства, наличие интраокулярных патологических изменений (гемофтальм, отслойка оболочек глаза, новообразования).

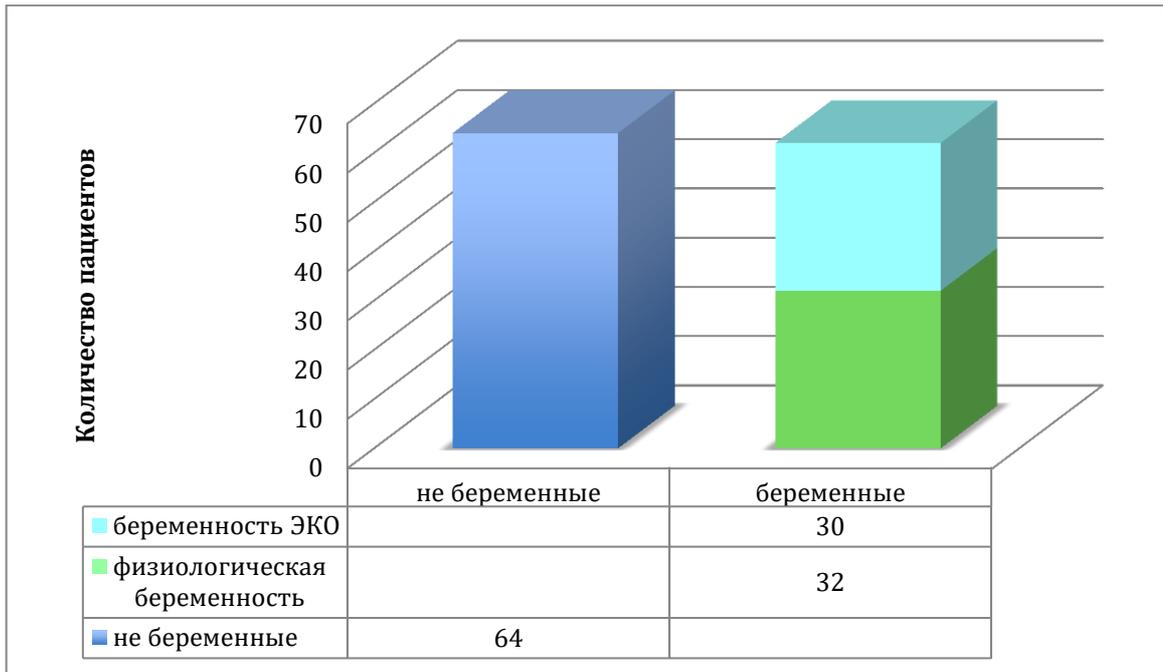


Рисунок 1 - Распределение пациентов по группам

## 2.2. Клинические методы обследования пациентов

В ходе исследования всем пациентам проведено офтальмологическое обследование по стандартной схеме: сбор анамнеза, визометрия, биомикроскопия, рефрактометрия, пневмотонометрия, тесты на определение уровня слезопродукции: тест Ширмера, определение времени разрыва слезной пленки (проба Норна), компрессионная проба, биометрия мейбомиевых желез, мейбография.

При сборе анамнеза большое внимание уделяли жалобам пациентов, так как для тех, кто страдает ССГ, характерны следующие специфические жалобы:

- чувство жжения в глазах;
- ощущение «сухости» в глазах;
- покраснение, отек глаз и век;
- зуд в области век;
- ощущение дискомфорта в глазах;
- ощущение утомления глаз, особенно, при работе с компьютерной

техникой;

- неустойчивое «флюктуирующее» зрение (за счет нарушения слезной пленки, и, как следствие, потери гладкой рефракционной поверхности);
- слезотечение;
- светобоязнь;
- повышенная чувствительность к табачному дыму;
- резь в глазах при инстилляции препаратов.

Жалобы оценивали по 5-ти бальной системе:

- 0 баллов – жалоб нет;
- 1 балл – жалобы выражены незначительно, возникают периодически;
- 2 балла – жалобы выражены умеренно, но имеют постоянный характер;
- 3 балла – выраженные жалобы, усиливающиеся к вечеру;
- 4 балла – максимально выраженные жалобы.

В результате учитывали сумму всех баллов. При этом максимально возможным количеством баллов считали 40, минимальным – 0.

При сборе анамнеза обращали внимание на наличие факторов риска.

Исходя из того, что диагноз ССГ во многом зависит от влияния факторов риска на глазную поверхность, в ходе сбора анамнеза определяли наличие или отсутствие следующих факторов риска:

- работа в офисных помещениях и длительные поездки в автомобиле (излучение монитора, кондиционированный воздух);
- возраст пациентов старше 45 лет;
- наличие в анамнезе системных заболеваний
- наличие в анамнезе травм, ожогов, глазных операций и воспалительных заболеваний глаз (блефариты, конъюнктивиты, кератиты и др.);
- ношение контактных линз;
- работа в условиях повышенного воздействия вредных факторов внешней среды (сухой воздух, тепловое излучение, пыль, газы или пары

растворителей);

- воздействие табачного дыма, плавание в хлорированной воде;
- заболевания кожи – розацеа, демодекоз кожи лица, псориаз и др.

После сбора анамнеза, выделяли основной этиологический фактор развития ССГ и определяли форму ССГ.

В ходе исследования для оптимизации проведения сравнительного анализа между группами были выделены параметры, характеризующие соматический и офтальмологический статус. Следует отметить, что критерием отбора для выделения параметров служила связь этих параметров со слезопродуцирующей системой. Такими соматическими параметрами явились: встречаемость аллергических и аутоиммунных заболеваний (1 – есть, 0 – нет), наличие заболеваний ЖКТ, прием тиреотропных препаратов или нарушение функции щитовидной железы, соматический статус (0 – норма, 1 – патология). К офтальмологическим параметрам отнесены: контактные линзы (нет – 0, да – 1), длительность ношения контактных линз в течение суток (1 – 3-4 часа, 2 – больше 5-ти часов, 3 – больше 12-ти часов), жалобы на сухость, дискомфорт (степень выраженности от 0 до 4 баллов), гиперемия, отек конъюнктивы (степень выраженности от 0 до 4 баллов), проба Ширмера (миллиметры), ВРСП – время разрыва слезной пленки (секунды), мейбометрия (от 0 до 8 баллов), мейбография (0 – норма, 1 – патология), симптомокомплекс ССГ (1 – есть отклонения от нормы одного из показателей, характеризующих ССГ – тест Ширмера, жалобы на сухость, ВРСП, мейбометрия, мейбография, 0 – нет отклонений от нормы).

### 2.2.1. Особенности проведения биомикроскопии у пациентов с ССГ.

Важным дифференциально диагностическим подходом при постановке диагноза синдрома сухого глаза и дисфункции мейбомиевых желез является оценка состояния глазной поверхности при проведении биомикроскопического исследования с помощью щелевой лампы, при этом оценивают следующее:

- состояние век (наличие закупорки устьев протоков мейбомиевых желез, кист, атрофии протоков мейбомиевых желез, «выпадения» мейбомиевых желез, телеангиоэктазий, гиперемии, отека краев век, присутствие чешуек, корочек и др.) (рисунки 2-6);
- состояние конъюнктивы (наличие конъюнктивальной инъекции; образование конъюнктивальных складок параллельно краю века
- патогномичный признак ССГ, который чаще всего наблюдаются в нижнем наружном квадранте; кисты конъюнктивы и др.);
- состояние эпителия роговицы (наличие участков «сухости» эпителиального покрова, эпителиопатии в виде шероховатости эпителия, дистрофических очагов, неоваскуляризации, рубцов роговицы);
- состояние слезной пленки (равномерность покрытия роговицы слезной пленкой после моргания, наличие включений в виде мелких комочков, образование пены, нитей).



Рисунок 2 – Множественные халязионы верхнего века у пациентки с хроническим мейбوميитом

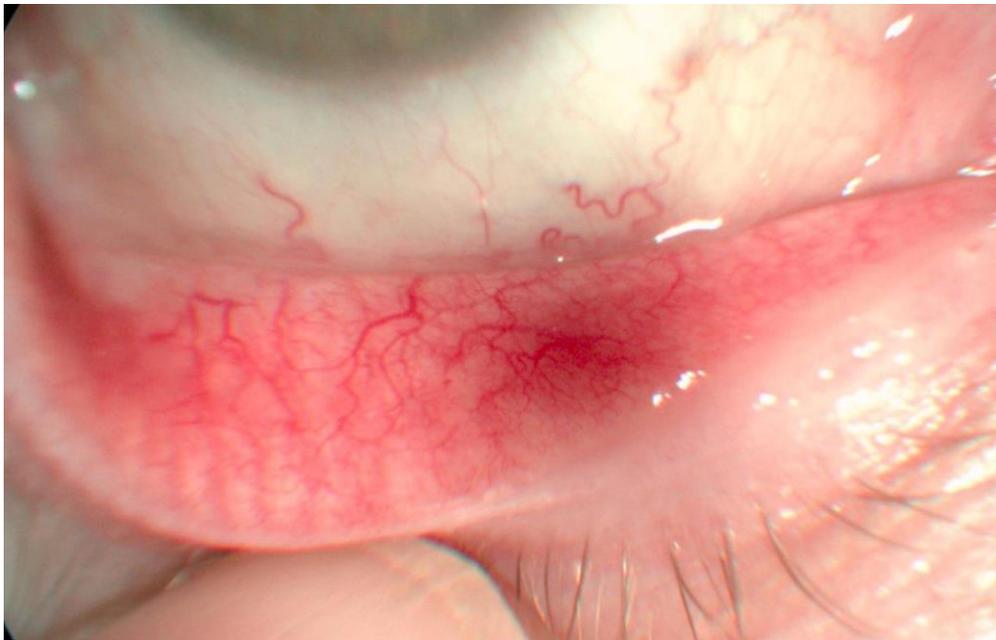


Рисунок 3 - Частичное «выпадение» мейбомиевой железы на фоне хронического блефарита

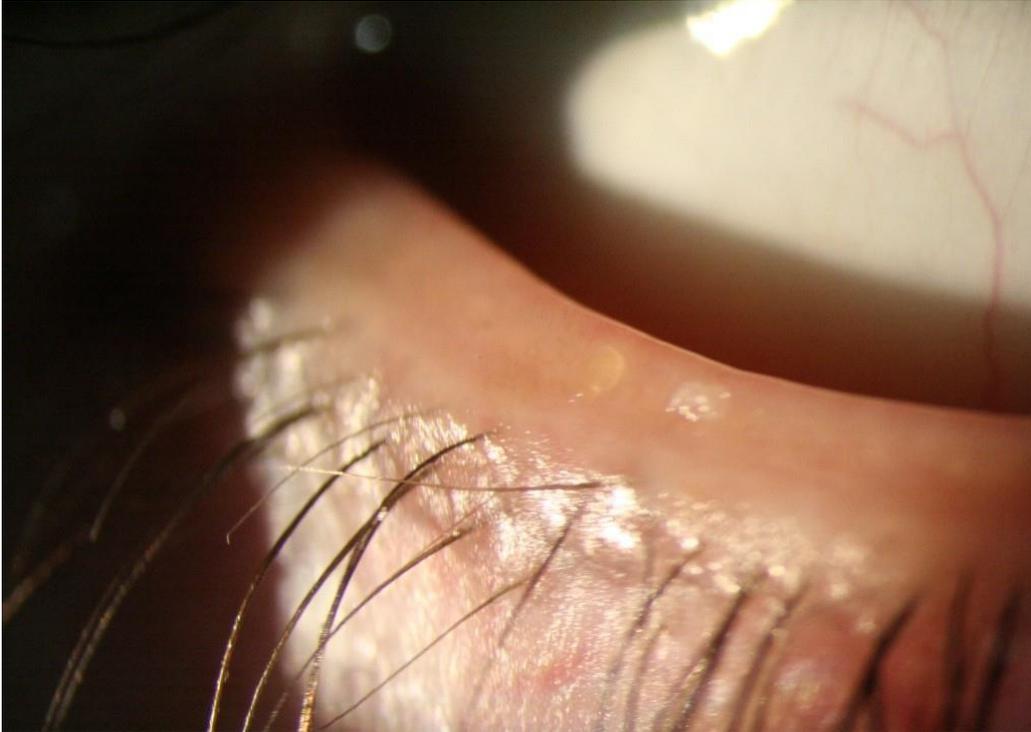


Рисунок 4 - Кисты выводных протоков мейбомиевых желез на фоне хронического блефарита

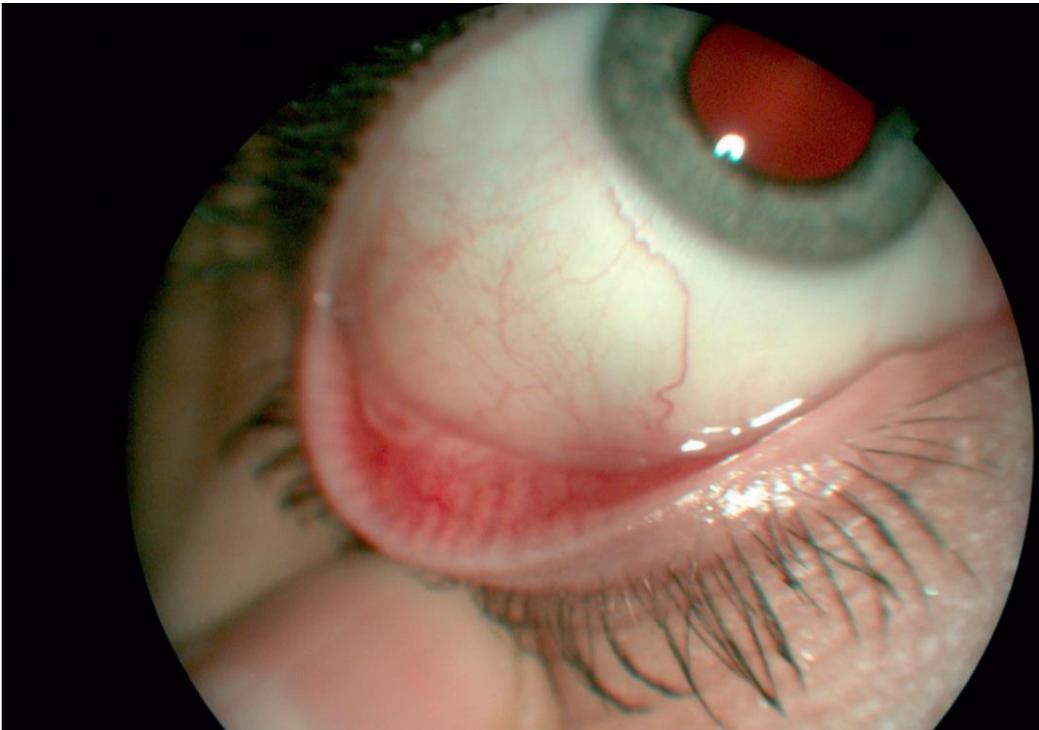


Рисунок 5 - Пациентка В. 27 лет без признаков функционального нарушения мейбомиевых желез

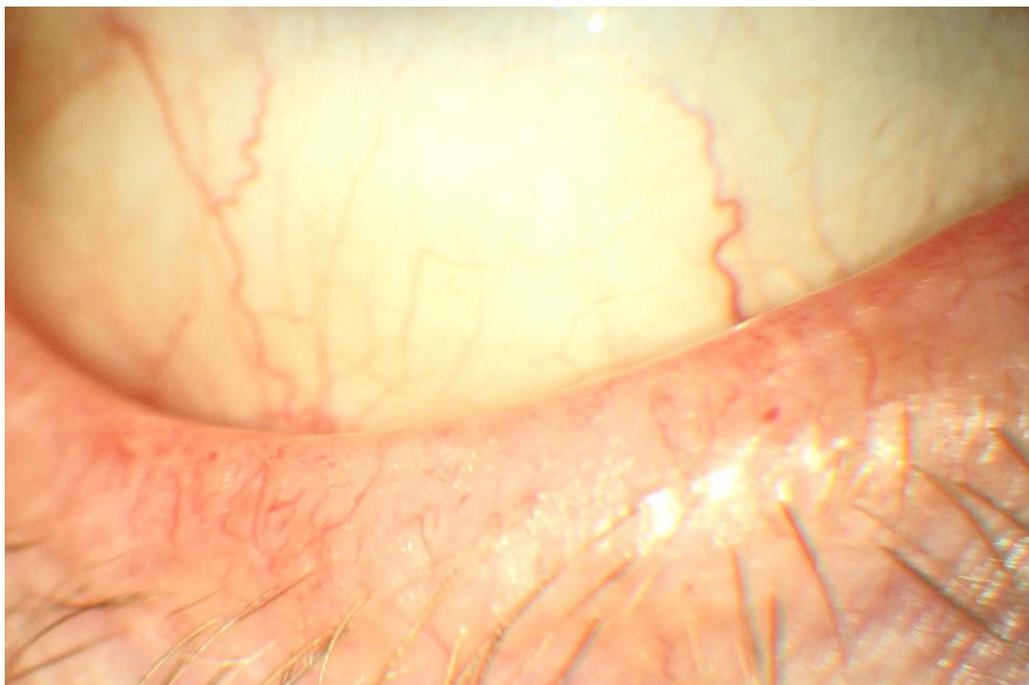


Рисунок 6 Пациентка, 42 года. Телеангиэктазии, атрофия протоков мейбомиевых желез на фоне длительного хронического блефарита.

Гиперемия и отечность ресничных краев век оценивали по 5-ти бальной шкале:

- 0 баллов – гиперемии и отечности нет;
- 1 балл - незначительная гиперемия;
- 2 балла – умеренная гиперемия;
- 3 балла – значительная гиперемия;
- 4 балла – сильно выраженная.

Баллы суммировали, после чего определяли средний общий балл.

### **2.3. Методики проведения функциональных тестов**

Для оценки функционального состояния слезопродукции, в ходе работы применяли следующие методики: для оценки объема водного компонента слезной жидкости определяли высоту слезного мениска и проводили тест Ширмера; для оценки качественного и количественного состава липидного

компонента слезной пленки определяли время разрыва слезной пленки (ВРСП), выполняли компрессионную пробу, а также биометрию мейбомиевых желез.

### 2.3.1. Методика проведения теста Ширмера

Проба, предложенная Schirmer O. в 1903 году и названная в честь него (проба Ширмера), позволяет оценивать состояние суммарной (основной и рефлекторной) слезопродукции. Пробу проводят за счет использования абсорбционных свойств полоски фильтровальной бумаги. Мы применяли набор готовых тестовых полосок фирмы Baush&Lomb. Каждая полоска имеет выемку, условно разделяющую полоску на две части. Короткая, закругленная часть, длиной 5 мм, предназначена для введения в конъюнктивальный мешок, длинная (ниже выемки, 35 мм) – для регистрации результатов исследования. Пациенту предлагали посмотреть вверх и одновременно пальцем одной руки оттягивали нижнее веко немного вниз, а второй рукой аккуратно вставляли короткий загнутый конец тестовой полоски за нижнее веко в латеральной трети глазной щели. При этом загнутая часть полоски своим концом достигала дна нижнего свода конъюнктивы (не касаясь роговицы), а перегиб – края века. Пробу проводили одновременно на обоих глазах. В момент введения тестовых полосок включали секундомер. Пациента просили закрыть глаза, полоски извлекали через 5 минут и измеряли (от места сгиба) длину увлажненной части. Нормальным показателем принято считать смачивание тестовой полоски величиной не менее 15мм за 5 минут.

Показатели теста Ширмера:

Норма	$\geq 15$ мм за 5 мин
Незначительная недостаточность слезной жидкости	$> 10$ до 15мм за 5 мин.
Выраженная недостаточность слезной жидкости	$> 5$ до 10 мм за 5 мин.
Тяжелая недостаточность слезной жидкости	$\leq 5$ мм за 5 мин

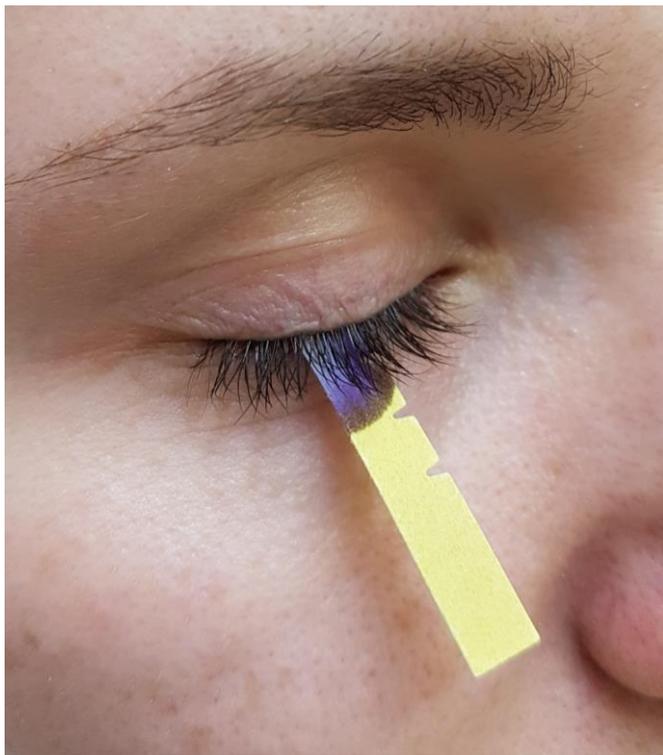


Рисунок 7 Методика проведения теста Ширмера

### **2.3.2. Методика проведения теста на определение времени разрыва слезной пленки (ВРСП)**

При определении времени разрыва слезной пленки (проба по Норну) (Norn M.S., 1969) обследуемого пациента просили посмотреть вниз и, оттянув верхнее веко, орошали область лимба в меридиане 12 часов одной каплей 0,1% раствора флюоресцеина-натрия. Осветитель щелевой лампы был снабжен кобальтовым фильтром, ограничен максимально высокой щелью средней ширины и отклонен под углом  $30^\circ$  по отношению к микроскопу. После включения щелевой лампы пациента просили моргнуть и широко открыть глаза. В этот момент включали секундомер. Обследуемый не должен был моргать. С помощью щелевой лампы наблюдали за окрашенной поверхностью слезной пленки и определяли место, где в слезной пленке возникал разрыв (черная

«дыра», сухое пятно). Секундомер останавливали в тот момент, когда «дыра» начинала увеличиваться или образовывались радиальные ветви. Пробу проводили по три раза на каждом глазу, а результаты усредняли. Клинически значимым нарушением стабильности слезной пленки считали, когда разрыв происходил в первые 10 секунд (рисунок 17).

### **Время разрыва слезной пленки (ВРСП) (Norn M.S.,1969)**

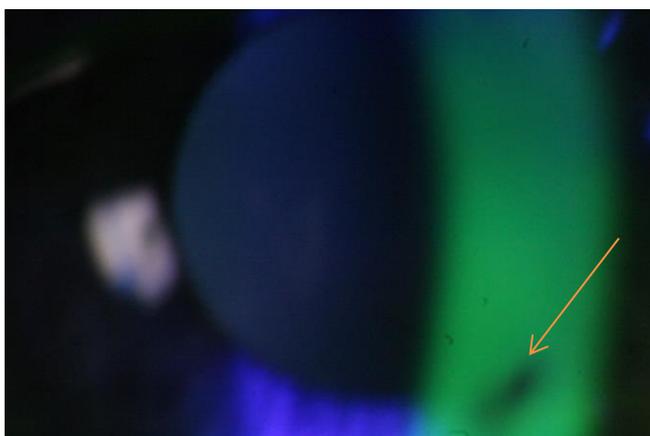


Рисунок 8 - Зона разрыва слезной пленки при проведении пробы на определение ВРСП (пробы Норна). Участок разрыва окрашенной флюоресцеином слезной пленки в синем свете щелевой лампы, проявляющегося в виде «черной дыры»

Показатели пробы по Норну:

Норма	>10 секунд
Незначительное снижение показателей	5-10 секунд
Резкое снижение показателей	< 5 секунд

### **2.3.3. Методика проведения биометрии мейбомиевых желез**

Исследование проводили с помощью щелевой лампы, при этом осветитель без фильтра с максимально высокой щелью средней ширины отклоняли под углом 30° по отношению к микроскопу. В качестве стандартизированного

измерительного прибора использовали прозрачную пластиковую линейку с миллиметровыми рисками черного цвета, предварительно обработанную 95% спиртом.

При проведении биометрии оценивают 4 показателя:

1. Среднее расстояние между устьями протоков соседних мейбомиевых желез, которые открываются на реберном крае века ( $d$ );
2. Среднее соотношение между размером устья протока мейбомиевой железы и расстоянием между устьями протоков соседних мейбомиевых желез (например, 1:5; 1:4 и т.д.) ( $id$ );
3. Средний размер мейбомиевых желез которые визуализируются при вывернутом кнаружи веке ( $g$ );
4. Среднее соотношение между расстоянием между мейбомиевыми железами и размером мейбомиевых желез (например, 1:4; 1:3 и т.д.) ( $ig$ ).

Исследование проводят в 2 этапа.

1-ый этап. В поле обзора микроскопа включают реберный край нижнего века с открывающимися на нем устьями протоков мейбомиевых желез, при этом нижний край века слегка оттягивают книзу и кнаружи. Прозрачную пластиковую линейку фиксируют на переносице, а ее край с миллиметровыми рисками подводят к реберному краю нижнего века в зону светового пучка щелевой лампы и измеряют расстояние между устьями соседних протоков мейбомиевых желез ( $d$ ), затем определяют среднее соотношение между размером устья протока мейбомиевой железы и расстоянием между устьями протоков соседних мейбомиевых желез ( $id$ ).

2-ой этап. В поле обзора микроскопа включают край нижнего века, который оттягивают сильнее, чем в первой части исследования, книзу и кнаружи, где визуализируются МЖ (желтоватого цвета). Прозрачной пластиковой линейкой измеряют средний размер мейбомиевых желез ( $g$ ); после чего определяют среднее соотношение между расстоянием между мейбомиевыми железами и размером мейбомиевых желез ( $ig$ ).

Биометрию проводят между тремя, друг за другом расположенными устьями протоков мейбомиевых желез и самими мейбомиевыми железами на каждом глазу, результаты усредняют и переводят в баллы, после чего рассчитывают биометрический индекс мейбомиевых желез, который характеризует морфо-функциональное состояние мейбомиевых желез (рисунок 19).

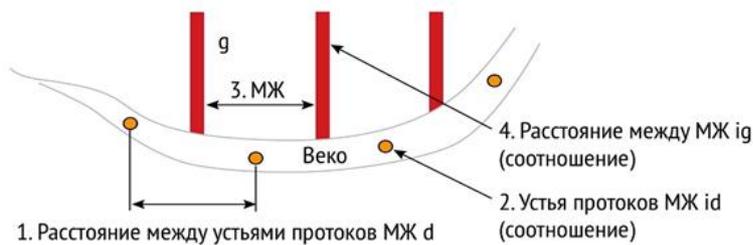


Рисунок 9 - Схема биомикроскопической картины при проведении биометрии мейбомиевых желез

Нами разработана следующая бальная оценка биометрических показателей мейбомиевых желез:

- Величина  $g$  - 0.8-0.9 мм соответствует 2 баллам; менее 0.8 мм – 1 баллу.
- Величина  $d$  - 0.8-0.9 мм соответствует 2 баллам; менее 0.8 мм – 1 баллу.
- Величина  $id$  - 1:4 соответствует 2 баллам; более 1:4 – 1 баллу.
- Величина  $ig$  – 1:3 соответствует 2 баллам; более 1:3 – 1 баллу.

На основании бальной оценки нами разработана формула расчета биометрического индекса мейбомиевых желез:

$$\text{Биометрический индекс мейбомиевых желез} = d + id + g + ig$$

При величине индекса в 7 - 8 баллов оценивают морфо-функциональное состояние МЖ как нормальное.

При величине индекса в 5 – 6 баллов – как частичную дисфункцию мейбомиевых желез.

При величине индекса в 4 балла - как выраженную дисфункцию мейбомиевых желез (рисунки 20-21).

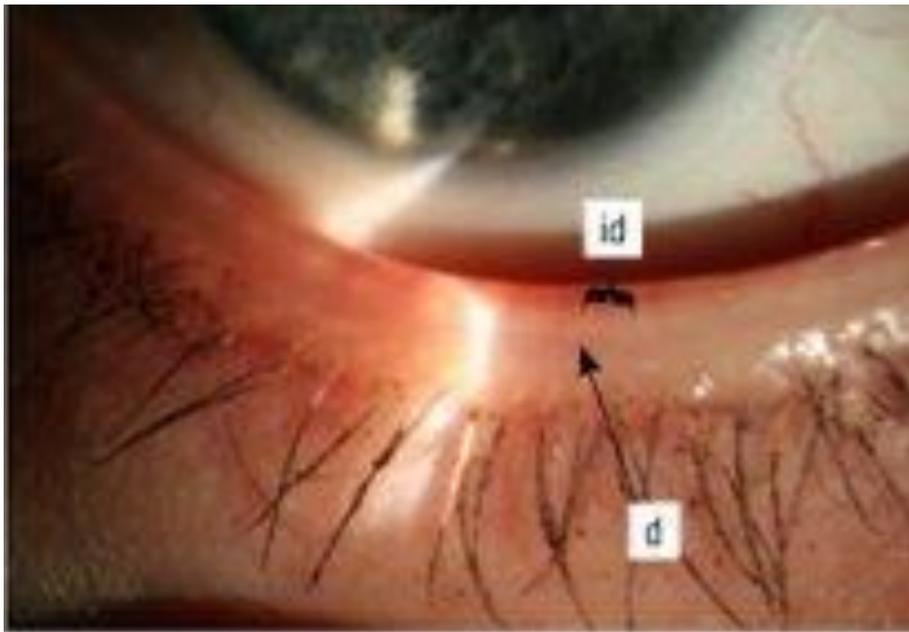


Рисунок 10 - Биомикроскопическая картина проведения биометрии МЖ

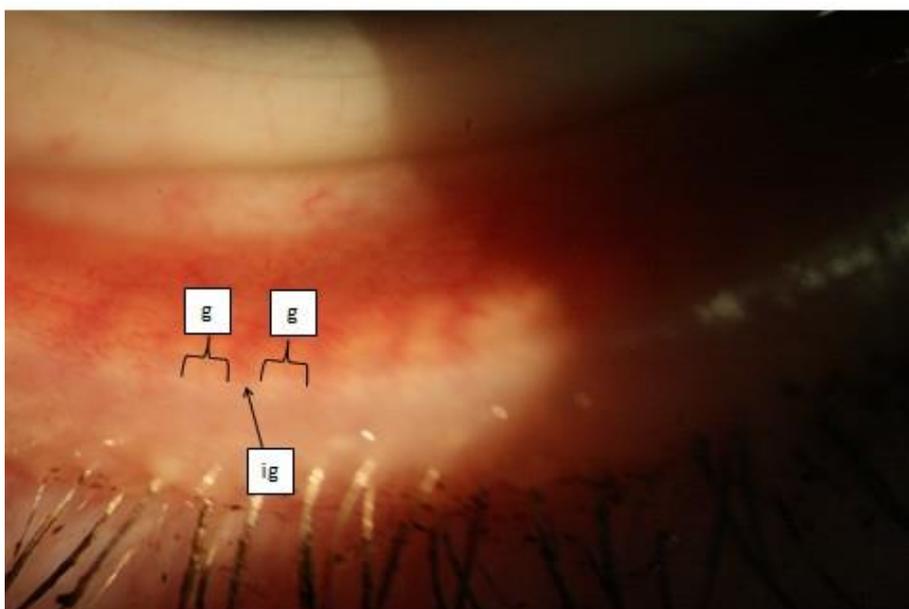


Рисунок 11 - Биомикроскопическая картина проведения биометрии МЖ

### 2.3.4. Методика проведения мейбографии

Для визуализации мейбомиевых желез применяли немидриатическую фундус-камеру TOPCON TRC-NW300, предназначенную для фоторегистрации глазного дна. Немидриатическая фундус-камера TOPCON TRC-NW300 оснащена инфракрасной камерой, работающей в режиме наведения, что необходимо для того, чтобы на этапе наведения и фокусировки изображения не произошло сужение зрачка. Техника процедуры сводится к следующему: сканируют внутреннюю поверхность вывернутого века немидриатической камерой в режиме наведения (в инфракрасном свете) (рис. 12). На мониторе фундус-камеры появляется черно-белое изображение мейбомиевых желез. При необходимости полученное изображение – ацинусы мейбомиевых желез в виде участков гиполюминисценции и промежутки между железами или «выпавшие» железы и протоки желез в виде участков гиперлюминисценции - можно документировать любым устройством, оснащенным видеокамерой, включая телефон.

В своей работе мы применяли классификацию структуры МЖ, предложенную Pult and Riede-Pult в 2005 году, основанную на определении процента выпавших желез: стадия 0 – нет выпавших МЖ; стадия 1 – до 25%; стадия 2 - 25-50%, стадия 3 – 51-75%; стадия 4 – больше 75%.





Рисунок 12 - Мейбография при применении немидриатической фундус-камеры TOPCON TRC-NW300. Стадия 0 – нет выпавших желез

#### 2.4. Методика проведения гигиены век

Гигиена век состоит из двух этапов: 1. Теплые компрессы; 2. Самомассаж век.

- **Теплые компрессы:**

Сначала проводят теплые компрессы, для чего ватные диски смачивают горячей водой, затем накладывают на закрытые веки на 1-2 минуты.

- **Самомассаж век:**

Проводят самомассаж век с гелем. Для этого пациент наносит гель на кончики пальцев или ватную палочку и мягкими круговыми движениями параллельно краям и в направлении к устьям желез проводит массаж век, включая ресничный край, в течение 1-2 минут.

Процедуру проводят ежедневно, в течение 1-2 минут, 2 раза в день, утром

и вечером в течение одного месяца, при возобновлении симптомов осуществляют повторный курс с интервалом 1 месяц.

## **2.5. Методика проведения хирургического удаления халязиона**

**Ход операции:** После обработки кожи века раствором Повидон-йода 10% проводят местную инфильтрационную анестезию инъекционной иглой 30g Sol.Lidocaini 0.3 мл. Устанавливают окончательный зажим. Проводят разрез кожи века лезвием в зоне халязиона параллельно краю века (в случае наружного расположения халязиона) или разрез тарзальной конъюнктивы перпендикулярно краю века (при внутреннем расположении халязиона). Рассекают капсулу халязиона. Проводят эвакуацию содержимого халязиона с помощью ложечки Фолькмана. Проводят забор содержимого для гистологического исследования в стерильный контейнер. Проводят щадящую резекцию капсулы. Зону хирургического вмешательства промывают суспензией Триамцинолона ацетонида или Бетаметазона. В случае наружного расположения халязиона накладывают узловые кожные швы. На кожу века наносят мазь Декса-Гентамицин. Накладывают давящую асептическую повязку на 3 часа после операции.

## **2.6. Методы статистической обработки, применяемые в исследовании**

Статистическая обработка результатов исследования, была проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica10.0 (StatSoft, Inc., США).

В качестве описательной статистики:

1. Для нормально распределенных выборок рассчитывали выборочное среднее и стандартное отклонение. ( $M \pm \sigma$ )
2. Для описания качественных и порядковых данных использовали описание в виде таблицы частот.

Для сравнения их 2-ух групп использованы параметрические критерии:

1. Для независимых выборок ( по группам) – Критерий Стьюдента
2. Для анализа таблиц сопряженности использовали точный двусторонний критерий Фишера.

Отличия в группах считали достоверными, если р-уровень значимости был меньше 0,05(5%).

Для выявления зависимости между группами использовали непараметрический коэффициент корреляции Спирмена (Spearman rankR). Для оценки тесноты связи по значению коэффициента корреляции Спирмена в работе использовали шкалу Чеддока (таблица 1).

Таблица 1 – Шкала Чеддока

Диапазон коэффициента корреляции	Теснота связи
0,1-0,3	слабая
0,3-0,5	умеренная
0,5-0,7	заметная
0,7-0,9	высокая
0,9-0,99	Весьма высокая

## ГЛАВА III РЕЗУЛЬТАТЫ

### 3.1. Оценка соматического и офтальмологического статуса беременных и не беременных

На первом этапе нашей работы все пациенты, вошедшие в исследование, были разделены на 2 группы. Первая группа – беременные (62 человека); вторая группа не беременные женщины фертильного возраста (64 человека). Разделение пациентов на такие группы позволило, в рамках нашего исследования, оценить влияние беременности на состояние слезопродуцирующей системы.

В таблицах 2-5 представлены показатели наиболее информативных параметров, описанных в главе материалы и методы, для всех беременных женщин, вошедших в наше исследование.

Определено, что средний показатель длительности ношения контактных линз у 62 обследованных пациентов составил  $0,28 \pm 0,61$  баллов, жалобы на сухость и дискомфорт  $1,20 \pm 1,66$  по шкале от 0 до 4-х, гиперемия, отек конъюнктивы и век  $0,32 \pm 0,63$  балла по шкале 0 до 4-х, средний показатель теста Ширмера  $12,64 \pm 4,95$  мм при норме  $<15$  мм, ВРСП  $7,17 \pm 3,93$  с при норме  $<10$  секунд, мейбометрии  $0,18 \pm 0,38$  при показателях 0-норма, 1- патология.

Таблица 2 - Средние показатели параметров, характеризующих общий статус группы беременных (в баллах, секундах и миллиметрах)

	<b>N</b>	<b>Среднее</b>	<b>Стандартное отклонение</b>
<b>Длительность ношения контактных линз, баллы (0 баллов -нет; 1- 3-4 чч; 2 - больше 5 чч, 3 - больше 24 ч)</b>	62	0,28	0,61
<b>Жалобы на сухость, дискомфорт (от 0 до 4 баллов)</b>	62	1,20	1,66
<b>Гиперемия, отек конъюнктивы век (от 0 до 4 баллов)</b>	62	0,32	0,63
<b>проба Ширмера, миллиметры</b>	62	12,64	4,95
<b>ВРСП, секунды</b>	62	7,17	3,93
<b>Мейбометрия (от 0 до 8 баллов)</b>	62	0,18	0,38

Кроме того, в группе беременных женщин определено, что 20 пациентов (32%) использовали контактные линзы с целью коррекции аномалий рефракции, у 29 пациентов из 62-х (47%) выявлены признаки, характеризующие симптомокомплекс ССГ (жалобы на сухость, дискомфорт, снижение показателей теста Ширмера, ВРСП и др.), у 40 человек (65%) определены отклонения от нормы в соматическом статусе, 17 человек (27%) принимали тиреотропные препараты, при этом отклонений от нормы в параметрах - патология ЖКТ и мейбоскопия не выявлено (табл. 3).

Таблица 3 - Средние показатели параметров, характеризующих процентное соотношение соматического и офтальмологического статуса в группе беременных

Параметры	N	1 - есть		0 - нет	
		n	%	n	%
<b>Патология ЖКТ</b>	62	0	0 %	62	100%
<b>Ношение контактных линз (нет-0, да -1)</b>	62	20	32%	42	68%
<b>ССГ (1-есть 0-нет)</b>	62	29	47%	33	53%
<b>Мейбоскопия (0-норма, 1-патология)</b>	62	0	0%	62	100%
<b>Соматический статус</b>	62	40	65%	22	35%
<b>Прием тиреотропных препаратов</b>	62	17	27%	45	72%

В группе не беременных женщин, вошедших в исследование, определено, что средний показатель ношения контактных линз составил  $0,25 \pm 0,72$  баллов (от 0 до 4-х баллов), жалобы на сухость и дискомфорт  $1,41 \pm 1,50$  по шкале от 0 до 4-х, гиперемия, отек конъюнктивы и век  $0,47 \pm 0,67$  балла по шкале 0 до 4-х, средний показатель теста Ширмера  $16,25 \pm 6,01$  мм при норме  $<15$  мм, ВРСП  $5,88 \pm 3,93$  сек. при норме  $<10$  сек., мейбометрии  $0,72 \pm 1,02$  при показателях 0-норма, 1-патология (табл. 4).

Таблица 4 - Средние показатели параметров, характеризующих общий статус группы не беременных (в баллах, секундах и миллиметрах)

<b>Параметры</b>	<b>N</b>	<b>Среднее</b>	<b>Стандартное отклонение</b>
<b>Длительность ношения контактных линз, баллы ( 0 баллов - нет; 1 - 3-4 чч; 2- больше 5 чч, 3 - больше 24 ч)</b>	64	0,25	0,72
<b>Жалобы на сухость, дискомфорт (от 0 до 4 баллов)</b>	64	1,41	1,50
<b>Гиперемия, отек конъюнктивы, век (от 0 до 4 баллов)</b>	64	0,47	0,67
<b>проба Ширмера, миллиметры</b>	64	16,25	6,01
<b>ВРСП, секунды</b>	64	5,88	3,93
<b>Мейбометрия (от 0 до 8 баллов)</b>	64	0,72	1,02

В таблице представлены данные, полученные в ходе нашего исследования, где видно, что в группе не беременных женщин патология ЖКТ определена у 4-х пациентов (6%), контактные линзы использовали 10 человек (16%), симптомокомплекс ССГ выявлен у 42-х человек, что составило 66%, мейбоскопия – снижение показателей отмечено у 12 человек (19%), отклонение показателей от нормы в соматическом статусе выявлено у 18 из 64 человек, что составило 28%, прием тиреотропных препаратов определен у 3% пациентов – 2 человека (табл. 5).

Таблица 5 - Средние показатели параметров, характеризующих процентное соотношение соматического и офтальмологического статуса в группе не беременных

Параметры	N	1 - есть		0 - нет	
		n	%	n	%
<b>Контактные линзы (нет-0, да -1)</b>	64	10	16%	54	84%
<b>ССГ (1-есть 0-нет)</b>	64	42	66%	22	34%
<b>Мейбоскопия (0-норма, 1-патология)</b>	64	12	19%	52	81%
<b>Соматический статус</b>	64	18	28%	46	72%
<b>Прием тиреотропных препаратов</b>	64	2	3%	62	97%
<b>Патология ЖКТ</b>	64	4	6%	60	94%

### 3.2. Сравнительный анализ соматического и офтальмологического статуса беременных и не беременных женщин

Анализ полученных результатов показал, что обе группы, обследованных как беременных, так и не беременных женщин фертильного возраста были сопоставимы по частоте использования контактных линз и длительности их ношения в течение дня, а также частоте жалоб на сухость и дискомфорт в глазах, проявлениям воспалительного процесса на глазной поверхности – гиперемии, отеке век и конъюнктивы –  $p > 0,05$  (табл. 6).

Достоверные различия при  $p < 0,05$  были определены по следующим параметрам: встречаемость заболеваний ЖКТ –  $p=0,0421$ , наличие симптомокомплекса ССГ –  $p = 0,0314$ , пробе Ширмера -  $p = 0,0211$ , показателям ВРСР –  $p = 0,0336$ , мейбоскопии  $p = 0,0242$ , общему соматическому статусу -  $p = 0,0075$ , а также частоте приема тиреотропных препаратов (табл. 6).

Таблица 6 – Параметры сравнения в группах беременных и не беременных женщин по уровню достоверности

Параметры	р-уровень значимости
Возраст	0,7963
Аллергия/аутоимм ( 1-есть 0 нет)	0,0386
Заболевания ЖКТ (0-норма, 1- патология)	0,0421
Контактные линзы (нет-0, да -1)	0,4046
Длительность ношения контактных линз в течение суток (1 – 3-4 часа, 2 – больше 5-ти часов, 3 – больше 12-ти часов).	0,5261
Симптомокомплекс ССГ (1-есть 0-нет)	0,0314
Жалобы на сухость, дискомфорт (от 0 до 4 баллов)	0,4825
Гиперемия, отек конъюнктивы, век (от 0 до 4 баллов)	0,3202
Проба Ширмера	0,0211
ВРСП сек	0,0311
Мейбометрия	0,0336
Мейбографии (0-норма, 1-патология)	0,0242
Соматический статус (0- норма, 1- патология)	0,0075
Применение тиреотропных препаратов или нарушение функции щитовидной железы	0,0081

Наибольший интерес представляют разница в показателях соматического статуса, частоте применения тиреотропных препаратов, а также показателях, характеризующих симптомокомплекс ССГ (рис 13). Изменения в соматическом статусе (включающие изменение лабораторных показателей и наличие в анамнезе хронических заболеваний ЖКТ) чаще встречались в группе беременных

пациентов в сравнении с группой не беременных женщин фертильного возраста – 65% и 28% соответственно при  $p=0,0075$  (рис 14).



Рисунок 13 - Соматического статус (%%) в группах беременных и не беременных, при коэффициенте достоверности  $p = 0,0075$



Рисунок 14 - Заболевания ЖКТ (0-норма, 1- патология) в группах беременных и не беременных, при коэффициенте достоверности  $p = 0,0421$

На представленном графике (рис. 15) видно, что показатели теста Ширмера в группе беременных ниже нормы и составляет 12,64 мм, в то время как, в группе не беременных составляет 16,25 мм, что соответствует норме.

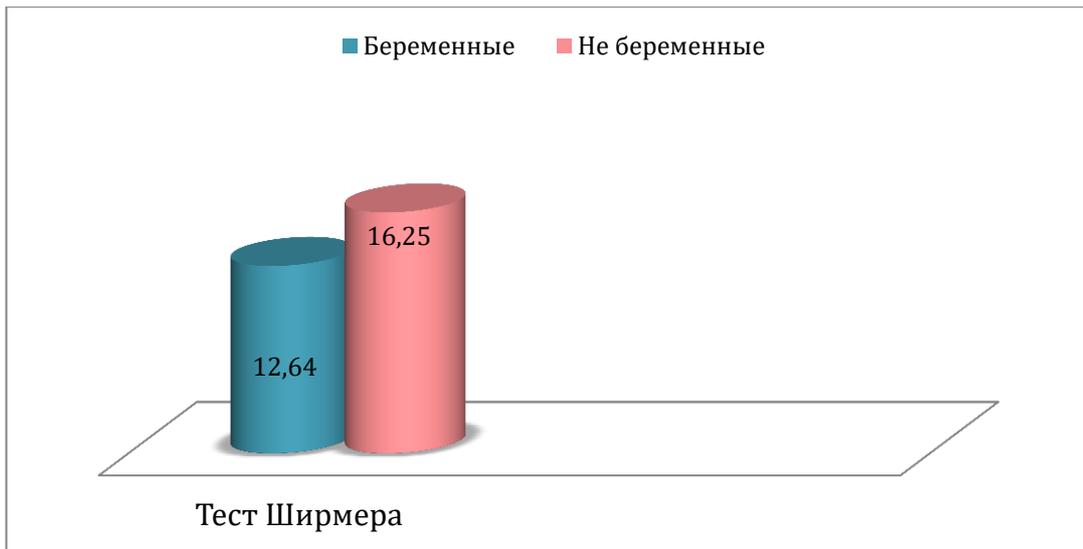


Рисунок 15 - Тест Ширмера (мм) в группах беременных и не беременных, при коэффициенте достоверности  $p = 0,0211$

Применение тиреотропных препаратов также достоверно чаще ( $p=0,081$ ) встречалось в группе беременных пациентов – 27% случаев, в то время как в группе не беременных женщин, данные показатели составили 3%.

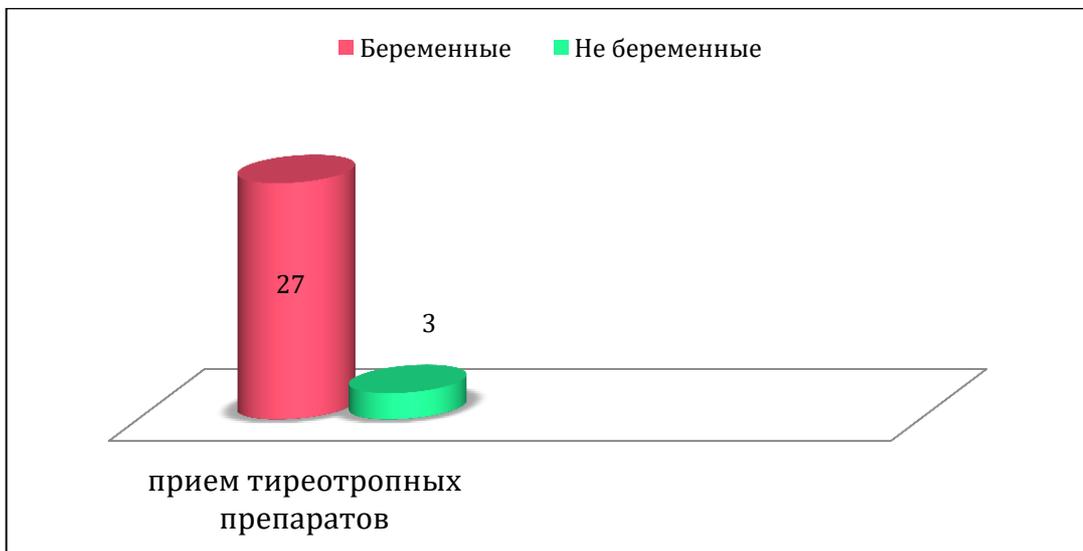


Рисунок 16 - Прием тиреотропных препаратов (%%) в группах беременных и не беременных, при коэффициенте достоверности  $p = 0,0081$

Кроме того, показатели ВРСП были достоверно ниже, а показатели мейбометрии и мейбографии были достоверно выше нормы при  $p < 0,05$ , в группе не беременных женщин по сравнению с группой беременных (рис 17-19).



Рисунок 17 - ВРСП (секунды) в группах беременных и не беременных, при коэффициенте достоверности  $p = 0,0311$



Рисунок 18 - Мейбометрия (баллы) в группах беременных и не беременных, при коэффициенте достоверности  $p = 0,0336$

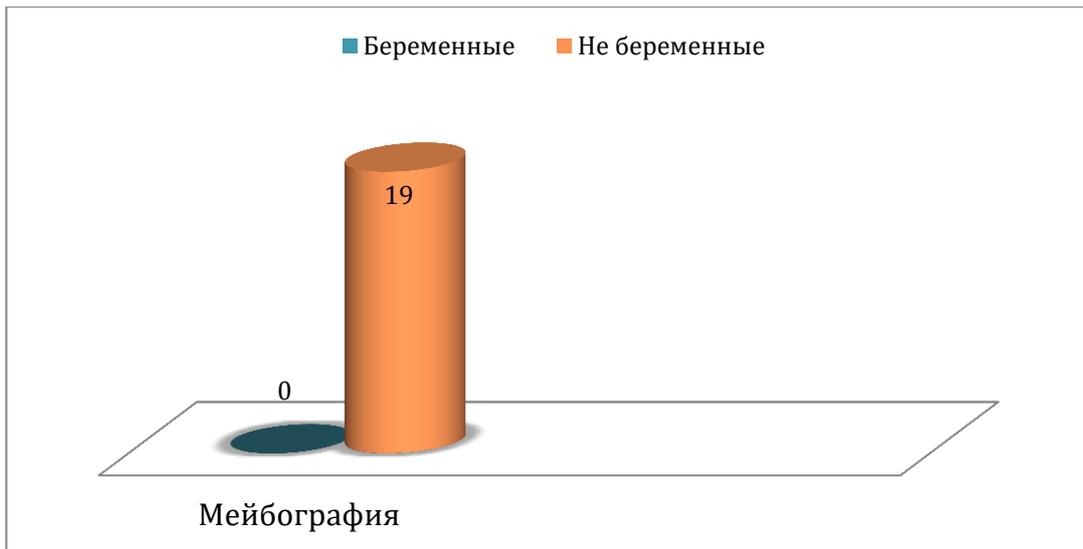


Рисунок 19 - Мейбография (0-норма, 1- патология) в группах беременных и не беременных, при коэффициенте достоверности  $p = 0,0242$

Полученные в ходе исследования данные показали, что в группе не беременных женщин достоверно чаще ( $p=0,0314$ ) встречались признаки ССГ в 66% случаев, в то время как в группе беременных женщин данный показатель составил 47%.

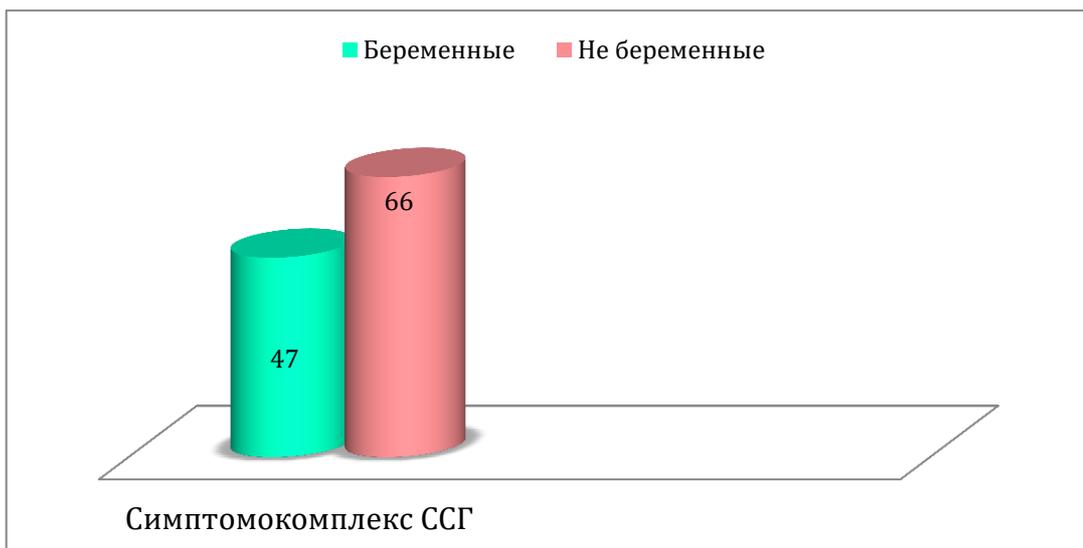


Рисунок 20 - Симптомокомплекс ССГ (%%) в группах беременных и не беременных, при коэффициенте достоверности  $p = 0,0314$

### **3.3 Оценка соматического и офтальмологического статуса пациентов с самопроизвольной беременностью и беременность с применением ЭКО**

На втором этапе исследования пациенты первой группы, в зависимости от варианта наступления беременности, также были распределены на две группы: первая А группа - беременные женщины с самопроизвольно наступившей беременностью (32 человека), первая В группа – беременные женщины после экстракорпорального оплодотворения (30 человек).

В таблице 7 представлены данные, полученные в ходе анализа группы с физиологической беременностью. Срок гестации в этой группе составил  $27,88 \pm 10,87$ , контактные линзы (0-нет, 1-да)  $0,25 \pm 0,45$ , средний показатель ношения контактных линз составил  $0,38 \pm 0,72$  баллов (от 0 до 4-х баллов), жалобы на сухость и дискомфорт  $0,75 \pm 1,34$  по шкале от 0 до 4-х, гиперемия, отек конъюнктивы и век  $0,19 \pm 0,54$  балла по шкале 0 до 4-х, средний показатель теста Ширмера  $14,00 \pm 5,19$  при норме  $<15$ , ВРСП  $6,53 \pm 3,18$  сек. при норме  $<10$  сек., мейбометрии  $0,22 \pm 0,41$  при показателях 0-норма, 1- патология.

Таблица 7 - Средние показатели параметров, характеризующих общий статус группы с физиологической беременностью (в баллах, секундах и миллиметрах)

	N	Среднее	Стандартное отклонение
Срок гестации (0-нет)	32	27,88	10,87
Контактные линзы (нет-0, да -1)	32	0,25	0,45
Длительность ношения контактных лиз (0-нет; 1- 3-4; 2- больше 5, 3 - больше 24)	32	0,38	0,72
Жалобы на сухость, дискомфорт (от 0 до 4)	32	0,75	1,34
Гиперемия, отек конъюнктивы, век (от 0 до 4)	32	0,19	0,54
проба Ширмера, миллиметры	32	14,00	5,19
ВРСП, секунды	32	6,53	3,18
Мейбометрия	32	0,22	0,41

Средние показатели параметров, характеризующих процентное соотношение в соматическом и офтальмологическом статусе в группе с физиологической беременностью представлены в таблице 8. Заболеваний ЖКТ, отклонений от нормы в показателях мейбографии выявлено не было. При этом у 38% (12 человек) определен симптомокомплекс ССГ, при этом ни одна из пациентов данные жалобы с беременностью не связывали, у 50% пациентов (16 человек) выявлены отклонения от нормы в соматическом статусе, и 25% пациентов принимали тиреотропные препараты.

Таблица 8 - Средние показатели параметров, характеризующих процентное соотношение в соматическом и офтальмологическом статусе в группе с физиологической беременностью

Параметры	N	1 - есть		0 - нет	
		n	%	n	%
Гастрит, дуоденит	32	0	0%	32	100%
ССГ (1-есть 0-нет)	32	12	38%	20	63%
Связь жалоб с беременностью (0 - нет да - 1)	32	0	0%	32	100%
Мейбографии (0-норма, 1-патология)	32	0	0%	32	100%
Соматический статус ( 0 – нет; 1-есть)	32	16	50%	16	50%
Прием тиреотропных препаратов	32	8	25%	24	75%

В группе беременных с применением ЭКО средние показатели параметров представлены в таблице 9. Срок гестации в этой группе составил  $27,89 \pm 7,69$ , контактные линзы (0-нет, 1-да)  $0,44 \pm 1,01$ , средний показатель ношения контактных линз составил  $0,11 \pm 0,33$  баллов (от 0 до 4-х баллов), жалобы на сухость и дискомфорт  $2,00 \pm 1,94$  по шкале от 0 до 4-х, гиперемия, отек конъюнктивы и век  $0,56 \pm 0,73$  балла по шкале 0 до 4-х, средний показатель теста Ширмера  $10,22 \pm 3,56$  при норме  $< 15$ , ВРСП  $8,22 \pm 4,97$  сек. при норме  $< 10$  сек., мейбометрии  $0,11 \pm 0,33$  при показателях 0-норма, 1- патология.

Таблица 9 - Средние показатели параметров, характеризующих общий статус группы беременных с применением ЭКО (в баллах, секундах и миллиметрах)

	N	Среднее	Стандартное отклонение
Срок гестации (0-нет)	30	27,89	7,69
Контактные линзы (нет-0, да -1)	30	0,44	1,01
Длительность ношения контактных линз (0-нет; 1- 3-4; 2- больше 5, 3 - больше 24)	30	0,11	0,33
Жалобы на сухость, дискомфорт (от 0 до 4 баллов)	30	2,00	1,94
Гиперемия, отек конъюнктивы, век (от 0 до 4)	30	0,56	0,73
проба Ширмера, миллиметры	30	10,22	3,56
ВРСП, секунды	30	8,22	4,97
Мейбометрия	30	0,11	0,33

В группе пациентов, где беременность наступила при применении ЭКО, параметры, характеризующие процентное соотношение в соматическом и офтальмологическом статусе выглядели следующим образом: заболеваний ЖКТ не выявлено ни в одном случае, симптомокомплекс, характеризующий ССГ определен у 63% пациентов (19 человек), при этом 33% пациентов (10 человек) связывали жалобы на сухость и дискомфорт с беременностью, 33% пациентов (10 человек) принимали тиреотропные препараты, а показатели мейбографии были в норме у всех обследованных пациентов (табл. 10).

Таблица 10 - Средние показатели параметров, характеризующих процентное соотношение в соматическом и офтальмологическом статусе в группе беременных с применением ЭКО

Параметры	N	1 -есть		0 нет	
		n	%	n	%
Гастрит, дуоденит	30	0	0%	30	100%
ССГ (1-есть 0-нет)	30	19	63%	11	37%
Связь жалоб с беременностью (0 - нет да - 1)	30	10	33%	20	67%
Мейбографии (0-норма, 1-патология)	30	0	0%	30	100%
Прием тиреотропных препаратов	30	10	33%	20	67%

### 3.3.1. Сравнительный анализ соматического и офтальмологического статуса пациентов с самопроизвольной беременностью и беременность с применением ЭКО

Как показали данные, полученные в ходе исследования, обе группы, обследованных беременных женщин, как с физиологической беременностью, так и с беременностью, наступившей при помощи ЭКО были сопоставимы по возрасту, наличию или отсутствию аллергических реакций и заболеваний ЖКТ в анамнезе, частоте применения контактных линз, параметрам ВРСП, мейбометрии и мейбоскопии (таблица 11).

Однако были выявлены достоверные различия при  $p < 0,05$  по следующим параметрам: длительность ношения контактных линз, наличие симптомокомплекса ССГ, связь жалоб с беременностью, наличие жалоб на дискомфорт, гиперемии и

отек конъюнктивы, пробе Ширмера и общему соматическому статусу (рисунки 21-26).

Таблица 11 – Параметры сравнения в группах с самопроизвольной беременностью и беременностью в результате ЭКО по уровню достоверности

Параметры	р-уровень значимости
Возраст	0,7109
Срок гестации (0-нет)	0,9097
Аллергия/аутоиммунные заболевания ( 1-есть 0 нет)	1,0000
Гастрит, дуоденит	1,0000
Контактные линзы (нет-0, да -1, ласик-3)	0,9697
Длительность ношения контактных линз (1- 3-4; 2- больше 5, 3 - больше 24)	0,0394
ССГ (1-есть 0-нет)	0,0272
связь жалоб с беременностью (0 - нет да - 1)	0,0121
Жалобы на сухость, дискомфорт от 0 до 4	0,0010
Гиперемия, отек конъюнктивы, век (от 0 до 4)	0,0030
проба Ширмера	0,0065
ВРСП сек	0,6731
Мейбометрия	0,4642
Мейбоскопия (0-норма, 1-патология)	1,0000
Соматический статус	0,0313
Прием тиреотропных препаратов	0,6891

Обратили на себя внимания специфические изменения, связанные с изменением соматического статуса в группе с ЭКО – 90% пациентов имели отягощенный соматический статус в отличие от пациентов с самопроизвольной беременностью, где данный показатель составил 50 % (рисунок 21).

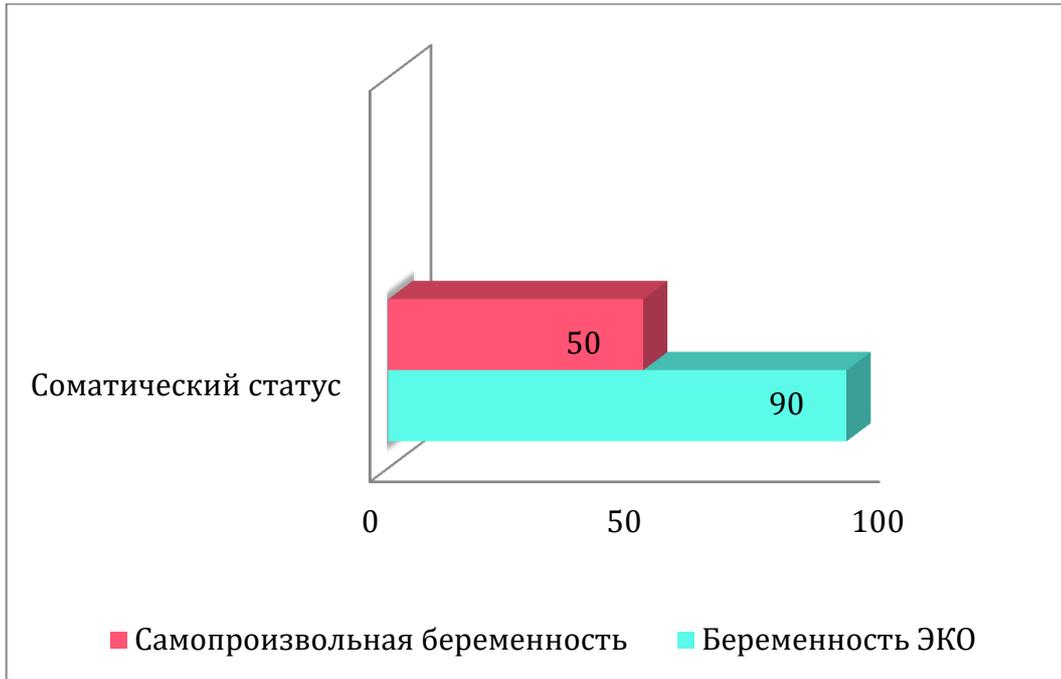


Рисунок 21 - Соматический статус (в %%) в группах с самопроизвольной беременностью и беременностью в результате ЭКО, при коэффициенте достоверности  $p = 0,0313$

Анализ полученных данных показал, что у пациентов из группы с ЭКО снижены показатели, относящиеся к симптомокомплексу, характеризующему ССГ. Так, в группе с ЭКО выявлено снижение показателей теста Ширмера и по отношению к группе с самопроизвольной беременностью  $10,22 \pm 3,6$  мм и  $14,0 \pm 5,19$  мм соответственно, при  $p = 0,0065$  (рис 22); в большей степени выражены биомикроскопические признаки воспалительного процесса на глазной поверхности - гиперемия, отек конъюнктивы, век (от 0 до 4) -  $0,56 \pm 0,73$  и  $0,19 \pm 0,54$  соответственно, при  $p = 0,0030$  (рис 23); более выражены жалобы на дискомфорт и сухость  $2,0 \pm 1,94$  и  $0,75 \pm 1,34$  соответственно, при  $p = 0,0010$  (рис 24).

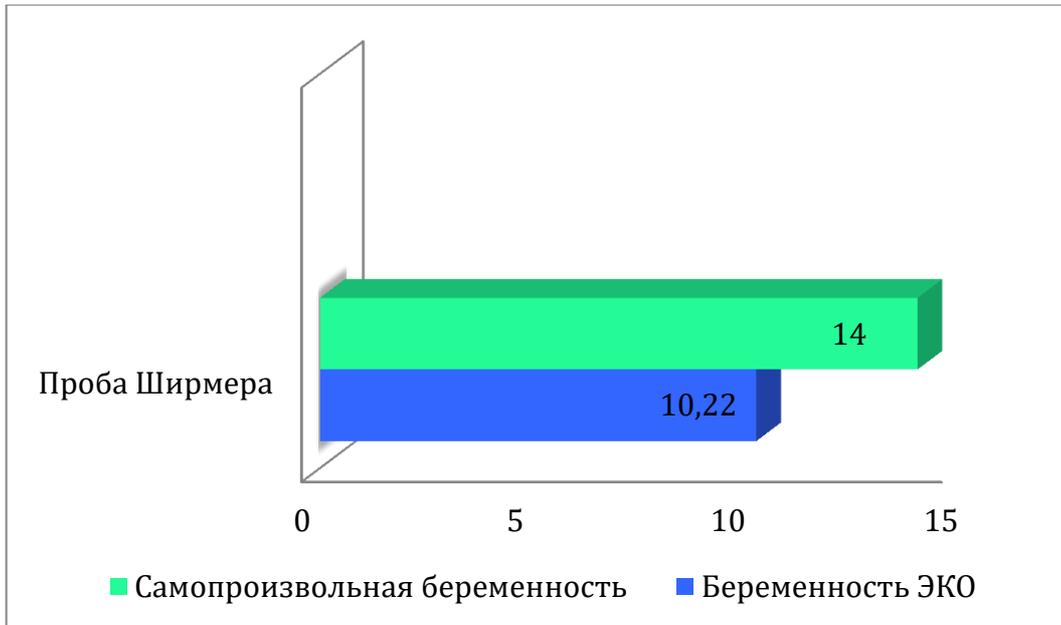


Рисунок 22 - Проба Ширмера (миллиметры) в группах с самопроизвольной беременностью и беременностью при применении ЭКО, при коэффициенте достоверности  $p = 0,0065$

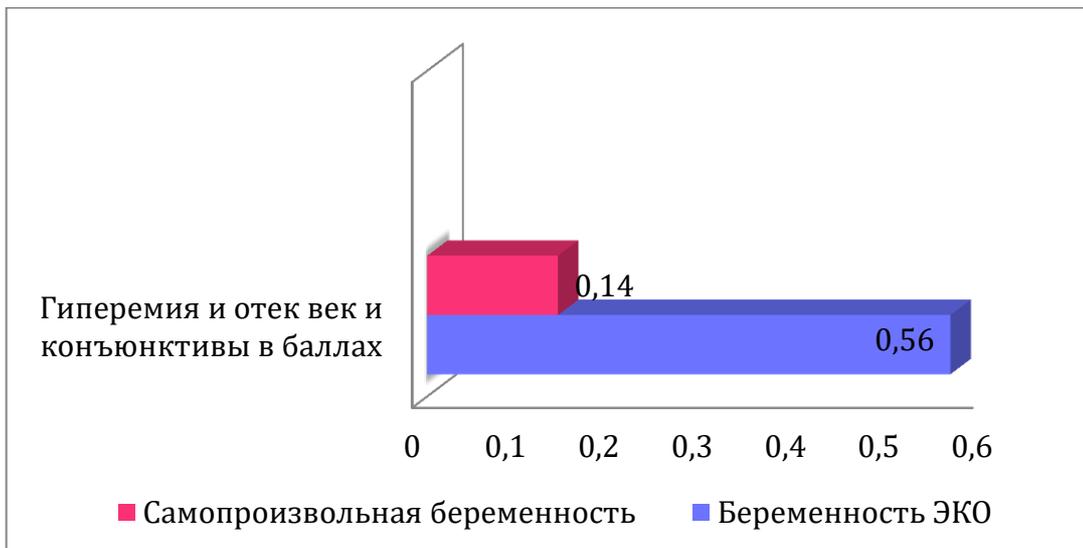


Рисунок 23 - Гиперемия, отек конъюнктивы, век (баллы от 0 до 4) в группах с самопроизвольной беременностью и беременностью при применении ЭКО, при коэффициенте достоверности  $p = 0,0030$

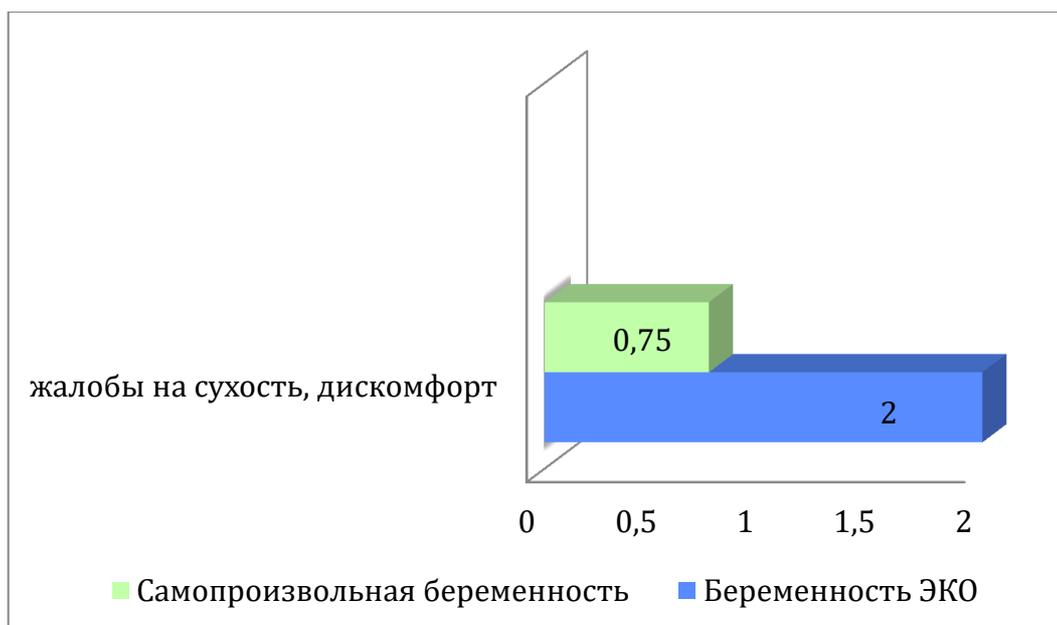


Рисунок 24 - Степень выраженности жалоб на сухость, дискомфорт (баллы от 0 до 4) в группах с самопроизвольной беременностью и беременностью в результате ЭКО, при коэффициенте достоверности  $p = 0,0010$

При этом длительность ношения контактных линз (1 - 3-4; 2- больше 5, 3 - больше 12) в группе при применении ЭКО меньше, чем в группе с самопроизвольной беременностью, при коэффициенте достоверности  $p = 0,0394$  (рис 25). Следовательно, связать данные жалобы с ношением контактных линз в группе пациентов с ЭКО нельзя.

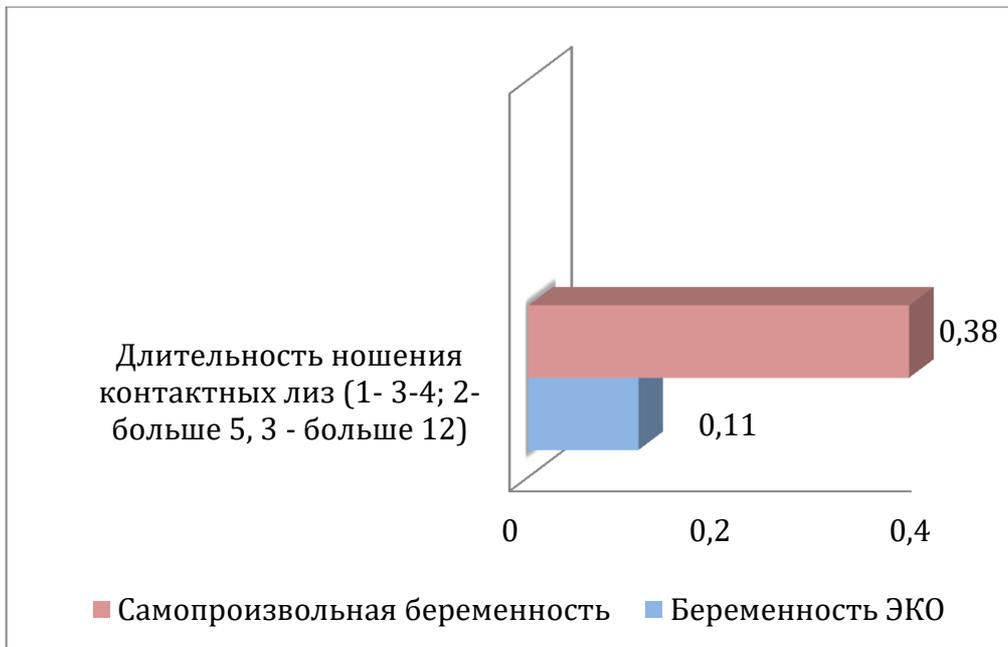


Рисунок 25 - Длительность ношения контактных линз (1 - 3-4; 2- больше 5, 3 - больше 12) в группах с самопроизвольной беременностью и беременностью при применении ЭКО, при коэффициенте достоверности  $p = 0,0394$

Кроме того, полученные данные свидетельствуют о том, что пациенты, предъявляющие жалобы характерные для проявления ССГ в группе пациентов с ЭКО в 33 % случаев связывали данные жалобы с беременностью, в то время как пациенты из второй группы с самопроизвольно наступившей беременностью данные жалобы ни в одном случае не связывали ( $p=0,0121$ ) (рисунок 26).

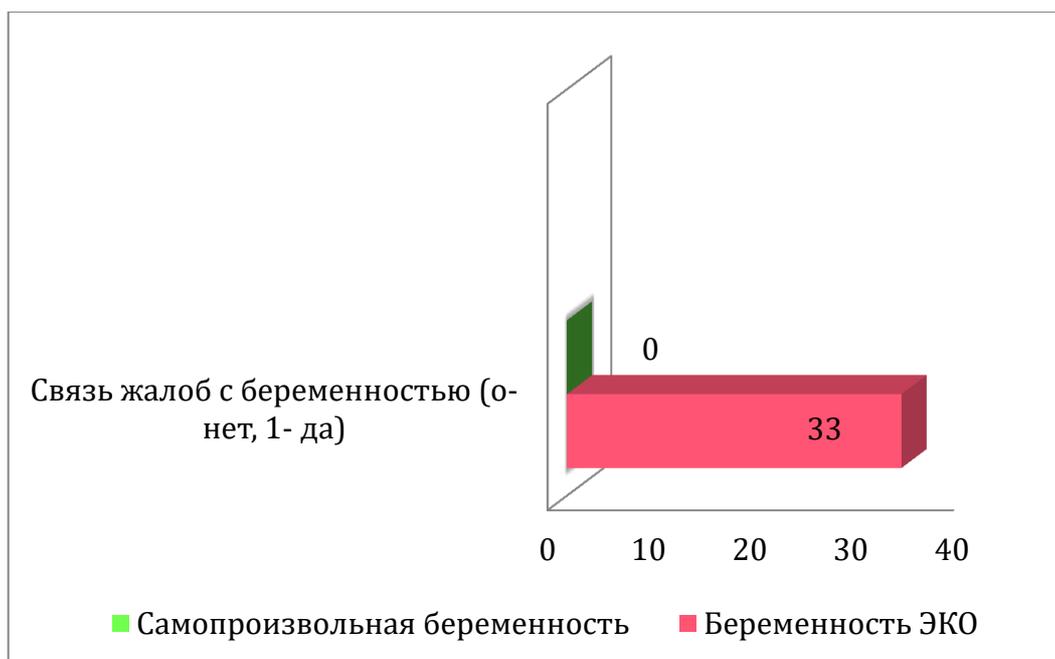


Рисунок 26 - Связь жалоб на сухость, дискомфорт с беременностью (в %) в группах с самопроизвольной беременностью и беременностью при применении ЭКО, при коэффициенте достоверности  $p = 0,0121$

### **3.6. Корреляционный анализ между соматическим статусом, ношением контактных линз, симптомокомплексом ССГ и беременностью наступившей в результате ЭКО или самопроизвольно**

Проведенный корреляционный анализ между группами беременность с ЭКО и самопроизвольная беременность показал, как видно из таблицы 12, в группе пациентов с самопроизвольной беременностью, специфических для беременности, показателей не выявлено. Определены высокая и заметная теснота корреляционной связи между симптомокомплексом ССГ и ношением контактных линз, а также длительностью ношения контактных линз и изменением показателей мейбометрии, ВРСП, теста Ширмера. Так, на рисунке 27 видно, что чем больше пациенты пользовались контактными линзами, тем чаще они предъявляли жалобы на сухость и дискомфорт при коэффициенте Спирмена  $r=0,57$ ,  $p<0,05$ .

Таблица 12 - Корреляционный анализ между соматическим статусом, ношением контактных линз, симптомокомплексом ССГ в группе с самопроизвольной беременностью

Параметры	Коэффициент Спирмена	p-value
Контактные линзы (нет-0, да -1, ласик-3) & Жалобы на сухость, дискомфорт от 0 до 4	0,5723	0,0205
Контактных линз (нет-0, да -1, ласик-3) & Мейбометрия	0,7235	0,0015
Длительность ношения контактных линз (1- 3-4; 2- больше 5, 3 - больше 24) & Жалобы на сухость, дискомфорт от 0 до 4	0,5428	0,0298
Длительность ношения контактных линз (1- 3-4; 2- больше 5, 3 - больше 24) & Мейбометрия	0,6726	0,0043
ССГ (1-есть 0-нет) & Жалобы на сухость, дискомфорт от 0 до 4	0,8531	0,0000
ССГ (1-есть 0-нет) & Мейбометрия	0,4992	0,0490
Жалобы на сухость, дискомфорт от 0 до 4 & Контактных линз (нет-0, да -1, ласик-3)	0,5723	0,0205
Жалобы на сухость, дискомфорт от 0 до 4 & Длительность ношения контактных линз (1- 3-4; 2- больше 5, 3 - больше 24)	0,5428	0,0298
Жалобы на сухость, дискомфорт от 0 до 4 & ССГ (1-есть 0-нет)	0,8531	0,0000
Жалобы на сухость, дискомфорт от 0 до 4 & Гиперемия, отек конъюнктивы, век (от 0 до 4)	0,5047	0,0462
Жалобы на сухость, дискомфорт от 0 до 4 & ВРСП сек	-0,4026	0,0137

Жалобы на сухость, дискомфорт от 0 до 4 & Мейбометрия	0,6270	0,0093
Жалобы на сухость, дискомфорт от 0 до 4 & Гипотиреоз	0,5151	0,0412
Гиперемия, отек конъюнктивы, век (от 0 до 4) & ССГ (1-есть 0-нет)	0,4869	0,0256
Гиперемия, отек конъюнктивы, век (от 0 до 4) & Жалобы на сухость, дискомфорт (от 0 до 4)	0,5047	0,0462
Гиперемия, отек конъюнктивы, век (от 0 до 4) & проба Ширмера	-0,3369	0,0420
Гиперемия, отек конъюнктивы, век (от 0 до 4) & ВРСП сек	-0,3770	0,0166
Гиперемия, отек конъюнктивы, век (от 0 до 4) & Соматический статус	0,3771	0,0150
Гиперемия, отек конъюнктивы, век (от 0 до 4) & Гипотиреоз	0,6532	0,0061
проба Ширмера & Гиперемия, отек конъюнктивы, век (от 0 до 4)	-0,3369	0,0202
ВРСП сек & Возраст	-0,4843	0,0167
ВРСП сек & Жалобы на сухость, дискомфорт от 0 до 4	-0,4026	0,0337
ВРСП сек & Гиперемия, отек конъюнктивы, век (от 0 до 4)	-0,3770	0,0366
ВРСП сек & Мейбометрия	-0,5197	0,0471
ВРСП сек & Соматический статус	0,4397	0,0401
Мейбометрия & Контактные линзы (нет-0, да -1, ласик-3)	0,7235	0,0015
Мейбометрия & Длительность ношения контактных линз (1- 3-4; 2- больше 5, 3 - больше 24)	0,6726	0,0043

Мейбометрия & ССГ (1-есть 0-нет)	0,4992	0,0490
Мейбометрия & Жалобы на сухость, дискомфорт от 0 до 4	0,6270	0,0093
Мейбометрия & ВРСП сек	-0,5197	0,0471
Соматический статус & Гиперемия, отек конъюнктивы, век (от 0 до 4)	0,3771	0,0315
Соматический статус & ВРСП, сек	0,4397	0,0101
Соматический статус & Гипотиреоз	0,5774	0,0192
Прием тиреотропных препаратов & ССГ (1-есть 0-нет)	0,4472	0,0382
Прием тиреотропных препаратов & Жалобы на сухость, дискомфорт (от 0 до 4)	0,5151	0,0412
Прием тиреотропных препаратов & Гиперемия, отек конъюнктивы, век (от 0 до 4)	0,6532	0,0061
Прием тиреотропных препаратов & Соматический статус	0,5774	0,0192

Обратил на себя внимание тот факт, что жалобы на сухость и дискомфорт в глазах в группе с физиологической беременностью встречались чаще у пациентов, принимающих тиреотропные препараты (рисунок 28). Установлена прямая корреляционная зависимость между приемом тиреотропных препаратов и встречаемостью ССГ при  $r=0,4472$ ,  $p=0,0382$ , а также жалобами на сухость, дискомфорт, гиперемией и отеком век  $r=0,5151$ ,  $p=0,0412$  и  $r=0,6532$ ,  $p=0,0061$  соответственно.

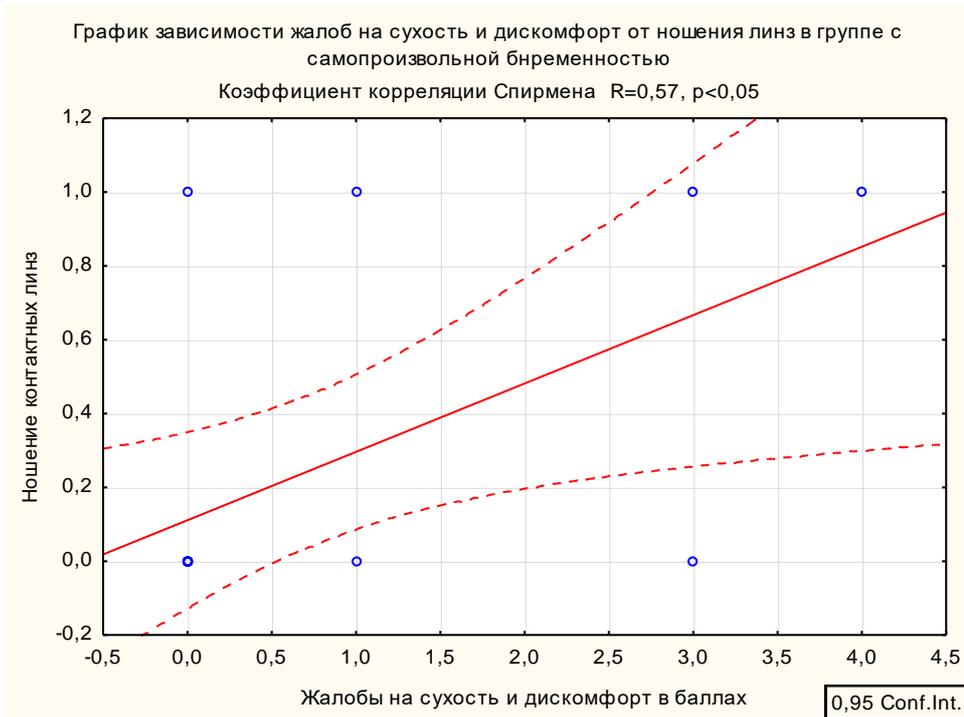


Рисунок 27 - График зависимости жалоб на сухость и дискомфорт от ношения линз в группе с самопроизвольной беременностью

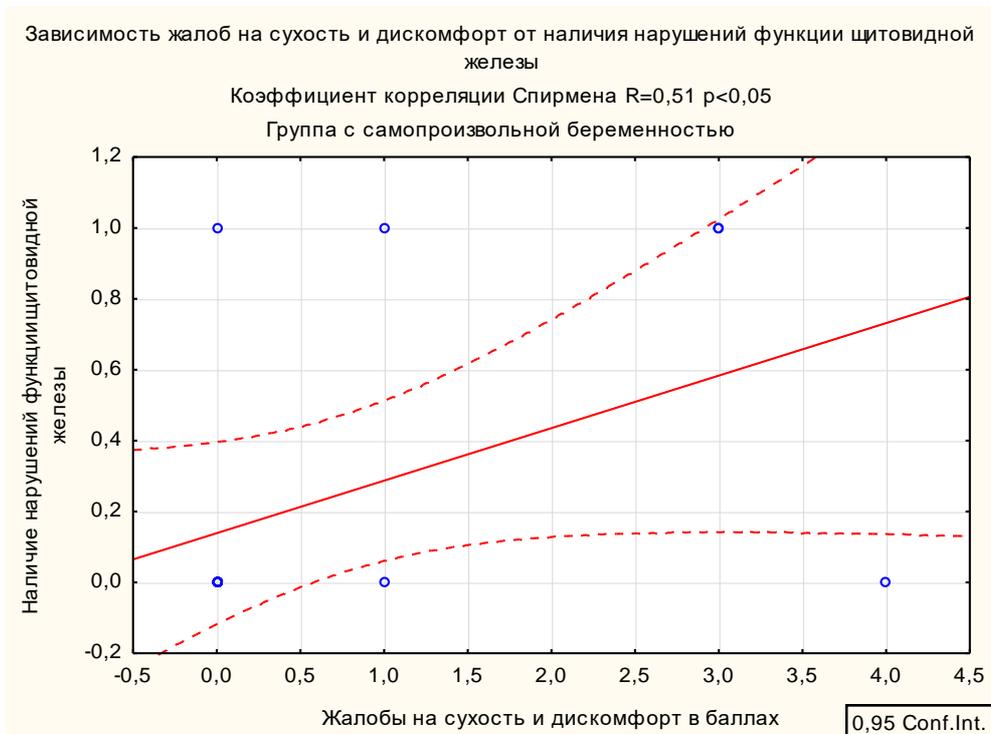


Рисунок 28 Зависимость жалоб на сухость и дискомфорт от наличия нарушений функции щитовидной железы

В группе пациентов с ЭКО в сравнении с группой пациентов с самопроизвольной беременностью определена зависимость как не связанных с беременностью состояниях, так и специфических изменений, связанных с беременностью (таблица 13).

Таблица 13 - Корреляционный анализ между соматическим статусом, ношением контактных линз, симптомокомплексом ССГ в группе с беременностью в результате ЭКО

	Коэффициент Спирмена	p-value
ССГ (1-есть 0-нет) & Срок гестации (0-нет)	0,84515	0,00824
Связь жалоб с беременностью (0 - нет да - 1) & Возраст	0,68752	0,04069
Связь жалоб с беременностью (0 - нет да - 1) & ССГ (1-есть 0-нет)	0,60000	0,02116
Жалобы на сухость, дискомфорт от 0 до 4 & Возраст	0,50993	0,01608
Жалобы на сухость, дискомфорт от 0 до 4 & Срок гестации (0-нет)	0,71568	0,03015
Проба Ширмера & Срок гестации (0-нет)	-0,56175	0,01115
ВРСП сек & Срок гестации (0-нет)	-0,83478	0,00512
ВРСП сек & Связь жалоб с беременностью (0 - нет да - 1)	-0,64715	0,01596
Мейбометрия & Срок гестации (0-нет)	0,41251	0,04270

Как видно на рисунке 29 выявлена заметная зависимость между возрастом пациентки и жалобами на сухость, дискомфорт – чем старше пациентка, тем больше выражены жалобы на сухость и дискомфорт (в баллах) – коэффициент Спирмена 0,50993,  $p=0,01608$ .

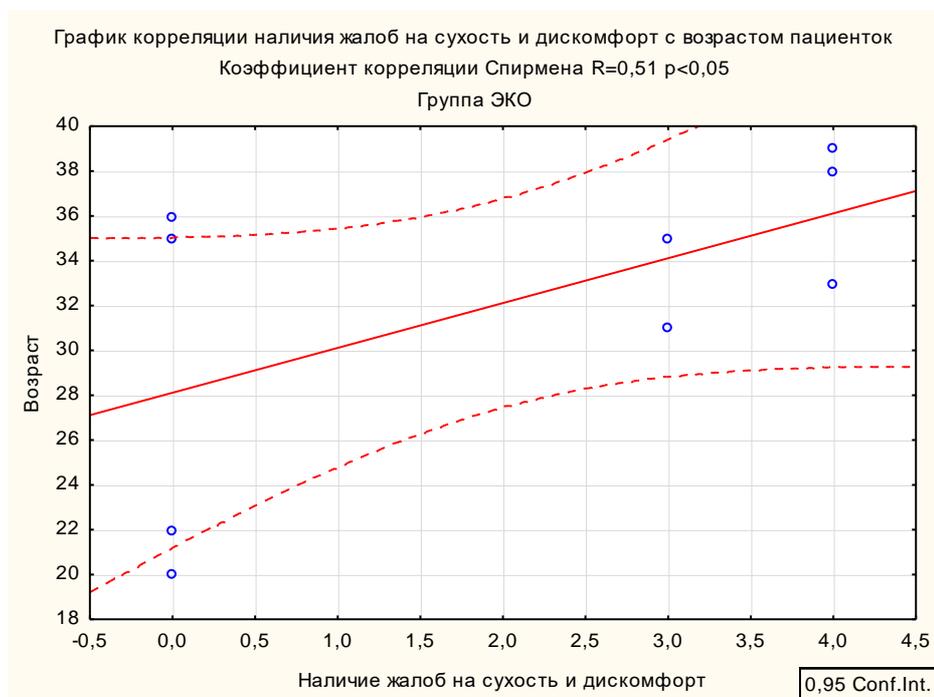


Рисунок 29 - График корреляции наличия жалоб на сухость и дискомфорт с возрастом пациенток

Кроме того, анализ полученных данных показал, что в группе пациентов с ЭКО выявлена корреляционная связь между беременностью, сроком гестации возрастом пациенток, а также симптомокомплексом, характеризующим ССГ. Определена высокая теснота связи между симптомокомплексом ССГ и сроком гестации – чем выше срок гестации, тем чаще встречается ССГ ( $r=0,84515$ ,  $p=0,00824$ ); жалобами на сухость, дискомфорт и сроком гестации ( $r=0,71568$ ,  $p=0,03015$ ) чем выше срок гестации, тем чаще встречаются жалобы на сухость и дискомфорт в глазах; показателями ВРСП и сроком гестации - чем выше срок гестации, тем ниже показатели ВРСП ( $r = -0,83478$ ,  $p = 0,00512$ ).

Выявлена заметная теснота связи между показателями пробы Ширмера и сроком гестации – чем выше срок гестации, тем ниже показатели пробы Ширмера

( $r = -0,56175$ ,  $p = 0,01115$ ); показателями ВРСП и связью жалоб с беременностью чем меньше показатели ВРСП, тем чаще пациенты данные жалобы связывали с беременностью ( $r = -0,64715$ ,  $p = 0,01596$ )

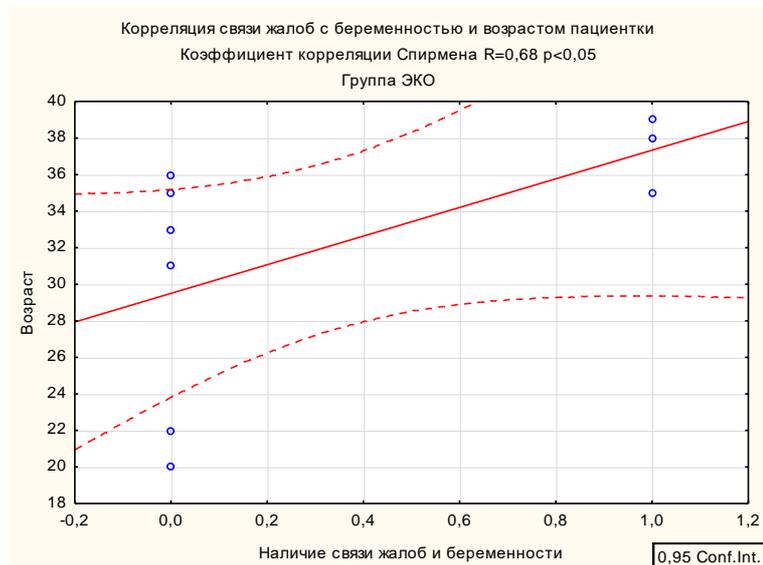


Рисунок 30 – Корреляционная зависимость связи жалоб с беременностью и возрастом пациентки

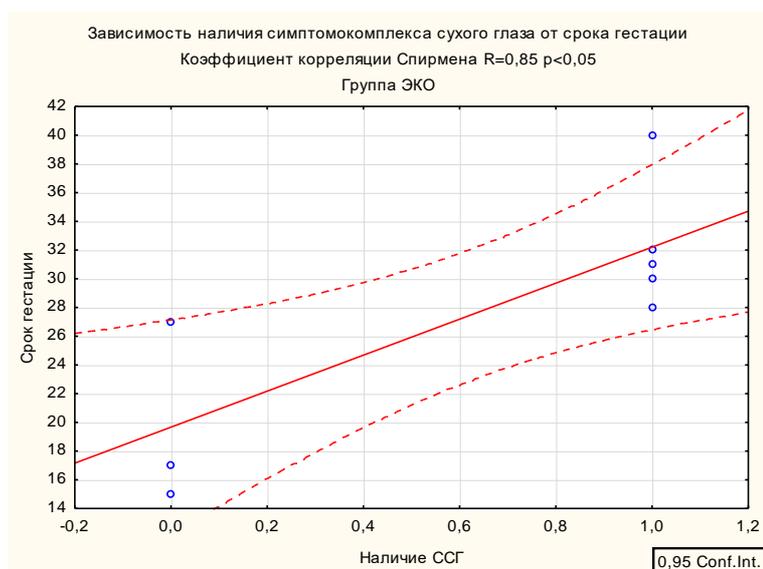


Рисунок 31 - Зависимость наличия симптомокомплекса синдрома сухого глаза от срока гестации

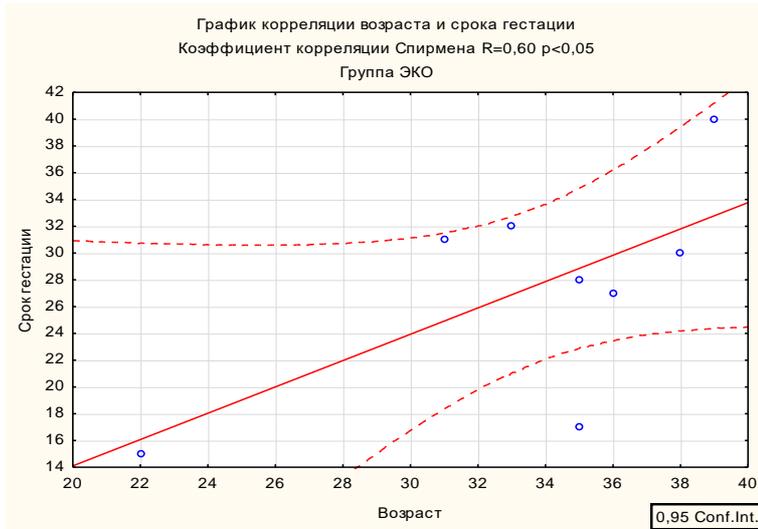


Рисунок 32 - График корреляции возраста и срока гестации

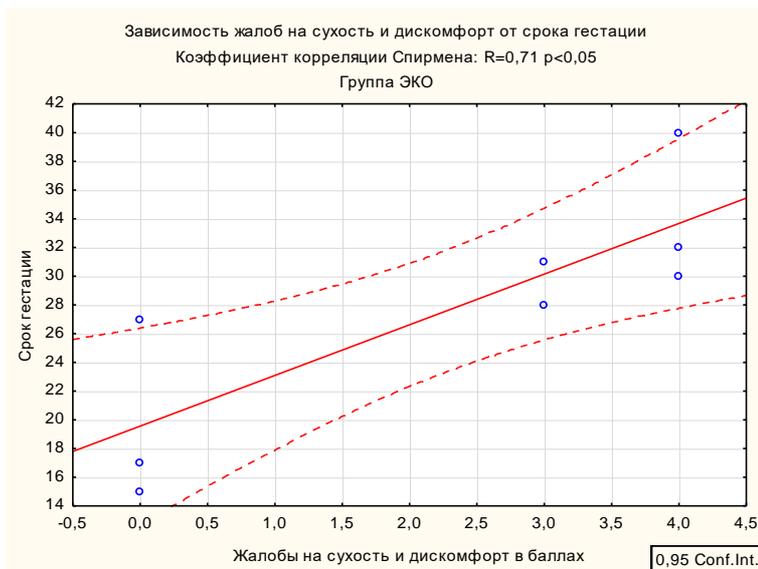


Рисунок 33 - Зависимость жалоб на сухость и дискомфорт от срока гестации

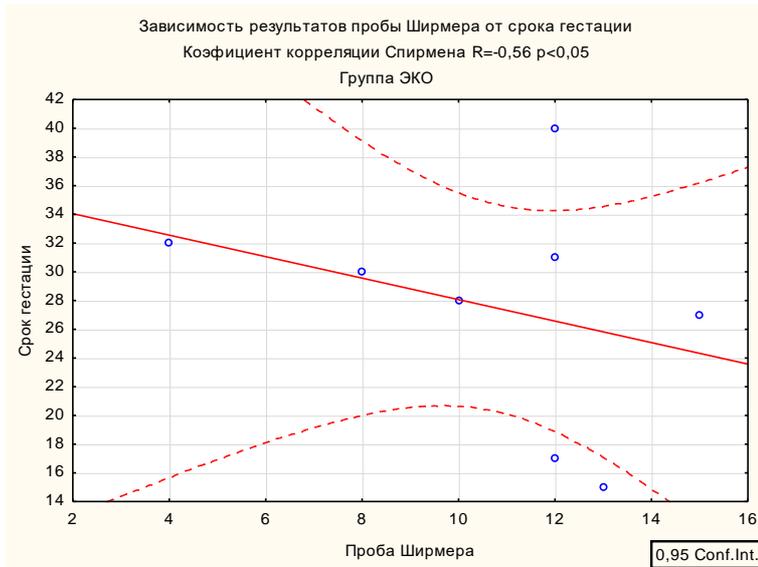


Рисунок 34 - Зависимость результатов теста Ширмера от срока гестации

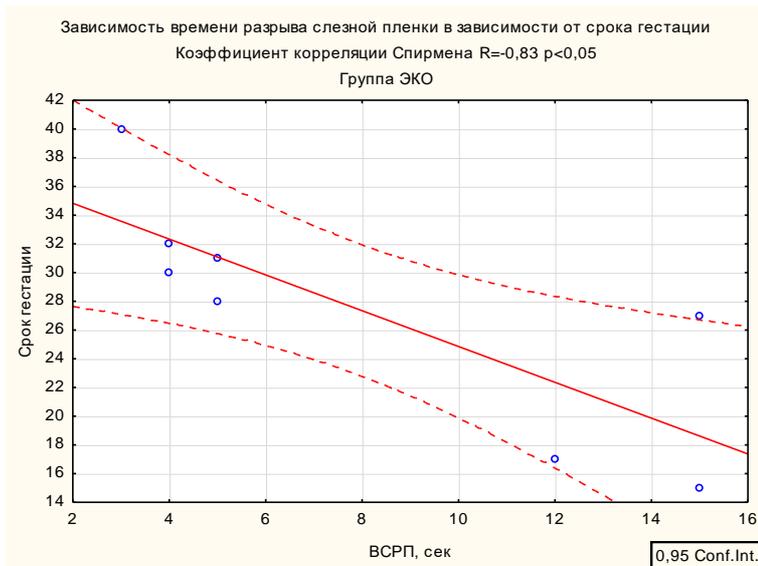


Рисунок 35 Зависимость времени разрыва слезной пленки в зависимости от срока гестации

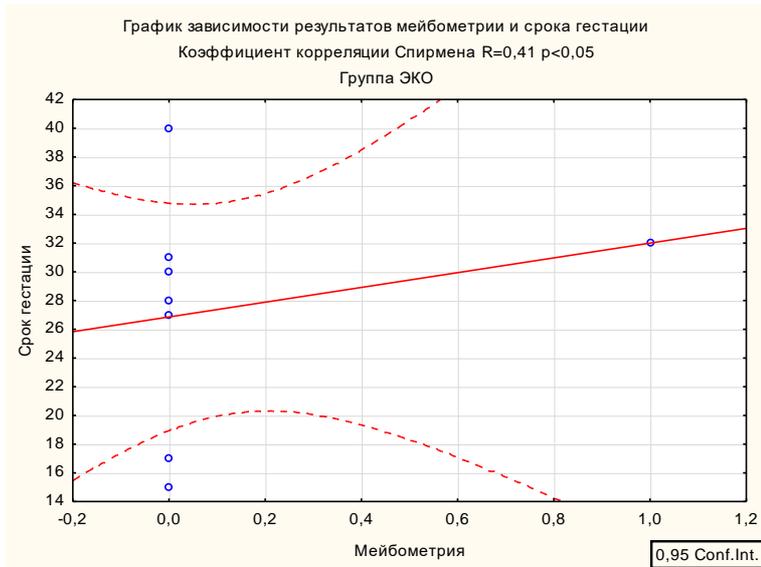


Рисунок 36 - График зависимости результатов мейбометрии и срока гестации

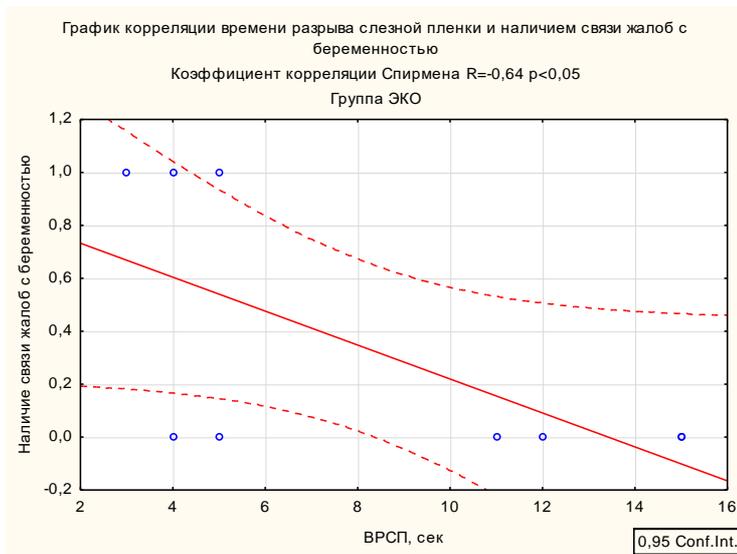


Рисунок 37 - График корреляции ВРСП и наличием связи жалоб с беременностью

#### **ГЛАВА IV. АЛГОРИТМ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МЕЙБОМИИТОВ, ЯЧМЕНЕЙ И ХАЛЯЗИОНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКА ГЕСТАЦИИ**

Анализ результатов, полученных в ходе нашего исследования, а также многолетний опыт наблюдения за пациентами позволили сделать вывод, что изменения в соматическом, гормональном и иммунном статусе, как при физиологической беременности, так и при беременности наступившей при ЭКО имеет место предрасположенность к возникновению дисфункции мейбомиевых желез и ССГ. Так, изменения соматического статуса (сдвиги лабораторных показателей и наличие в анамнезе хронических заболеваний) в 2,3 раза чаще встречались в группе беременных женщин по сравнению с группой не беременных при  $p=0,0075$ . Применение тиреотропных препаратов также в 9,3 раза достоверно чаще ( $p=0,081$ ) имело место в группе беременных в сравнении с группой не беременных. При этом установлена прямая корреляционная зависимость между приемом тиреотропных препаратов и встречаемостью ССГ при  $r=0,4472$ ,  $p=0,0382$ ), а также жалобами на сухость, дискомфорт, гиперемией и отеком век  $r=0,5151$ ,  $p=0,0412$  и  $r=0,6532$ ,  $p=0,0061$  соответственно.

Кроме того, установлено, что из всех обследованных беременных женщин (62 человека) у 15 % (9 человек) поставлен диагноз мейбдомиит, и у 3,5% пациентов (4 человека) поставлен диагноз халязион. Следует отметить, что 3 из 4 пациентов с халязионом относились к группе пациентов с ЭКО.

Таблица 14 - Клинические проявления ССГ в группе беременных

Симптомокомплекс ССГ (беременные)					
Субклинические проявления (жалобы на сухость, дискомфорт, снижение показателей теста Ширмера и т.д.)		мейбомиит		халязион	
n	%	n	%	n	%
31	50	9	15	4	3.5

### Клинический пример № 1.

**Визит 1.** Пациентка К., 35 лет. Обратилась с жалобами на покраснение верхнего века левого глаза, дискомфортные ощущения в глазах при моргании.

**Anamnesis vitae:** Хронические заболевания отрицает. В 2014 году был выполнен первый протокол экстракорпорального оплодотворения. Беременность 39 недель. Роды 2-е. Настоящая беременность наступила при применении ЭКО.

**Anamnesis morbi:** Миопия средней степени с детства. Пользуется мягкими контактными линзами ежедневно (более 6-ти часов в день) и очковой коррекцией. Перед первыми родами была проведена плановая отграничительная лазеркоагуляция сетчатки по поводу периферической витреохориоретинальной дистрофии. Со слов пациентки, в течение примерно 4-5-ти лет после первого протокола ЭКО периодически беспокоили воспалительные заболевания век. Со слов пациентки – ячмени и халязионы, не требующие хирургического вмешательства и хорошо поддающиеся противовоспалительной терапии.

**Status oculus OU:** Веки – незначительно гиперемированы, отечны, множественные кисты выводных протоков мейбомиевых желез. OS - на верхнем

веке подкожное округлое плотное трудно смещаемое образование отек и гиперемия окружающих тканей, при пальпации незначительная болезненность. Конъюнктивит – незначительная гиперемия. Роговица прозрачная, сферичная, блестящая. Передняя камера средней глубины, влага прозрачная. Радужка структурная. Зрачок диаметром 3,0 мм, круглой формы, реакция на свет живая. Хрусталик прозрачный. Стекловидное тело прозрачное (рис 38).

Проведены дополнительные исследования для оценки функции мейбомиевых желез: Тест Ширмера 12 мм; Мейбоскопия – 4 балла (при норме 8); мейбография – выпадение мейбомиевых желез 25% (рис 39). Компрессионная проба – 2 балла.

**Диагноз:** OU Дисфункция мейбомиевых желез. OS Халязион верхнего века левого глаза. OU Миопия средней степени. ПВХРД, оперированная лазером.

**Лечение:** OS - инстилляции Азитромицина – 2 раза в день 3 дня, затем 7 дней 1 раз в день + Дексаметазона 3 раза в день. Курс лечения - 12 дней.

**Визит 2.** Активных жалоб не предъявляет.

**Anamnesis vitae:** Состояние после родов – 2-е сутки.

**Status oculus OS:** Веки спокойны, множественные кисты выводных протоков мейбомиевых желез. На верхнем веке подкожное округлое плотное трудно смещаемое образование, при пальпации безболезненное. Конъюнктивит бледно-розовый. Роговица прозрачная, сферичная, блестящая. Передняя камера средней глубины, влага прозрачная. Радужка структурная. Зрачок диаметром 3,0 мм, круглой формы, реакция на свет живая. Хрусталик прозрачный. Стекловидное тело прозрачное. (рис40,41).

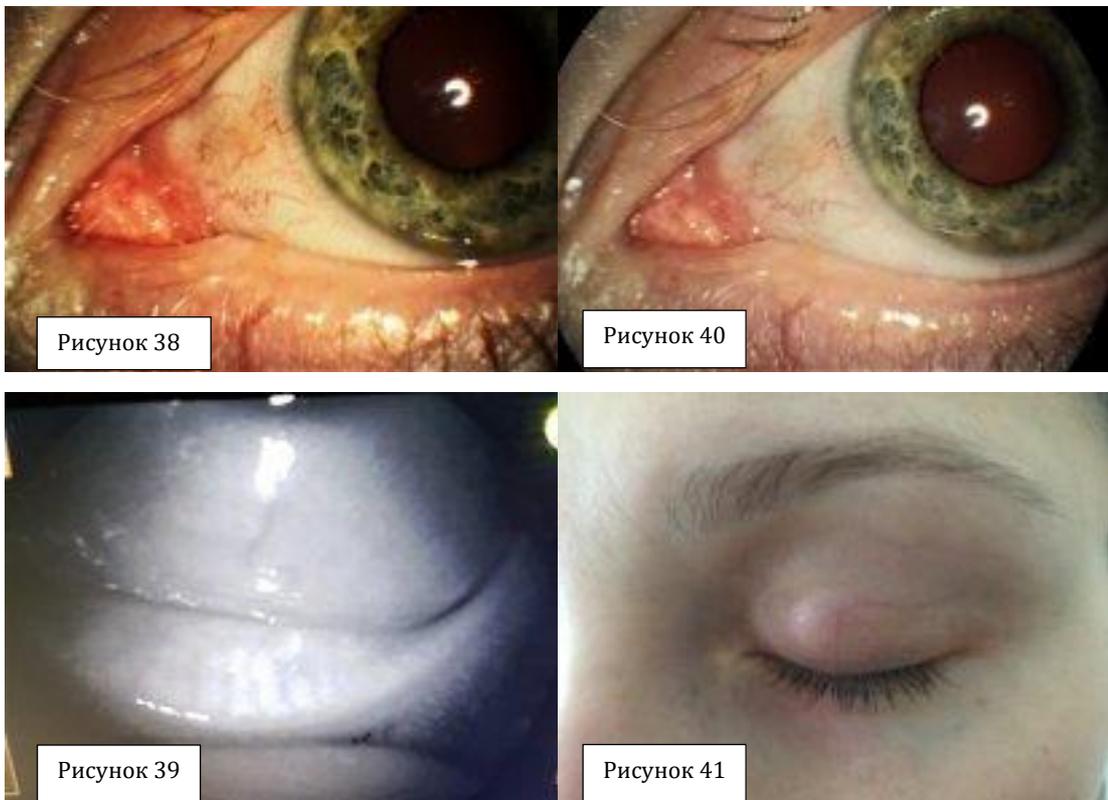
В результате проведенной терапии острая воспалительная реакция купирована.

Учитывая ранний послеродовой период, хирургическое вмешательство по поводу халязиона верхнего века левого глаза не показано. Проведение хирургического удаления халязиона планируется в условиях стабильного соматического статуса, не ранее чем через 6 месяцев после родов.

С целью профилактики рецидива мейбomiита и обострения воспалительного процесса уже существующего халязиона пациентке рекомендовано:

1. Гигиена век: Теплые компрессы в течение 1-2 минуты на закрытые веки + Самостоятельный массаж век с Теагелем в течение 1-2-х минут ежедневно в течение 1-2х месяцев.

2. Сократить период ежедневного ношения МКЛ до минимально возможного, принимая во внимание, что использование МКЛ является дополнительным фактором, влияющим на функцию мейбомиевых желез.



Учитывая потенциальный риск развития дисфункции мейбомиевых желез и/или ССГ, рекомендовано проведение курсов гигиены век, начиная с первого триместра беременности, особенно у пациентов, вошедших в группу риска (ежедневное ношение контактных линз, беременность при применении ЭКО, тиреотропные препараты в анамнезе). Гигиену век (теплые компрессы + самомассаж век с гелем) проводят по схеме, описанной в главе 2 - «Материалы и методы». Кроме того, при наличии показаний – жалобы на выраженное ощущение

сухости и дискомфорта, а также ношение контактных линз рекомендовано назначение бесконсервантных форм пролонгированных слезозаменителей.

В случае возникновения воспалительного процесса – мейбдомиита и/или ячменя, помимо гигиены век, рекомендовано проведение местной антибактериальной терапии. В качестве капельной монотерапии мы рекомендуем инстилляцию азитромицина 1,5 % 1 кап x 2 раза в день первые 3 дня, а затем 1 раз в день до 11 дней. Курс лечения – не менее 2-х недель. Следует отметить, что глазные капли на основе азитромицина, разрешены к применению во время беременности вне зависимости от срока гестации.

При формировании халязиона и выборе тактики лечения (местная инстилляционная терапия, интракапсулярное введение пролонгированного кортикостероида или хирургическое лечение) следует учитывать срок гестации, а также длительность существования халязиона.

- **Гестационный срок 6 - 12 недель:** рекомендовано воздержаться от хирургического вмешательства, учитывая высокий потенциальный риск угрозы прерывания беременности. В этот период следует начать лечение с инстилляциями азитромицина местно капельно. При отсутствии положительной динамики возможно дополнение терапии – местно капельно раствор пролонгированного кортикостероида. Если длительность развития халязиона не превышает 2 месяца, возможно введение бетаметазона интракапсулярно. В случае отсутствия полного выздоровления показано проведение хирургического вмешательства во втором триместре.

- **Гестационный срок 13-35 недель:** Начинать лечение халязиона необходимо по предложенной ранее местной антибактериальной, противовоспалительной схеме. При отсутствии положительной динамики возможно проведение хирургического вмешательства (по согласованию с лечащим врачом гинекологом). Проведение хирургического вмешательства предпочтительно проводить до 35 недели беременности (по согласованию с гинекологом). Во время операции в качестве препарата для местной

инфильтрационной анестезии используется Лидокаин, как анестетик разрешенный во время беременности.

- **Гестационный срок 36-40 недель:** Терапевтическая схема соответствует предыдущему гестационному сроку, исключив хирургическое воздействие. На поздних сроках беременности лечение следует ограничить применением местной антибактериальной терапией и/или инъекциями пролонгированного кортикостероида не чаще 1 раза в 7-10 дней. Основная цель – добиться максимального снижения воспалительного процесса. Проведение хирургического вмешательства рекомендовано в послеродовом периоде.

Таким образом, на основании комплексного клинико-функционального исследования разработан поэтапный алгоритм профилактики и лечения мейбومیитов, ячменя и халязиона в зависимости от срока гестации, степени выраженности и длительности патологического процесса (Таблица 15.)

Таблица 15 - Алгоритм профилактики и лечения мейбдомиита, ячменя и халязиона в зависимости от срока гестации

Показания к проведению лечения	Лечение	Цель лечения	Курс лечения	Срок гестации (недели)		
				6–12	13–35	36–40
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Клинические признаки ДМЖ и ССГ;</li> <li>• жалобы на сухость, дискомфорт и др.;</li> <li>• ношение контактных линз</li> </ul>	гигиена век (теплые компрессы + самомассаж век с гелем)	профилактика и лечение дисфункции мейбомиевых желез, мейбдомиитов, ячменей и халязионов	3-5 минут 2 раза в день, 1 - 2 месяца, через месяц повторный курс	+	+	+
	слезозаместительная терапия (бесконсервантные формы)	увлажнение глазной поверхности, профилактика развития конъюнктивально-роговичного кератита	3-4 раза в день 1-2 месяца	+	+	+
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мейбдомиит;</li> <li>• ячмень;</li> <li>• развитие воспалительного процесса в зоне халязиона</li> </ul>	<u>1 этап:</u> инстилляций Азитромицина 1.5 %	купирование воспалительного процесса обусловленного бактериальной инфекцией	2 раза в день в течение 3-х дней, затем до 1 к x 1 раз в день до 2-х недель	+	+	+
	<u>2 этап при неэффективности 1 этапа дополнительно:</u> инстилляций кортикостероидов	купирование воспалительного процесса не бактериальной этиологии, уменьшение отека и признаков токсико-аллергической реакции	2-3 раза в день 7-10 дней	-	+	+
При длительности халязиона не более 2-х месяцев	<u>3 этап при неэффективности 1, 2 этапов:</u> интракапсулярное введение пролонгированного кортикостероида	купирование воспалительного процесса, рассасывание интракапсулярного содержимого	1 раз в 7 – 10 дней	-	+	+
При длительности халязиона более 2-х месяцев	удаление халязиона хирургическим путем	устранение очага хронической инфекции, предупреждение риска развития абсцедирования халязиона	однократно - местная инфильтрационная анестезия 2% раствором Лидокаина	-	+	-

## **Клинический пример № 2.**

Пациентка Н. 28 лет, беременность 32 недели. Обратилась в клинику с жалобами на покраснение, отек верхнего века левого глаза.

**Из анамнеза:** В течение 4-5-ти недель пациентка отмечает наличие отека, уплотнение на верхнем веке левого глаза, периодически возникающее покраснение. Проходила консервативное лечение в другой клинике (мазь Декса-Гентамицин) - 2 курса в течение 2-х недель с перерывом. Положительная динамика, со слов пациентки была незначительная, кратковременная.

**Status oculorum:** При биомикроскопии переднего отрезка глаза – неравномерный отек верхнего века, легкая гиперемия кожи. При пальпации - округлое плотное не смещаемое образование, тарзальная конъюнктура верхнего века не изменена. Другие структуры глазного яблока не изменены.

Результаты лабораторных исследований показали отсутствие роста патогенной микрофлоры. Общий анализ крови – СОЭ 9, все показатели в норме, сдвига лейкоцитарной формулы нет. Коагулограмма – в пределах нормы.

На основании клинической картины, офтальмологического статуса и результатов лабораторных исследований поставлен диагноз: Халязион верхнего века левого глаза.

Учитывая длительное рецидивирующее течение заболевания, отсутствие положительной динамики при местной противовоспалительной терапии, риск возможной отрицательной динамики и абсцедирования халязиона, рекомендовано удаление халязиона хирургическим путем. Перед проведением операции пациентка направлена на консультацию к гинекологу для получения заключения об отсутствии противопоказаний к проведению оперативного вмешательства на веке.

**Ход операции.** После обработки кожи века проведена местная инфильтрационная анестезия инъекционной иглой 30g Sol. Lidocaini 0.3 мл. Установлен окончательный зажим. Проведен разрез тарзальной конъюнктивы нижнего века перпендикулярно по отношению к ребру века лезвием в зоне

халязиона, рассечена капсула халязиона. Проведена эвакуация содержимого халязиона с помощью ложечки Фолькмана. Проведен забор содержимого для гистологического исследования в контейнер. Проведена щадящая резекция капсулы. Зона хирургического вмешательства промыта Дипроспаном. За нижнее веко и на кожу века нанесена мазь Декса-Гентамицин. Наложена давящая асептическая повязка на 3 часа после операции (рис 42-45).



Рисунок 42

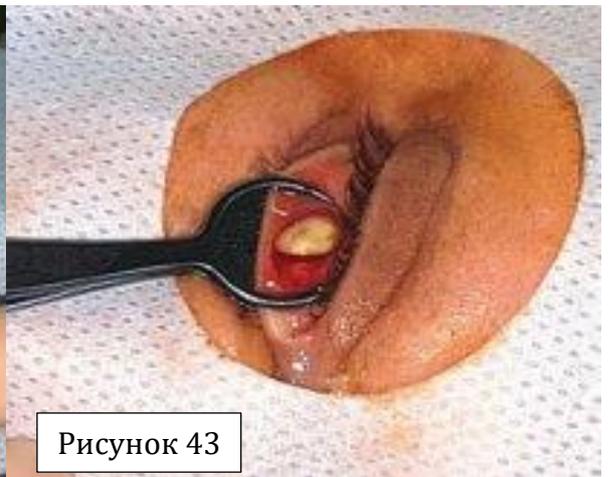


Рисунок 43



Рисунок 44



Рисунок 45

Рисунок 42 - Инфильтрационная местная анестезия в зоне халязиона

Рисунок 43 - Содержимое халязиона после рассечения капсулы

Рисунок 44 - Резекция капсулы халязиона

Рисунок 45 - Промывание зоны удаления халязиона Бетаметазоном

Послеоперационный период протекал без осложнений. Результат гистологического исследования материала – определена грануляционная ткань, диагноз Халязион подтвержден.

Самостоятельные роды на 40-й неделе беременности и послеродовой период протекали без осложнений.

## ГЛАВА V ОБСУЖДЕНИЕ

Беременным женщинам всегда оказывают повышенное внимание со стороны врачей, так как от здоровья и качества жизни будущей мамы зависит новая жизнь – жизнь ее ребенка. Беременность, как физиологическая нагрузка, вносит свои временные изменения в функциональное состояние всех органов и систем, включая орган зрения. Данные изменения хорошо компенсируются, так как они носят физиологический характер. Однако в тех случаях, когда данное воздействие усиливается дополнительной нагрузкой, например, при отягощенном соматическом анамнезе, гормональной терапии при ЭКО, ношении контактных линз и др., может произойти декомпенсация в функциональном состоянии, как всего организма, так и отдельных его систем. Данное исследование было направлено на выявление факторов риска возникновения нарушений в системе слезопroduцирующей системы, развития дисфункции мейбомиевых желез и синдрома сухого глаза ССГ, а также на разработку лечебно-профилактического алгоритма указанных состояний в зависимости от срока гестации. Известно, что нарушение слезообразования приводит к возникновению жалоб на дискомфортные ощущения, сухость, ощущение усталости в глазах, что снижает качество жизни пациента. Кроме того, снижение стабильности слезной пленки и нарушение функционального состояния мейбомиевых желез может привести не только к появлению жалоб, но и к различного рода осложнениям – возникновению мейбomioита, халязиона, непереносимости контактной коррекции и пр. Следовательно, своевременная диагностика нарушений процесса слезообразования позволит повысить качество жизни пациентов и предотвратить развитие очагов хронической инфекции у беременных женщин.

Анализ полученных результатов показал, что обе группы обследованных, как беременных, так и не беременных женщин фертильного возраста, были сопоставимы по частоте использования контактных линз и длительности их ношения в течение дня, а также по частоте жалоб на сухость и дискомфорт в

глазах, проявлениям воспалительного процесса на глазной поверхности в виде гиперемии, отека век и конъюнктивы ( $p > 0,05$ ).

Наибольший интерес представляет разница для обеих групп относительно показателей соматического статуса, частоты применения тиреотропных препаратов, а также данных, характеризующих симптомокомплекс ССГ. Изменения соматического статуса (сдвиги лабораторных показателей и наличие в анамнезе хронических заболеваний) чаще встречались в группе беременных женщин по сравнению с группой не беременных женщин фертильного возраста – 65% и 28%, соответственно ( $p = 0,0075$ ). Применение тиреотропных препаратов также достоверно чаще ( $p = 0,081$ ) имело место в группе беременных, а именно, в 27% случаев, в то время как в группе не беременных женщин, эти показатели составили только 3% (рис. 2). Такие данные можно объяснить тем, что женщины во время беременности проходят всестороннее обследование, включая регулярное проведение лабораторной диагностики, что, возможно, выявляет отклонения в соматическом статусе и обуславливает необходимость использования соответствующей терапевтической коррекции. Особенное внимание во время беременности уделяют функциям щитовидной железы, поэтому в отдельных случаях тиреотропные препараты используют с профилактической целью.

Полученные в ходе исследования данные показали, что в группе не беременных женщин достоверно чаще ( $p = 0,0314$ ) встречались признаки ССГ – в 66% случаев, в то время как в группе беременных женщин – в 50%. Это касалось ВРСП, которое было ниже нормы и показателей мейбометрии и мейбографии, которые были выше нормы в группе не беременных женщин. Можно предположить, что подобный результат является следствием того, что не беременные женщины обращались в офтальмологическую клинику, как правило, с уже имеющимися проблемами в области офтальмологии, в то время как пациенты первой группы – беременные женщины – обращались в клинику, чаще всего, для планового осмотра, входящего в обязательную программу обследования всех беременных.

Однако следует отметить, что в группе беременных женщин показатель пробы Ширмера был достоверно ниже ( $p=0,0211$ ), чем у не беременных –  $12,64\pm 4,95$  и  $16,25\pm 6,01$ , соответственно. Данные литературы совпадают с полученными в ходе нашего исследования значениями, что свидетельствует о том, что во время беременности, в частности, при применении ЭКО, снижается показатель теста Ширмера. Учитывая этот факт, при проведении корреляционного анализа на следующем этапе нашей работы мы поставили задачу по выяснению наличия взаимосвязи между показателем теста Ширмера и сроком гестации для определения алгоритма терапевтической коррекции в разных триместрах беременности.

На втором этапе нашего исследования группу беременных женщин мы разделили на две подгруппы в зависимости от способа наступления беременности – физиологическая беременность или беременность, наступившая в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Данное деление было обусловлено наличием особенностей медикаментозной подготовки будущей матери к наступлению беременности.

Подготовка к ЭКО занимает около 2-3-х недель и включает в себя обследование обоих родителей. Проведение ЭКО начинается с гормональной стимуляции. При помощи гормонов необходимо добиться созревания сразу несколько яйцеклеток в яичниках (суперовуляция). Основными препаратами на первом этапе являются агонисты гонадолиберина, препараты человеческих менопаузальных гонадотропинов и препараты хорионического гонадотропина человека. Данные гормональные препараты вводят согласно разработанным лечебным схемам или «протоколам стимуляции суперовуляции». Схема стимуляции овуляции выбирается врачом и зависит от состояния здоровья женщины. Процесс созревания контролируют при помощи ультразвукового исследования и определения уровня гормонов (эстрадиола).

Следует отметить, что гормональную терапию при ЭКО применяют не только на первичном этапе – имплантации эмбриона в полость матки, но, как правило, и на этапе беременности, поэтому изучению влияния гормональной

терапии на функциональное состояние различных систем организма, в том числе, органа зрения, в настоящее время уделяется пристальное внимание.

Анализ результатов показал, что в обеих группах обследованных беременных женщин, как с физиологической беременностью, так и с беременностью, наступившей при помощи ЭКО, показатели частоты применения контактных линз, времени разрыва слезной пленки, мейбометрии и мейбографии не имели достоверных отличий.

Однако были выявлены достоверные ( $p < 0,05$ ) различия между группами с физиологической беременностью и беременностью, наступившей вследствие ЭКО, по следующим параметрам: длительность ношения контактных линз в течение суток; наличие симптомокомплекса ССГ (отклонение от нормы хотя бы одного из показателей, характеризующих состояние слезопродуцирующей системы), связь между жалобами на дискомфорт и беременностью; гиперемия и отек век и конъюнктивы, показатель пробы Ширмера и общего соматического статуса.

В группе с ЭКО у 90% беременных показатели, отражающие соматический статус, выходили за пределы нормы. В то же время у пациентов с физиологической беременностью отклонения от нормы встречались в 50% случаев. Полученные данные свидетельствуют о том, что пациенты с ЭКО в большей степени подвержены риску развития осложнений различного характера, что требует более пристального внимания со стороны врачей.

Определено, что у пациентов из группы с ЭКО снижены показатели, относящиеся к симптомокомплексу, характеризующему ССГ. Так, в группе с ЭКО достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) выявлено снижение показателей теста Ширмера по отношению к группе с физиологической беременностью –  $10,22 \pm 3,6$  мм и  $14,0 \pm 5,19$  мм, соответственно; в большей степени выражены биомикроскопические признаки воспалительного процесса на глазной поверхности – гиперемия, отек конъюнктивы, век (от 0 до 4 баллов) –  $0,56 \pm 0,73$  и  $0,19 \pm 0,54$ , соответственно; жалобы на дискомфорт и сухость  $2,0 \pm 1,94$  и  $0,75 \pm 1,34$ , соответственно. При этом длительность ношения контактных линз в группе при

применении ЭКО была меньше, чем в группе с физиологической беременностью ( $p = 0,03$ ). Следовательно, связывать данные жалобы с ношением контактных линз в группе пациентов с ЭКО не следует. Учитывая уровень достоверности полученных результатов, можно предположить, что вышеописанные изменения со стороны слезопродуцирующей системы связаны с беременностью, наступившей вследствие экстракорпорального оплодотворения.

Кроме того, полученные данные указывают на то, что сами пациенты, предъявляющие жалобы, характерные для проявления ССГ, в группе пациентов с ЭКО в 33% случаев связывали их с беременностью, в отличие от пациентов с физиологической беременностью, которые данные жалобы ни в одном случае не связывали при  $p=0,0121$ . Известно, что экстракорпоральное оплодотворение базируется на гормональной стимуляции, включая применение эстрогенов. Кроме того, препараты, содержащие эстрогены, применяют в качестве заместительной терапии у женщин в перименопаузе. Результаты проведенных исследований в области изучения влияния заместительной гормональной терапии на слезопродуцирующую систему, в частности на функциональное состояние мейбомиевых желез, показывают, что у женщин в перименопаузе, использующих заместительную гормональную терапию, ДМЖ встречается чаще и имеет более высокую степень выраженности. Анализируя полученные в ходе нашего исследования результаты и данные литературы, можно предположить, что выявленная высокая теснота связи между жалобами на сухость и дискомфорт в группе беременных и женщин с ЭКО является следствием применения гормональных препаратов в ходе проведения экстракорпорального оплодотворения и дальнейшего ведения беременности.

Таким образом, полученные в ходе исследования данные, позволили предположить, что проведение ЭКО влияет на состояние глазной поверхности, что проявляется в повышенном уровне гиперемии, отеке конъюнктивы и век, снижении показателей теста Ширмера, повышении выраженности жалоб на сухость, дискомфорт в глазах, то есть на возникновение симптомокомплекса, характеризующего синдром сухого глаза. В связи с этим, для выявления тесноты

связи между этими показателями был проведен корреляционный анализ для двух групп – женщин с беременностью после ЭКО и при физиологической беременности.

Проведенный корреляционный анализ между этими группами показал, что в группе пациентов с физиологической беременностью не было выявлено связи между сроком гестации и стандартизированными для нашего исследования параметрами. Определены высокая и заметная теснота корреляционной связи между симптомокомплексом ССГ и ношением контактных линз, а также длительностью ношения контактных линз и изменением показателей мейбометрии, ВРСП, теста Ширмера. Установлено, что чем больше пациенты пользовались контактными линзами, тем чаще они предъявляли жалобы на сухость и дискомфорт (коэффициент Спирмена  $r=0,57$ ,  $p<0,05$ ).

Обратил на себя внимание тот факт, что жалобы на сухость и дискомфорт в глазах в группе с физиологической беременностью встречались чаще у пациентов, принимавших тиреотропные препараты или имевших нарушение функции щитовидной железы в анамнезе. Данные литературы свидетельствуют о том, что изменение функции щитовидной железы является фактором риска развития ССГ и дисфункции мейбомиевых желез, при этом признаки дисфункции мейбомиевых желез и ССГ могут проявляться на фоне компенсации тиреотропными препаратами. С учетом того, что в нашем исследовании изменение функций щитовидной железы и прием тиреотропных препаратов в анамнезе встречался достоверно чаще в группе беременных ( $p<0,05$ ), то этой категории пациентов следует уделять особенное внимание в отношении профилактики развития ССГ.

В группе пациентов с ЭКО выявлена заметная прямая зависимость между возрастом пациентки и жалобами на сухость, дискомфорт, что совпадает с данными, представленными в литературе, и свидетельствует о том, что возраст пациентов является фактором риска развития ССГ и необходимости компенсации данного состояния путем проведения слезозаместительной терапии и гигиены век.

Кроме того, в группе пациентов с ЭКО была отмечена прямая корреляционная связь между беременностью, сроком гестации, и

симптомокомплексом, характеризующим ССГ. Определена высокая теснота связи между симптомокомплексом ССГ и сроком гестации; жалобами на сухость, дискомфорт и сроком; показателями ВРСП и сроком гестации; показателями возраста и жалобами, связанными с беременностью.

Выявлена заметная теснота обратной связи между показателями пробы Ширмера и сроком гестации – чем выше срок гестации, тем ниже показатели пробы Ширмера. Следовательно, особенно на поздних сроках гестации, необходим контроль показателей слезопродукции и, в случае показаний, проведение слезозаместительной терапии и гигиены век.

Анализ результатов, полученных в ходе нашего исследования, а также многолетний опыт наблюдения за пациентами позволили сделать вывод, что изменения в соматическом, гормональном и иммунном статусе, как при физиологической беременности, так и при беременности наступившей при ЭКО имеет место предрасположенность к возникновению дисфункции мейбомиевых желез и ССГ. Так, изменения соматического статуса (сдвиги лабораторных показателей и наличие в анамнезе хронических заболеваний) в 2,3 раза чаще встречались в группе беременных женщин по сравнению с группой не беременных при  $p=0,0075$ . Применение тиреотропных препаратов также в 9 раз достоверно чаще ( $p=0,081$ ) имело место в группе беременных в сравнении с группой не беременных. При этом установлена прямая корреляционная зависимость между приемом тиреотропных препаратов и встречаемостью ССГ при  $r=0,4472$ ,  $p=0,0382$ , а также жалобами на сухость, дискомфорт, гиперемией и отеком век  $r=0,5151$ ,  $p=0,0412$  и  $r=0,6532$ ,  $p=0,0061$  соответственно.

Кроме того, установлено, что из всех обследованных беременных женщин (62 человека) у 15 % (9 человек) поставлен диагноз мейбomioит, и у 3,5% пациентов (4 человека) поставлен диагноз халязион. Следует отметить, что 3 из 4 пациентов с халязионом относились к группе пациентов с ЭКО.

Учитывая вышеперечисленные факторы, на основании комплексного клиничко-функционального исследования разработан поэтапный алгоритм профилактики и лечения мейбomioитов, ячменя и халязиона в зависимости от

срока гестации, степени выраженности и длительности патологического процесса, что позволит снизить риск развития роговично-конъюнктивального ксероза и устранить очаг хронической инфекции, что особенно важно при подготовке женщины к родам.

Учитывая потенциальный риск развития дисфункции мейбомиевых желез и/или ССГ, рекомендовано проведение курсов гигиены век, начиная с первого триместра беременности, особенно у пациентов, вошедших в группу риска (ежедневное ношение контактных линз, беременность в результате ЭКО, тиреотропные препараты в анамнезе). Гигиену век (теплые компрессы + самомассаж век с гелем) проводят по схеме, описанной в главе 2 - «Материалы и методы». Кроме того, при наличии показаний – жалобы на выраженное ощущение сухости и дискомфорта, а также ношение контактных линз рекомендовано назначение бесконсерватных форм пролонгированных слезозаменителей.

В случае возникновения воспалительного процесса – мейбomioита и/или ячменя, помимо гигиены век, рекомендовано проведение местной антибактериальной терапии. В качестве капельной монотерапии мы рекомендуем инстилляцию азитромицина 1,5 %, 1 кап x 2 раза в день 3 дня, затем 1 кап x 1 раз в день до конца курса. Курс лечения – не менее 2-х недель. Следует отметить, что глазные капли на основе азитромицина, разрешены к применению во время беременности в не зависимости от срока гестации.

При формировании халязиона и выборе тактики лечения (местная инстилляционная терапия, интракапсулярное введение пролонгированного кортикостероида или хирургическое лечение) следует учитывать срок гестации, а также длительность существования халязиона.

- **Гестационный срок до 12 недель:** рекомендовано воздержаться от хирургического вмешательства, учитывая высокий потенциальный риск угрозы прерывания беременности. В этот период следует начать лечение с инстилляций азитромицина местно капельно. При отсутствии положительной динамики возможно дополнение терапии – местно капельно раствор кортикостероида. Если длительность развития халязиона не

превышает 2 месяца, возможно введение бетаметазона интракапсулярно. В случае отсутствия полного выздоровления показано проведение хирургического вмешательства во втором триместре.

- **Гестационный срок 12-35 недель:** Начинать лечение халязиона необходимо по предложенной ранее местной антибактериальной, противовоспалительной схеме. При отсутствии положительной динамики возможно проведение хирургического вмешательства (по согласованию с лечащим врачом гинекологом). Проведение хирургического вмешательства предпочтительно проводить до 35 недели беременности (по согласованию с гинекологом). Во время операции в качестве препарата для местной инфильтрационной анестезии используется Лидокаин, как анестетик разрешенный во время беременности
- **Гестационный срок 36-40 недель:** Терапевтическая схема соответствует предыдущему гестационному сроку, исключив хирургическое воздействие. На поздних сроках беременности лечение следует ограничить применением местной антибактериальной терапией и/или инъекциями пролонгированного кортикостероида не чаще 1 раза в 7-10 дней. Основная цель – добиться максимального снижения воспалительного процесса. Проведение хирургического вмешательства рекомендовано в послеродовом периоде.

Таким образом, проведенное исследование показало, что физиологическая беременность не влияет на состояние глазной поверхности, при условии отсутствия проявлений ССГ и дисфункции мейбомиевых желез до наступления беременности. Однако имеет место предрасположенность к развитию симптомокомплекса ССГ – выявлено достоверное снижение показателей теста Ширмера в группе беременных, что требует профилактического контроля - сократить режим ношения контактных линз, которые являются фактором риска развития ССГ. Определено, что экстракорпоральное оплодотворение влияет на состояние глазной поверхности – возникновение дисфункции мейбомиевых желез

и ССГ, и сопровождается соответствующими жалобами. Имеет место прямая корреляционная зависимость между сроком гестации, возрастными показателями, выраженностью жалоб и их связью с беременностью. Установлена прямая корреляционная зависимость, при заметной тесноте связи, между приемом тиреотропных препаратов и наличием жалоб на сухость, дискомфорт. Следовательно, отдельное внимание следует уделять беременным пациенткам, принимающим тиреотропные препараты и использующим контактные линзы, так как оба этих фактора провоцируют развитие симптомокомплекса ССГ.

Следовательно, для физиологической беременности рекомендовано ограничить режим ношения контактных линз; пациентам с беременностью при ЭКО и сопровождающейся приемом тиреотропных препаратов рекомендовано ограничение режима ношения контактных линз, в случае возникновения жалоб на сухость, дискомфорт необходимо проводить лечебно-профилактические воздействия в виде бесконсервантной слезозаместительной терапии и гигиены век. В случае возникновения острого воспалительного процесса необходимо проведение противовоспалительной терапии или хирургического вмешательства, в соответствии со сроками гестационного цикла. Своевременная диагностика и последующая профилактика дисфункции мейбомиевых желез и ССГ в виде проведения слезозаместительной терапии с применением препаратов, не содержащих консерванты, а также гигиены век у беременных позволит повысить качество жизни этой группы пациентов и предотвратить развитие, связанных с данным состоянием, осложнений.

## ВЫВОДЫ

1. Результаты исследования влияния физиологической беременности на клинические и функциональные показатели слезопродуцирующей системы и состояние мейбомиевых желез продемонстрировали, что физиологическая беременность не влияет на состояние глазной поверхности при условии отсутствия проявлений ССГ и дисфункции мейбомиевых желез до наступления беременности. Однако, имеет место предрасположенность к развитию симптомокомплекса ССГ – выявлено достоверное ( $p=0,02$ ) снижение на 13% показателя пробы Ширмера у беременных по сравнению с не беременными женщинами ( $12,64\pm 4,95$  мм и  $16,25\pm 6,01$  мм соответственно).
2. Определено, что экстракорпоральное оплодотворение влияет на состояние глазной поверхности, что подтверждается возникновением в 63% случаев дисфункции мейбомиевых желез и ССГ, сопровождающихся характерными жалобами. Имеет место прямая корреляционная зависимость между сроком гестации, наличием симптомокомплекса ССГ ( $r= 0,84, p = 0,01$ ) и обратная корреляционная зависимость между показателем времени разрыва слезной пленки и его связью с беременностью ( $r= -0,65, p=0,02$ ), а также со сроком гестации и показателем времени разрыва слезной пленки ( $r= -0,83, p=0,01$ ).
3. Выявлены прогностические маркеры риска развития симптомокомплекса синдрома сухого глаза у беременных женщин: ежедневное ношение контактных линз (определена прямая корреляционная связь между использованием контактных линз и жалобами на сухость и дискомфорт ( $r=0,57, p=0,02$ ); беременность, наступившая в результате ЭКО (у пациентов из группы с ЭКО достоверно чаще ( $r=0,60, p=0,02$ ) снижены показатели, характеризующие симптомокомплекс ССГ); прием тиреотропных препаратов (установлена прямая корреляционная зависимость между приемом тиреотропных препаратов и частотой ССГ ( $r=0,44, p=0,04$ )).

4. Разработан поэтапный алгоритм профилактики и лечения мейбومیита, ячменя и халязиона в зависимости от срока гестации (6-12, 13-35 и 36-40 недель), степени выраженности и длительности патологического процесса, включающий гигиену век, бесконсервантную слезозаместительную терапию, инстилляцию азитромицина и кортикостероидов, а также интракапсулярное введение пролонгированных кортикостероидов и/или удаление халязиона хирургическим путем, на основании комплексного клиничко-функционального исследования. Эффективность данного алгоритма подтверждена в 81% случаев при терапевтическом лечении и в 100% случаев при проведении хирургического лечения.

5. Обоснованы показания и предложены оптимальные сроки проведения хирургического лечения халязиона в зависимости от срока беременности и давности патологического процесса – не ранее 12-ти и не позднее 35-ти недель гестации и при длительности развития халязиона более 2-х месяцев.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ВРСП – время разрыва слезной пленки

ДМЖ – дисфункция мейбомиевых желез

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ССГ – синдром сухого глаза

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Бржеский, В.В. Заболевания слезного аппарата: пособие для практикующих врачей /В.В. Бржеский, С.Ю. Астахов, Н.Ю. Кузнецова. - 2-е изд., испр. и доп. - СПб.: «Изд-во Н-Л», 2009. — 108 с.
2. Бржеский, В.В. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение) / В.В. Бржеский, Е.Е. Сомов. – Изд. 2-е, част. перераб. и доп. – СПб.: Левша, 2003. - 119 с.
3. Бровкина, А.Ф. Формирование синдрома сухого глаза у больных эндокринной офтальмопатией/ А.Ф.Бровкина, О.Н. Стешенко, О.Д. Жукова// Офтальмология. - 2014. - Т.11, № 4. – С. 25-30.
4. Букшпан, Э.И. Глазное дно при нормальной и патологической беременности / Э.И. Букшпан. - М.: Мед. лит., 1962. - 166 с.
5. Даутова, З.А. Синдром сухого глаза у женщин в период менопаузы/ З.А. Даутова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. - 2016. - Том 11, No 1 (61)- 13-16 с.
6. Егоров, А.Е. Новый препарат искусственной слезы пролонгированного действия «Офтагель» для коррекции синдрома сухого глаза/ А.Е. Егоров, Г.Б. Егорова //Клиническая офтальмология. -2001. -№ 3 (2). - С.123-124.
7. Егорова, Г.Б. Возможности метода импрессионной цитологии в диагностике и оценке эффективности медикаментозной коррекции синдрома сухого глаза при ношении контактных линз/ Г.Б. Егорова, А.А. Федоров, Т.С. Митичкина // Вестник офтальмологии. -2012. -№ 1. -С. 34-37.
8. Жангереев, А.Т. Роль санитарно-просветительной работы в профилактике кариеса зубов и гигиены полости рта у беременных/ А.Т. Жангереев// Клиническая Медицина Казахстана. – 2012.- Т.25, № 2. - С. 96-100.
9. Изменения органа зрения, связанные с гестозом беременных (патогенез,

обзор литературы)/ Р.А. Шамсутдинова [и др.] // Восток — Запад 2011: сб.науч.тр. –Уфа,2011. –С.555-556.

10. Имамалиева, Г.А. Состояние слезного аппарата у женщин и подходы к стабилизации прекорнеальной слезной пленки после блефаропластики: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07/ Гюльнара Айдыновна Имамалиева - Москва, 2002. — 25 с.

11. Казарян, Э.Э. Влияние различных типов видеодисплеев компьютера (видеомониторов) на орган зрения: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07/ Элина Эдуардовна Казарян. – Москва, 2003.- 19с.

12. Казарян, Э.Э., Причины и профилактика утомляемости зрительного анализатора у пользователей компьютерных видеодисплеев/ Э.Э. Казарян, В.Р. Мамиконян // Вестник офтальмологии. -2003. -№ 3. -С. 50-53.

13. Каспаров, А.А. Персонализированная клеточная терапия ранней буллезной кератопатии (экспериментальное обоснование и клинические результаты)/ А.А. Каспаров [и др.] // Вестник офтальмологии. - 2013. - № 5.- С. 52–61.

14. Каспарова, Евг.А., Лечение болящей буллезной кератопатии с помощью передней стромальной пункции в сочетании с амниотической трансплантацией/ Евг.А. Каспарова, Ван Шуцюнь, Н.В. Бородина // Вестник офтальмологии. - 2011. -Т. 117 , № 3. - С. 41–43.

15. Кашникова, О.А. Состояние слезной жидкости и способы стабилизации слезной пленки в фоторефракционной хирургии: автореферат дис. ... канд. мед. наук:14.01.07 / Олеся Александровна Кашникова. - Москва, 2000. — 23 с.

16. Краснощекова, Е.Е. Эволюция взглядов на выбор метода родоразрешения в зависимости от состояния глазного дна у беременных с периферической витреохориоретинальной дистрофией и регматогенной отслойкой сетчатки/ Е.Е. Краснощекова, Э.В. Бойко, Ф.Е. Шадричев// Офтальмологические ведомости.- 2011. – Т.4, № 2. – С.62-67

17. Куренков, В.В. Роль предоперационной терапевтической гигиены век в профилактике осложнений после эксимерлазерных операций/ В.В. Куренков [и др.] // Офтальмология. - 2012. - Т. 9 ,№ 3. - С. 86-92.

18. Курышева, Н.И. Особенности вегетативной иннервации сердечно-сосудистой системы у больных глаукомой нормального давления/ Н.И. Курышева [и др.] // Офтальмология. - 2012. -Т. 9, №1. - С. 44-48.
19. Майчук, Д.Ю. Заболевания глазной поверхности, индуцированные контактными линзами/ Д.Ю. Майчук// Новое в офтальмологии. - 2012.- № 3.- С. 4953.
20. Майчук, Ю.Ф. Классификация дисфункции мейбомиевых желез, сочетающееся с синдромом сухого глаза, патогенетические подходы к комплексной терапии/ Ю.Ф. Майчук, Е.А. Миронкова// РМЖ «Клиническая офтальмология». -2007. -Т. 4, №8. -С. 169-172
21. Майчук, Ю.Ф. Роль дисфункции мейбомиевых желез в патогенезе развития синдрома сухого глаза; выбор лекарственной терапии/ Ю.Ф. Майчук, Е.А. Миронкова// Рефракционная хирургия и офтальмология. - 2007. -№ 2. - С. 51-53.
22. Маркова, Е.Ю. Аллергические заболевания глаз у детей. Современный взгляд на патогенез и лечение/ Е.Ю. Маркова, Е.Г. Полунина, Е.Э. Иойлева// Офтальмология. – 2017.- Т.14,№ 2.-С.125-129
23. Маркова, Е.Ю. Возможная связь инфекционных поражений роговицы с ношением контактных линз различного дизайна при коррекции аметропии у детей/ Е.Ю. Маркова, М.А. Фролов, О.В. Курганова // Офтальмология.- 2014. -Т.- 11,№1.- С. 63-66.
24. Маркова, Е.Ю. Фемтолазерная кератопластика/ Е.Ю. Маркова, А.В. Овчинникова// Офтальмология. - 2014.- Т.1,№11.- С. 79-82.
25. Михайлова, Т.Н. Заболевания глазной поверхности. Взгляд со всех сторон. Сателлитный симпозиум компании Thea Pharma [Электронный ресурс]/ Т.Н. Михайлова// Российская офтальмология онлайн. -2017.- № 26. – Режим доступа: [www.eyepress.ru/article.aspx?25041](http://www.eyepress.ru/article.aspx?25041).
26. Монастырская, О.А. Индивидуализация оценки гормонального профиля пациенток с эндокринными формами бесплодия при подготовки к проведению ЭКО/ О.А. Монастырская// Акушерство, гинекология и репродукция.-2015.-Т.9, №2.-С.110-115.

27. Муратова, Н.В. Влияние b-блокаторов на синдром «сухого глаза» и его коррекция: автореферат дис. ... канд. мед. наук.: 14.00.08/ Наталия Викторовна Муратова. - Самара, 2005. – 23с.
28. Мушкова, И.А. Комплексная оценка состояния функционального слезного комплекса у пациентов после лазерной термакератоластики/ И.А. Мушкова, Г.Ф. Качалина, Н.В. Майчук // Офтальмохирургия. -2011. -№ 2. -С. 12- 17.
29. Обрубков, А.С. Клинические варианты проявления синдрома «сухого глаза» у женщин с климактерическим синдромом/ А.С. Обрубков// Вестник Российского государственного медицинского университета. - 2012.- № 3.- С. 72-75.
30. Овечкин, И. Г. Методологические принципы диагностики зрительного утомления человека-оператора электронных средств отображения информации/ И.Г. Овечкин, В.Н. Трубилин, Н.Р. Рагимова // III Российский общенациональный офтальмологический форум: сб.науч. тр.- Москва,2010. –С. 367-370.
31. Определение тактики терапевтических мероприятий у больных «сухим глазом» в условиях хронического глазного ишемического синдрома /С.В. Янченко // «Роль и место фармакотерапии в современной офтальмологической практике»: тез. докладов. – Санкт- Петербург, 2009. – С. 205-207.
32. Панова, И.Е. Вторичный синдром «сухого глаза» после эксимерлазерных вмешательств на роговице: клиничко-функциональная характеристика, применение увлажнителей средней вязкости/ И.Е. Панова [и др.] //Офтальмологические ведомости. - 2010. – № 3. – С. 74-77
33. Панова, И.Е. Клиничко-функциональные изменения глазной поверхности при вторичном синдроме «сухого глаза» и их коррекция/ И.Е. Панова [и др.]// Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2011. – Т. 11, № 1. – С. 48-52.
34. Петраевский, А.В. Оценка реальных факторов риска отслойки сетчатки и определение показаний к профилактической лазер- коагуляции сетчатки у беременных/ А.В. Петраевский, А.В. Гндоян// Офтальмология. – 2006.-Т 3, №3.- С.48-54.
35. Ползиков, М.Ю. Бесплодие... Как не упустить ничего важного и не сделать ничего лишнего? Часть 2. Алгоритм действий при выявленном мужском

- бесплодии/ М.Ю. Ползиков// Акушерство, гинекология и репродукция.- 2008.- №7.-С.8-9.
36. Полуниин, Г.С. Гигиена век – основа профилактики и лечения заболеваний век и сухости глаза/ Г.С. Полуниин [и др.] // Окулист. -2007. -№ 3. -С. 13-15.
37. Полуниин, Г.С. Дисфункция мейбомиевых желез при компьютерном зрительном синдроме/ Г.С. Полуниин, Т.П. Сафонова, М.К. Пимениди// Вестник офтальмологии. - 2010. -Т. 126, № 6. -С. 49-52.
38. Полуниин, Г.С. От “сухого глаза” к “болезни слезной пленки”/ Г.С. Полуниин, Е.Г. Полунина// Офтальмология. - 2012. - Т.9, №4. - С 78-84.
39. Полуниин, Г.С. Сухой глаз/ Г.С. Полуниин, Е.Г. Полунина// Здоровье. Прил.: Для тех, кто лечит. - 2007. - № 3. - С. 4-33.
40. Полуниин, Г.С. Эффективность слезозаместительной терапии при нарушении базальной секреции слезы/ Г.С. Полуниин [и др.] // Офтальмология. - 2012. -№ 3. -С. 93-97.
41. Полунина, Е.Г. Диагностика, клинические проявления и лечение послеоперационного транзиторного синдрома «сухого» глаза у больных после кератопластики: автореферат дис. ... канд. мед. наук:14.00.08/ Елизавета Геннадьевна Полунина. - Москва, 2004. -23 с.
42. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»
43. Садовникова, Н.Н. Особенности клиники, диагностики и лечения синдрома «сухого глаза» у женщин в постменопаузе/ Н.Н. Садовникова, Г.Ф. Кутушева // Офтальмологические ведомости. - 2011 - Т.4, №2. - С. 99 -107.
44. Сафонова, Т.Н. Роль функциональных методов исследования в диагностике и лечении синдрома сухого глаза/ Т.Н. Сафонова // Вестник офтальмологии.- 2011.- № 3. –С. 48-51.
45. Синчихин, С.П. Беременность и заболевания глаз (обзор литературы)/ С.П. Синчихин [и др.]// Гинекология. – 2016. Т.18,№ 2. –С.43–50.

46. Смиренная, Е.В. Клинические проявления и лечение блефарита и синдрома «сухого глаза» при розацеа/Е.В. Смиренная, В.А. Шурубей, Н.П. Теплюк// Катарактальная и рефракционная хирургия. -2014. –Т. 14, № 2. – С. 38- 44.
47. Смиренная, Е.В. Терапия нарушений слезопродукции после эксимерлазерных операций /Е.В. Смиренная// Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Новые технологии в лечении заболеваний роговицы»: сб. науч. статей - Москва, 2004. -С. 722-725.
48. Сомов, Е.Е. Синдром слезной дисфункции (анатомо-физиологические основы, диагностика, клиника и лечение):рук-во/ Е.Е. Сомов, В.А. Ободов; под ред. проф. Е.Е. Сомова.- СПб.: Человек, 2011. —160 с.
49. Супрун, А.В. Патология внутриглазного давления в климактерии у женщин: автореферат дис. .. д-ра мед. наук:14.01.07/ Александра Васильевна Супрун. — М., 1975. — 34 с.
50. Трубилин, В.Н. Возможности применения ультразвуковой биомикроскопии в оценке состояния век и конъюнктивы/ В.Н. Трубилин, Е.Г. Полунина, В.В. Куренков//Офтальмология. -2014. - Т. 11,№ 4. - С. 32-40.
51. Трубилин, В.Н. Новая диагностическая методика комплексной оценки морфо-функционального состояния мейбомиевых желез — биометрия мейбомиевых желез/ В.Н. Трубилин [и др.]// Офтальмология. - 2014. – Т.10,№ 2. - С.48-54.
52. Трубилин, В. Н. Слезозаместительная терапия в профилактике и лечении синдрома «сухого глаза» после катарактальной хирургии/ В.Н. Трубилин, Т.А. Седнеева, С.Г. Капкова// Офтальмология. - 2013. -Т. 10,№ 1. -С. 56–62
53. Трубилин, В.Н. Теоретическое развитие каскадной модели эксимерлазерного воздействия на орган зрения / В.Н. Трубилин [и др.] //Офтальмология. -2012. - Т. 9, №1. - С. 27–31.
54. Эффективность комбинированного лечения синдрома «сухого» глаза климактерического генеза / А.С. Обрубов [и др.] // Материалы научной конференции офтальмологов «Невские горизонты 2012». - СПб.: Политехника-сервис, 2012. – С. 396-400.

55. Яни, Е. В. Персонализация слезозаместительной терапии в лечении сухого глаза различной этиологии /Е. В. Яни, Д. И. Ибрагимова// Эффективная фармакотерапия в офтальмологии. – 2012. – № 1.– С. 54-56.
56. Янченко, С.В. Проблема медико-экологического мониторинга синдрома «сухого глаза» в Краснодарском крае/ С.В. Янченко, А.И. Ерёменко, П.В. Нефёдов// «Офтальмология стран Причерноморья»: Сб. научн. тр. – Краснодар: Сов. Кубань, 2006. – С. 38-40.
57. Янченко, С.В. Синдром «сухого глаза»: заболеваемость и факторы риска у лиц пожилого возраста/С.В. Янченко// Современные наукоемкие технологии: Матер. конф. «Внедрение моделей интегрированных образовательных учреждений, реализующих образовательные программы различных уровней образования». -2008. -№ 10. -С. 67.
58. A Biochemical Approach to Detect Oxidative Stress in Infertile Women Undergoing Assisted Reproductive Technology Procedures/ M. Becatti// Int J Mol Sci.- 2018.- V.16. – P.19.
59. A newly developed video-meibography system featuring a newly designed probe/ N. Yokoi [et al.]// Jpn J Ophthalmol. – 2007. –V.51. –P. 53–56.
60. Adcock, E.W. III Cyclopentolate (Cyclogyl) toxicity in pediatric patients/E.W. Adcock //J. Pediatr. -1971.- V.79,№1.-P. 127–129.
61. Al-Faky, YH. Physiological utility of ultrasound biomicroscopy in the lacrimal drainage system/ YH. Al-Faky// Br J Ophthalmol. -2013. –V.97, №10. –С. 1325-9.
62. An extremely patient-friendly and efficient stimulation protocol for assisted reproductive technology in normal and high responders/ CY. Huang [et al.]// Reprod. Biol. Endocrinol. – 2018.-V. 5, № 16.- P.18.
63. Andrisani, A. The influence of thyroid autoimmunity on embryo quality in women undergoing assisted reproductive technology/ A. Andrisani// Gynecol Endocrinol.- 2018.- №20. P.1-4.
64. Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2015/S. Sunderam [et al.]// MMWR Surveill Summ.- 2018.- V.16,№67(3).-P.1-28.

65. Attitudes toward surrogacy among doctors working in reproductive medicine and obstetric care in Sweden/C. Stenfelt [et al.]//Acta Obstet Gynecol Scand. 2018 Mar 7. doi: 10.1111/aogs.13342.
66. Aycinena, AR. Incision and Curettage Versus Steroid Injection for the Treatment of Chalazia: A Meta-Analysis/ AR. Aycinena, A. Achiron, M. Paul, Z. Burgansky-Eliash// Ophthal Plast Reconstr Surg. -2016.- V.32,№3.-P. 220-4
67. Balci, OI. Assessment of efficacy of topical azithromycin 1.5 per cent ophthalmic solution for the treatment of meibomian gland dysfunction/OI. Balci, Gulkilik G Clin// Exp. Optom.- 2018.- V.101,№1. – P.18-22.
68. Bernardes, TF. Blepharitis/ TF. Bernardes, AA.Bonfioli// Semin Ophthalmol.- 2010.- V.25, №3. –P.79-83.
69. Bilateral central serous chorio-retinopathy in pregnancy presenting with severe visual loss/ C. Chakraborti [et al.]// Nepal J Ophthalmol. -2014.-V.6, №2.-P.220-3.
70. Bitton, E. Influence of the blink interval on tear meniscus height in soft contact lens and nonlens wearers/ E. Bitton, L. Jones, T.Simpson, C. Woods // Eye Contact Lens . -2010.- № 36.- P. 156–163.
71. Borromeo- McGrail, V. Systemic hypertension following ocular administration of 10 percent phenylephrine in the neonate/ V. Borromeo- McGrail, JM Bordiuk, H. Keitel// Pediatrics. -1973.-V.51.-P.1032–1036.
72. Bron, A.J. The contribution of meibomian disease to dry eye/ A.J. Bron, J.M. Tiffany // Cornea. - 2004. –V.2. –P.149-164.
73. Bron, A.J. The meibomian glands and tear film lipids. Structure, function, and control/ A.J. Bron, J.M. Tiffany // Adv Exp Med Biol. – 1998. - V.438. – P.281-295.
74. Carlisle, RT, Digiovanni J. Differential Diagnosis of the Swollen Red Eyelid/ RT. Carlisle, J. Digiovanni // Am Fam Physician. – 2015.- V.92,№2.-P.106-112.
75. Chen, N. Solitary neurofibroma of eyelid masquerading as chalazion/ N. Chen, YH Hsu, YC. Lee// Int Med Case Rep J. – 2017.- V. 23,№10. – P.177-179.
76. Choroidal neovascular membrane following hormonal stimulation for in vitro fertilization/ F. Ciucci// Eur J Ophthalmol.-2015.-V.30,№25.- P.95-7.
77. Clinical Investigations and Management of Refractive Changes in Pregnancy: A

- Case Report/ BN. Ekpenyong [et al.]// Afr J Reprod Health.- 2015.-V.19№4.-P.107-17.
78. Comparison of the Clinical Efficacy of Topical and Systemic Azithromycin Treatment for Posterior Blepharitis /E. Yildiz [et al.]// J Ocul Pharmacol Ther.- 2018.- V.34,№4.-P.365-372.
79. Complete androgen insensitivity syndrome/ B. Sullivan [et al.]// Arch Ophthalmol.- 2002.-V.120.-P.1689 –1699.
80. Conservative therapy for chalazia: is it really effective? /AY Wu [et al.]// Acta Ophthalmol.-2018.- Jan 16.
81. Contact Lens Wear Is Associated with Decrease of Meibomian Glands/ R. Arita [et al.]// Ophthalmology.- 2009. -№ 116(3). –P. 379-384.
82. Coppens, G. Glaucoma medication during pregnancy and nursing/ G. Coppens, I. Stalmans, T. Zeyen //Bull. Soc. Belge Ophtalmol. -2010.-V. 314. –P.33–36.
83. Dana, MR. Role of immunity and inflammation in corneal and ocular surface disease associated with dry eye/ MR. Dana, P. Hamrah// Adv Exp Med Biol. -2002. - V.506. –P.729–738.
84. Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of patients with Sjogren syndrome/ P. Argueso [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2002. - Vol. 43. - P. 1004-1011.
85. Deibel, JP. Ocular inflammation and infection/ JP Deibel, K. Cowling// Emerg. Med. Clin. North Am. -2013.- V.31, №2. –P. 387-97.
86. Developmental outcomes of Japanese children born through Assisted Reproductive Technology(ART) in toddlerhood/ S. Aoki [et al.] // J Obstet Gynaecol Res. -2018.- №27. –P.613.
87. Does endogenous serum oestrogen play a role in meibomian gland dysfunction in postmenopausal women with dry eye? / B.Golebiowski [et al.]// Br J Ophthalmol. - 2017.- V.101,№2. – P.218-222.
88. Donnez, J Fertility Preservation in Women/J. Donnez, MM. Dolmans// N Engl J Med. – 2018.- V.25, №4. – P.400-401.
89. Dry eye in post-menopausal women using hormone replacement therapy/U. Erdem [et al.]// Maturitas. - 2007. - Vol. 56. -N 3. - P. 257-262.

90. Dry eye in postmenopausal women: a hormonal disorder/ I. Sriprasert [et al.]// *Menopause*.- 2016.- V.23,№3.-P.343-51.
91. Exophthalmos in a young woman with no graves' disease - a case report of IgG4-related orbitopathy/ A. Erdei [et al.] // *BMC Ophthalmol*. – 2018.-V.18,№1.-P.5.
92. Eye complaints in the office environment: precorneal tear film integrity influenced by eye blinking efficiency/ P. Wolkoff [et al.]// *Occup Environ Med*. -2005. - V. 62. -P. 4-12.
93. Faddy, MJ. A demographic projection of the contribution of assisted reproductive technologies to world population growth/ MJ. Faddy, MD. Gosden, RG. Gosden// *Reprod Biomed Online*. -2018.- V.3. –P.7.
94. Folk, JC. Fundus changes in toxemia/ JC. Folk, TA. Weingeist// *Ophthalmology*.- 1981.-V.88. – P.1173–4.
95. Garg, P. Ocular changes in pregnancy/ P. Garg, P.Aggarwal// *Nepal J Ophthalmol*. -2012.-V.4,№1. –P.150-61.
96. Gilbard, JP. Dry eye and blepharitis: approaching the patient with chronic eye irritation/ JP. Gilbard // *Geriatrics*. -2009. –V.64 (6). –P.22-6.
97. Gilbard, JP. Dry eye disorders/ JP. Gilbard // *Principles and Practice of Ophthalmology*. -2000. –V.137. –P. 811–817.
98. Gilbard, JP. Dry eye, blepharitis and chronic eye irritation: divide and conquer/ JP. Gilbard // *J Ophthalmic Nurs Technol*. -1999. –V.18. –P.109-115.
99. Gilbard, JP. Tear film and ocular surface changes after closure of the meibomian gland orifices in the rabbit/ JP. Gilbard, SR. Rossi, CK. Heyda// *Ophthalmology*. – 1989. –V.96. –P.1180-1186.
100. Gligorijevic, J. Immunohistochemical detection of estrogen and progesterone receptors in the human lacrimal gland/ J. Gligorijevic, M. Krstic, G. Babic// *Arch. Biol. Sci., Belgrade*. — 2011. — Vol. 63,№ 2.-P. 319-324.
101. Goto, E. Tear evaporation dynamics in normal subjects and subjects with obstructive meibomian gland dysfunction/ E. Goto, K. Endo, A. Suzuki // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. -2003. –V. 44. –P.533-539.
102. Gotovac, M. Eye and pregnancy/ M. Gotovac, S. Kastelan, A. Lukenda// *Coll*

Antropol. -2013.-V. 37,№1.-P.189-93.

103. Hada, M. Eyelid pilomatrixoma masquerading as chalazion/ M. Hada, R. Meel, S. Kashyap, C.Jose// *Can. J. Ophthalmol.*- 2017.- V.52, №2. – P.62-64.

104. Hormone replacement therapy and cataract: a population-based case-control study/ F.O. Aina [et al.] // *Eye (Lond)*. -2006. - Vol. 20,№ 4. — P. 417-422.

105. Hormone replacement therapy benefits meibomian gland dysfunction in perimenopausal women/ X. Jin [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. -2016.-V.95,№31.- P.4268.

106. Inhibitory effects of 13-cis-retinoic acid in human sebaceous glands/ M. Landthaler [et al.]// *Arch Dermatol Res*. -1980.-V.269. – P.297–309.

107. International seminar on meibomian gland dysfunction: General conclusions/ K.K. Nichols [et al.] // *Inv. Ophthalmology & Visual Science, Special Issue*. -2011. -V. 52. -P. 1922-1932.

108. Intralesional triamcinolone acetonide injection for the treatment of primary chalazions /M.Y.Wong [et al.]// *Int Ophthalmol*.-2014.-V.34,№5.-P.1049-53.

109. Intralesional triamcinolone acetonide injection versus incision and curettage for primary chalazia: a prospective, randomized study/ Nachum Rosen [et al.]// *Am J Ophthalmol*.- 2011.- V.22,№151(4). –P. 714-718.

110. Josephson, JE. Appearance of the precocular tear film lipid layer/ JE. Josephson// *Am J Optom Physiol Opt*. -1983. –V.60. -P.883–887.

111. Kolenko, O.V. Delivery in pregnant women with myopia, the choice of tactics/ O.V. Kolenko, E.L. Sorokin// *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*.- 2016.-V.3, №64.-P. 68.

112. Korb, DR Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location/ DR. Korb, CA. Blackie// *Cornea*. -2008. -V. 27. – P.1142–1147.

113. Late postpartum eclampsia: an update/ D.L. Watson [et al.]// *South Med J*.-1983.- V.76.-P.1487–9.

114. Li, M. Effect of punctal occlusion on tear menisci in symptomatic contact lens wearers/M. Li, J. Wang, M. Shen// *Cornea* . -2012. –V. 31. –P. 1014–1022.

115. Lindsley, K. Interventions for acute internal hordeolum /K. Lindsley, JJ Nichols, K. Dickersin// Cochrane Database Syst Rev. -2010.-V. 08,№9.-P. 7742.
116. Lindsley, K. Non-surgical interventions for acute internal hordeolum/ K. Lindsley, JJ Nichols, K. Dickersin // Cochrane Database Syst Rev.- 2017.- V.09№ 1. - 7742.
117. Linton, RG The meibomian glands: An investigation into the secretion and some aspects of the physiology/ RG. Linton, WJ Riley, DH Curnow // Br J Ophthalmol. - 1961. -V.45. -P.718–723.
118. London, A. The retina as a window to the brain-from eye research to CNS disorders/ A. London, I. Benhar, M. Schwartz // Nat. Rev. Neurol. -2013. -V. 9. -P. 44–53
119. Loy, CJ. Sex, infertility and the molecular biology of the androgen receptor/CJ Loy, EL Yong // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. -2001.-V. 13. -P.315–321.
120. Lu, B. Neural stem cells derived by small molecules preserve vision/ B. Lu, CW Morgans, S. Girman // Transl. Vis. Sci. Technol. -2013. -V.2 -P. 1.
121. Luchs, J. Azithromycin in DuraSite for the treatment of blepharitis/J. Luchs // Clin. Ophthalmol . -2010. -V. 4. -P. 681–688.
122. Luchs, J. Efficacy of topical azithromycin ophthalmic solution 1% in the treatment of posterior blepharitis /J. Luchs // Adv. Ther. -2008. -V. 25. -P.858–870.
123. Luhtala, J. Calcitonin gene-related peptide immunoreactive nerve fibers in the rat conjunctiva/ J. Luhtala, A. Palkama, H. Uusitalo // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. -1991. -V.32. -P.640–645.
124. Luo, L. Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface /L. Luo // Eye Contact Lens. – 2005. – Vol.31. – P.186-193.
125. Mackie, I.A. Diagnostic implications of tear protein profiles. /I.A. Mackie, D.V. Seal// Br. J. Ophthalmol. -1984. -Vol. 68. - P. 321-324.
126. Malekahmadi, M. Serum Vitamin A Levels in Patients with Chalazion/ M. Malekahmadi, F. Farrahi, A. Tajdini// Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.- 2017.-V.6,№3.-P.63-66.

127. Manaa Alkatan, H. A case of localized amyloidosis of the eyelid misdiagnosed as recurrent chalazion/ H. Manaa Alkatan, A. Al-Mohizea, A. Alsuhaibani// Saudi J Ophthalmol. – 2017.- V.31,№3.-P.180-182.
128. Management of assisted reproductive technology (ART) in case of endometriosis related infertility: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines/ P. Santulli [et al.]// Gynecol Obstet Fertil Senol.- 2018.- V.46,№3. – P.373-375.
129. Matsumoto, Y. Autologous serum application in the treatment of neurotrophic keratopathy/ Y. Matsumoto, M. Dogru, E. Goto //Ophthalmology. -2004. –V. 111. – P. 1115– 1120.
130. McAlinden, C. Hordeolum: Acute abscess within an eyelid sebaceous gland/ C. McAlinden, M. González-Andrades, E. Skiadaresi// Cleve Clin J Med.- 2016.- V.83,№5. –P.332-4.
131. Meibomian therapy in problematic contact lens wear /JR Paugh [et al.]// Optom Vis Sci. -1990. –V.67. –P.803–806.
132. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye Work Shop // The Ocular Surface. – 2007. – Vol. 5, № 2. – P. 108-152.
133. Morphogenesis and renewal of hair follicles from adult multipotent stem cells/ H. Oshima [ et al.] // Cell. -2001. -V.104. –P.233.
134. Multimodal imaging findings in a case of severe Central Serous Chorioretinopathy in an uncomplicated pregnancy/E.B. Maggio [et al.]// MC Ophthalmol.-2015.-V.15.-P.183.
135. Murakami, Y. Prospective, randomized comparison of self- reported postoperative dry eye and visual fluctuation in LASIK and photorefractive keratectomy/ Y. Murakami, EE.Manche// Ophthalmology. -2012. –V.119. –P. 2220– 2224.
136. Normal human keratocyte density and corneal thickness measurement by using confocal microscopy in vivo /S. Patel [et al.]// Invest Ophthalmol Vis Sci . -2001. – V.42. –P. 333–339.
137. Norn, M . Expressibility of meibomian secretion: relation to age, lipid precorneal

- film, scales, foam, hair and pigmentation/ M. Norn M.// Acta. Ophthalmol. (Copenh). - 1987. –V.65. -P.137–142.
138. Norn, M. Meibomian orifices and Marx's line; studied by triple vital staining/ M. Norn // Acta Ophthalmol (Copenh). -1985. –V.63. P.698–700.
139. Norn, M.S. Dead, regenerated and living cells in conjunctival fluid and mucus thread/ M.S. Norn // Acta ophthalmol. – 1969. –V.47. – N5. – P.1102-1111.
140. Ocular Changes During Pregnancy/ F. Mackensen F. [et al.] // Dtsch. Arztebl. Int.- 2014.-V.111,№33-34.-P. 567-76.
141. Ocular surface inflammation induced by Propionibacterium acnes/T. Suzuki [et al.]// Cornea. -2002. –V.2. –P.812–817.
142. Okello, A. Microglial activation and amyloid deposition in mild cognitive impairment: a PET study/ A. Okello, P. Edison, H.A. Archer// Neurology. -2009. – V. 72. –P. 56–62.
143. Omoti, A.E. A review of the changes in the ophthalmic and visual system in pregnancy/ A.E. Omoti, J.M. Waziri-Erameh, V.W. Okeigbemen// Afr J Reprod Health.- 2008.-V.12,№3.- P.185-96.
144. Opitz, D.L. Efficacy of azithromycin 1% ophthalmic solution for treatment of ocular surface disease from posterior blepharitis /D.L. Opitz, K.F. Tyler// Clin Exp Optom . -2011. –V.94. -P 200–206.
145. Oral azithromycin for the treatment of meibomitis/ JB. Greene [et al.]// JAMA Ophthalmol. -2014.- V.132,№1.-P.121-2.
146. Orban, N., Maughan E, Bleach N. Pregnancy-induced rhinitis/ N. Orban, E. Maughan, N. Bleach// Rhinology.-2013.-V. 51,№2. – P.111-9.
147. Ozcura, F. Central corneal thickness and corneal curvature in pseudoexfoliation syndrome with and without glaucoma/ F. Ozcura, S. Aydin, V. Dayanir// J Glaucoma. - 2011. –V.20.-P. 410–413.
148. Pai, H.V. Isolated neurofibroma of the eyelid mimicking recurrent chalazion/ HV. Pai, S. Abbagani, PP. Jaishankar //Indian J Ophthalmol.- 2018. –V.66,№3.-P.451-453.
149. Paranjpe, D.R. Therapy for meibomian gland disease/ D.R. Paranjpe, G.N. Foulks // Ophthalmol Clin North Am. -2003. -V.16. –P.37–42.

150. Park, S.W. Comparison of ultrasound biomicroscopic changes after glaucoma triple procedure and trabeculectomy in eyes with primary angle closure glaucoma/ S.W. Park, H. Heo, KJ. Yang // *J Glaucoma*. -2009. –V.18,№4. –P.311- 5.
151. Perry, H.D. Donnenfeld. Medication for Dry Eye Sindrom/ H.D. Perry. – USA, 2003. – P. 264.
152. Portello, J.K. Blink rate, incomplete blinks and computer vision syndrome/ J.K. Portello, M. Rosenfield, C.A. Chu// *Optom Vis Sc* . -2013. –V. 90. –P.482–487.
153. Pregnancy and glaucoma /M.R. Razeghinejad [et al.]// *Surv. Ophthalmol*. -2011.- V.56, №4. P.324–335.
154. Pregnancy and the eye /S. Sharma [et al.] //The *Obstetrician & Gynaecologist*.-2006.-V.8.-P.141–146.
155. Prevalence and predictors of Sjögren's syndrome in a prospective cohort of patients with aqueous-deficient dry eye/MS. Liew [et al.] // *Br J Ophthalmol* . -2012.-V. 96. –P. 1498–1503.
156. Prevalence of dry eye among the elderly/ O.D.Schein [et al.] // *Am J Ophthalmol*. -1997. -V.124. -P. 723-728.
157. Quality of life of myopic subjects with different methods of visual correction using the NEI RQL-42 questionnaire /A. Queirós [et al.]// *Eye Contact Lens*. -2012. – V.38. –P. 116– 121.
158. Recurrent profuse hemorrhage after chalazion excision in a patient with systemic amyloidosis/J. Khandji [et al.] //*Can J Ophthalmol*. -2017.- V.52, №4. –P.136-138.
159. Relationship between signs and symptoms of dry eye in the elderly: a population-based perspective/ O.D.Schein [et al.] // *Ophthalmology*. -1997. –V.104. –P.1395-1401.
160. Rhinitis and pregnancy: literature review/ F.A. Caparroz [et al.]// *Otorhinolaryngol*. – 2016.-V.82№1.-P.105-111.
161. Ribeiro, A.P. Expression of matrix metalloproteinases, type IV collagen, and interleukin-10 in rabbits treated with morphine after lamellar keratectomy/ A.P. Ribeiro, M.L. Silva, R.L. Araújo// *Vet Ophthalmol* . -2012. –V.15. P. 153– 163.
162. Richards, S.M. Androgen regulation of gene expression in the mouse lacrimal

- gland/ S.M. Richards, M. Liu, R.V. Jensen// *J Steroid Biochem Mol Biol.* -2005. –V.96. P.401– 413.
163. Salim, S. Glaucoma in pregnancy/ S.Salim// *Curr. Opin. Ophthalmol.* -2014.- V.25,№2.-P.93–97.
164. Sethi, H.S. Management of glaucoma in pregnancy: risks or choices, a dilemma?/ H.S. Sethi, M. Naik, V.S. Gupta//*Int. J. Ophthalmol.* – 2016.-V.9,№11.-P.1684–1690.
165. Sharma, S. RW. Refractive issues in pregnancy /S. RW. Sharma, T. Sharma, G. Downey// *Aust N Z J Obstet Gynaecol.*-2006.-V.46.-P.186–188.
166. Shimazaki, J. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction/J. Shimazaki, M.Sakata, K. Tsubota// *Arch Ophthalmol.* -1995. – V.113. –P.1266–1270.
167. Shine, W.E. Association of meibum oleic acid with meibomian seborrhea /W.E. Shine, J.P. McCulley// *Cornea.* -2000. –V.19. –P. 72–74.
168. Shine, W.E. Polar lipids in human meibomian gland secretions/ W.E. Shine, J.P. McCulley // *Curr Eye Res.* -2003. –V.26. P.89–94.
169. Sunness, J.S. The pregnant woman’s eye/ J.S. Sunness// *Surv Ophthalmol.*- 1988.-V.32.-P.219–38.
170. Symptoms of dry eye and recurrent erosion syndrome after refractive surgery/ J.A. Hovanesian [et al.] // *J Cataract Refract Surg.*- 2001.- V. 27.- P. 577-584.
171. Tear film lipid layer thickness as a function of blinking/ DR.Korb[et al.]// *Cornea.* -1994. –V.13. –P. 354–359.
172. TFOS DEWS II Management and Therapy Report/ L. Jones [et al.]// *The Ocular Surface.* -2017.-V.15.- P. 575- 628.
173. The correlation between raised body mass index and assisted reproductive treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis of the evidence /P.R. Supramaniam [et al.]// *Reprod Health.* -2018.- V.27,№15(1).-P.34.
174. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007)// *Ocul Surf.* -2007. –V.5. –P.75-92.

175. The effect of progesterone use in the first trimester on fetal nuchal translucency/ M.Namlı Kalem [et al.] // J Turk Ger Gynecol Assoc.- 2018.- V.1, №19(1). –P. 29-33.
176. The effect of assisted reproductive technology on ocular assessments/J.K. Parihar [et al.]//Clin Exp Optom. -2016.- V.99,№6.-P.575-579.
177. The Epidemiology of dry eye disease: Report of Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007) // Ocular surface. -2007. -V.5. -P. 93-107.
178. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia /CA. McCarty [et al.] // Ophthalmology. -1998. -V. 105. -P. 1114- 1119.
179. The incidence and risk factors for developing dry eye after myopic LASIK/ C.S. De Paiva [et al.]// AmJ Ophthalmol. -2006. -V. 141. -P. 438-445.
180. The management of labor in high myopic patients/ A. Neri [et al.] //Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. -1985.- V.19,№5.-P.277-279.
181. The surface activity of purified ocular mucin at the air-liquid interface and interactions with meibomian lipids/ TJ Millar [et al.] // Cornea. – 2006. –V.25. –P.91-100.
182. Tiffany, J.M. Tear film stability and contact lens wear/ J.M. Tiffany// J. Br. Contact. Lens Assoc.—1988. —Vol. 11. —P. 35-38.
183. Treatment of keratoconjunctivitis sicca with topical androgen/ C. Worda [et al.] // Maturitas. - 2001. - Vol. 37, №3. -P. 209-212.
184. Tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin- $1\beta$ , and interferon- $\gamma$  stimulate  $\gamma$ -secretase-mediated cleavage of amyloid precursor protein through a JNK-dependent MAPK pathway/Y-F. Liao [et al.]// J Biol Chem . -2004. –V.279. –P.49523–49532.
185. Undersized dendritic arborizations in retinal ganglion cells of the rd1 mutant mouse: a paradigm of early onset photoreceptor degeneration / D. Damiani // J Comp Neurol. -2012. -V.520. –P.1406– 1423.
186. Vaajanen, Anu. A Single Drop in the Eye – Effects on the Whole Body? /Anu Vaajanen, Heikki Vapaatalo// Open Ophthalmol J.- 2017.- №11. P.305–314.
187. Versura, P. Menopause and dry eye. A possible relationship/ P. Versura, EC. Campos//Gynecol Endocrino.- 2005.- V.20,№5.-P.289-98.

188. Vila-Arteaga, J. Cilioretinal obstruction during pregnancy/ J.Vila-Arteaga, MM. Suriano, A. Martínez-Lajara// Arch SocEsp Oftalmol.-2016.-V.91,№16-P.30224-6.
189. Wang, Y. Pleomorphic Adenoma of an Accessory Lacrimal Gland Masquerading as a Chalazion/ Y. Wang, A. Maltry, A. Mokhtarzadeh // Ophthalmology.-2017.-V.124,№7.-P.952.
190. Weinreb, R.N. Maternal ocular adaptations during pregnancy/ R.N. Weinreb, A. Lu, T. Key// Obstetrical and Gynecological Survey.- 1987.-V.42.-P.471–483.
191. Wenderlein, M. Phenomenon "dry eye" and ovarian function. Study among 700 pre- and postmenopausal women/ M. Wenderlein, S. Mattes// Zentralbl. Gynakol. - 1996. -Vol. 118. -P. 643-649.
192. Wenk, H. Effect of morphine sulphate eye drops on hyperalgesia in the rat cornea /H. Wenk, M. Nannenga, C. Honda// Pain . -2003. –V.105. –P.455–465.
193. Wyss-Coray, T. Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response?/T. Wyss-Coray //Nat Med . -2006. –V. 12. –P.1005–1015.
194. Yenerel, N.M. Corneal biomechanical properties of patients with pseudoexfoliation syndrome/ N.M. Yenerel, E. Gorgun, R.B. Kucumen //Cornea. -2011. – V. 30. –P. 983– 986.
195. Yokoi, N. Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye /N. Yokoi, Y. Takehisa, S.Kinoshita // Am. J. Ophthalmol. — 1996.-V.1,№ 122. —P. 818-824.