

## Опыт применения содержащей гепарин глазной мази у пациентов с синдромом «сухого глаза»

Д.М. Сафонова, А.О. Рот, В.Д. Ярцев, М.Н. Нарбут

ФГБНУ «НИИГБ», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

*В настоящее время актуальны разработка и изучение эффективности комбинированных препаратов, применяемых у пациентов с синдромом «сухого глаза» (ССГ). В настоящей работе сделана попытка обобщения нашего клинического опыта применения мази с гепарином у пациентов с ССГ.*

**Цель исследования:** оценить клиническую эффективность применения глазной мази, содержащей гепарин, у пациентов с ССГ.

**Материал и методы:** было проведено неконтролируемое проспективное клиническое исследование. В исследование был включен 21 пациент (41 случай) с роговично-конъюнктивальным ксерозом средней степени тяжести. Средний возраст пациентов составлял  $73 \pm 8$  лет. Всем пациентам назначали содержащую гепарин глазную мазь ПАРИН-ПОС® (Ursapharm, Германия). Перед началом исследования, а также спустя 4 нед. проводили лакримальную менискометрию, вычисляя значение условной глубины нижнего слезного мениска. У 10 пациентов определяли индекс поражения глазной поверхности до и через 4 нед. после назначения мази. Для статистического анализа использовали тест Wilcoxon. Различия считали достоверными при  $p \leq 0,05$ . Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы SOFA Statistics 1.4.4 (Paton-Simpson & Associates, Новая Зеландия).

**Результаты исследования:** были получены статистически достоверные различия значений глубины слезного мениска и индекса поражения глазной поверхности у пациентов до и после назначения мази. Значение глубины слезного мениска составляло 75–310 мкм (медиана — 150 мкм) до назначения мази и 81–338 мкм (медиана — 201 мкм) после назначения мази. Значение индекса поражения глазной поверхности составляло 13–19 (медиана — 15) до назначения мази и 6–15 (медиана — 9) после назначения мази.

**Заключение:** использование глазной мази с гепарином ПАРИН-ПОС® клинически эффективно у пациентов с ССГ. Ее применение позволяет увеличить количество слезной пленки, а также снизить выраженность глазного дискомфорта.

**Ключевые слова:** синдром «сухого глаза», роговично-конъюнктивальный ксероз, гепарин, ПАРИН-ПОС, OSDI, слезный мениск, слезная пленка.

**Для цитирования:** Сафонова Д.М., Рот А.О., Ярцев В.Д., Нарбут М.Н. Опыт применения содержащей гепарин глазной мази у пациентов с синдромом «сухого глаза». РМЖ «Клиническая офтальмология». 2019;19(1):2–5.

## Clinical experience with heparin-containing eye ointment for dry eye

D.M. Safonova, A.O. Root, V.D. Yartsev, M.N. Narbut

Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

*Currently, the development and evaluation of the efficacy of combined agents for dry eye is an important issue. This paper summarizes authors' clinical experience with heparin-containing eye ointment for dry eye.*

**Aim:** to assess clinical efficacy of eye ointment with heparin for dry eye.

**Patients and Methods:** non-controlled prospective clinical study included 21 patients (41 eyes) with moderate scleral conjunctival xerosis. Mean age was  $73 \pm 8$  years. All patients received PARIN-POS® (Ursapharm, Germany) eye ointment with heparin. At baseline and after 4 weeks of the treatment, lacrimal meniscometry was performed to measure lower tear meniscus depth; in addition, Ocular Surface Disease Index (OSDI) score was calculated in 10 patients. Statistical analysis was performed using Wilcoxon test. Difference was considered statistically significant at  $p$  less than 0.05. SOFA Statistics 1.4.4 software (Paton-Simpson & Associates, New Zealand) was applied to perform statistical data analysis.

**Results:** at baseline and after 4 weeks of the treatment, lower tear meniscus depth and OSDI score were significantly different. Tear meniscus depth was 75 to 310  $\mu\text{m}$  (median 150  $\mu\text{m}$ ) at baseline and 81 to 338  $\mu\text{m}$  (median 201  $\mu\text{m}$ ) after 4 weeks of the treatment. OSDI score was 13 to 19 (median 15) at baseline and 6 to 15 (median 9) after 4 weeks of the treatment.

**Conclusion:** PARIN-POS® eye ointment with heparin demonstrated clinical efficacy in dry eye patients PARIN-POS® increases tear film thickness and decreases ocular discomfort.

**Keywords:** dry eye syndrome, corneal conjunctival xerosis, heparin, PARIN-POS, OSDI, tear meniscus, tear film.

**For citation:** Safonova D.M., Root A.O., Yartsev V.D., Narbut M.N. Clinical experience with heparin-containing eye ointment for dry eye. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2019;19(1):2–5.

### ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день известно, что синдром «сухого глаза» (ССГ) — это многофакторное заболевание, которое развивается по принципу «порочного круга», следствием чего

является необходимость проведения комплексной терапии этого состояния, а терапевтическое воздействие, связанное с влиянием только на один из компонентов патогенеза, часто не обладает должным клиническим эффектом [1–5].

По-видимому, логическим и рациональным следствием последнего является появление доступных в клинической практике для терапии пациентов с ССГ офтальмологических средств комбинированного действия, состав которых сложен и позволяет оказывать одновременное фармакологическое влияние по различным терапевтическим направлениям. Так, большое распространение получили средства, содержащие полимерную основу, удерживающую воду на глазной поверхности, и различные средства, обеспечивающие регенерацию поврежденного эпителия. С другой стороны, продолжается разработка фиксированных комбинаций офтальмологических лекарственных средств на жировой основе, содержащих усиливающие репарацию поврежденных тканей вещества, а также обладающие противовоспалительными свойствами фармакологические агенты.

Относительно недавно в России зарегистрировано офтальмологическое средство на жировой основе ПАРИН-ПОС® (Ursapharm, Германия), содержащее в своем составе гепарин. Проведенные отечественными офтальмологами исследования показали многообещающие результаты [6, 7], а с учетом продемонстрированного ранее клинического влияния содержащих гепарин слезозамещающих препаратов на основе гиалуроновой кислоты на течение сухого кератоконъюнктивита [8–11] изучение клинической эффективности глазной мази с гепарином видится нам актуальным. В настоящей работе сделана попытка обобщения нашего клинического опыта применения мази с гепарином у пациентов с ССГ.

**Цель** — оценить клиническую эффективность применения глазной мази, содержащей гепарин, у пациентов с ССГ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами было проведено неконтролируемое проспективное клиническое исследование. В исследование был включен 21 пациент (41 глаз) с роговично-конъюнктивальным ксерозом средней степени тяжести, из них 12 пациентов (24 глаза) получали гипотензивные глазные капли по поводу первичной открытоугольной глаукомы. Средний возраст пациентов составлял  $73 \pm 8$  лет, медиана — 71 год. Всем пациентам, включенным в исследование, отменяли инстилляцию увлажняющих капель и назначали содержащую гепарин глазную мазь ПАРИН-ПОС® (Ursapharm, Германия). Мазь рекомендовали закладывать за нижнее веко однократно на ночь.

Во всех случаях (41 глаз) перед началом исследования, а также спустя 4 нед. проводили лакримальную менискометрию средствами оптической когерентной томографии по ранее описанному нами способу, вычисляя значение условной глубины нижнего слезного мениска [12]. У 10 пациентов дополнительно проводили оценку выраженности симптомов сухости при помощи адаптированного нами опросника Ocular Surface Disease Index (OSDI) до и через 4 нед. после назначения мази, определяя индекс поражения глазной поверхности [13]. При осмотрах проводили окрашивание роговицы и конъюнктивы красителями для фиксации выраженности ксеротических изменений. Конечный результат оценивали через 4 нед. после назначения мази.

Для статистического анализа использовали тест Wilcoxon, т. к. распределение значений носило ненормальный характер. Различия считали достоверными при  $p \leq 0,05$ . Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы SOFA Statistics 1.4.4 (Paton-Simpson & Associates, Новая Зеландия). Базу данных вели при помощи комплекта программ LibreOffice 4.4.2.2

(The Document Foundation, Германия), графическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи комплекта программ Microsoft Office 365 (Microsoft, США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты статистического анализа изменения глубины слезного мениска до и после лечения, а также изменения значения индекса поражения глазной поверхности представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Глубина слезного мениска и значения индекса поражения глазной поверхности

**Table 1.** Tear meniscus depth and Ocular Surface Disease Index (OSDI) score

Период Period	Медиана, мкм Median, $\mu\text{m}$	Минимальное значение, мкм Minimum, $\mu\text{m}$	Максимальное значение, мкм Maximum, $\mu\text{m}$
<b>Глубина слезного мениска / Tear meniscus depth</b>			
<b>До лечения (41 глаз)</b> Before treatment (41 eyes)	150	75	310
<b>После лечения (41 глаз)</b> After treatment (41 eyes)	201	81	338
<b>Индекс поражения глазной поверхности / Ocular Surface Disease Index score</b>			
<b>До лечения (10 глаз)</b> Before treatment (10 eyes)	15	13	19
<b>После лечения (10 глаз)</b> After treatment (10 eyes)	9	6	15

При проведении статистического анализа показано, что значения глубины слезного мениска и индекса поражения глазной поверхности до и после лечения были статистически достоверно различны.

На рисунке 1 продемонстрировано частотное распределение значений глубины слезного мениска и индекса поражения глазной поверхности у пациентов до и после лечения.

Осложнений проведенного лечения ни в одном случае не отмечали. Затуманивание зрения непосредственно после использования мази отмечено у 18 пациентов, что, однако, ни в одном случае не стало причиной для прекращения ее использования.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты показали, что назначение глазной мази с гепарином ПАРИН-ПОС® (Ursapharm, Германия) у пациентов с ССГ клинически эффективно, что подтверждается статистически значимым увеличением глубины слезного мениска, верифицированными результатами оптической когерентной томографии слезного мениска. Наряду с этим статистически достоверно снижается выраженность глазного дискомфорта, отмечаемого пациентами, что было зафиксировано нами при оценке индекса поражения глазной поверхности.

Используя оригинальную систему оценки субъективных жалоб пациентов с ССГ, Е.А. Егоров с соавт. [6] при-

шли к заключению, что уже к концу 1-й нед. после назначения мази ПАРИН-ПОС® пациенты отмечали уменьшение выраженности жжения, зуда, ощущения сухости, рези, боли при открывании глаз утром, а к концу 1-го мес. лечения ощущение дискомфорта еще больше снижалось. Т.Б. Романова с соавт. [7] также обнаружили наибольший клинический эффект в плане снижения глазного дискомфорта после использования исследуемой мази в течение 1 мес. Результаты указанных клинических исследований легли в основу настоящей работы, они явились обоснованием срока наблюдения за пациентами (1 мес.). Наши наблюдения также показали, что к этому сроку статистически достоверно снижается индекс поражения глазной поверхности.

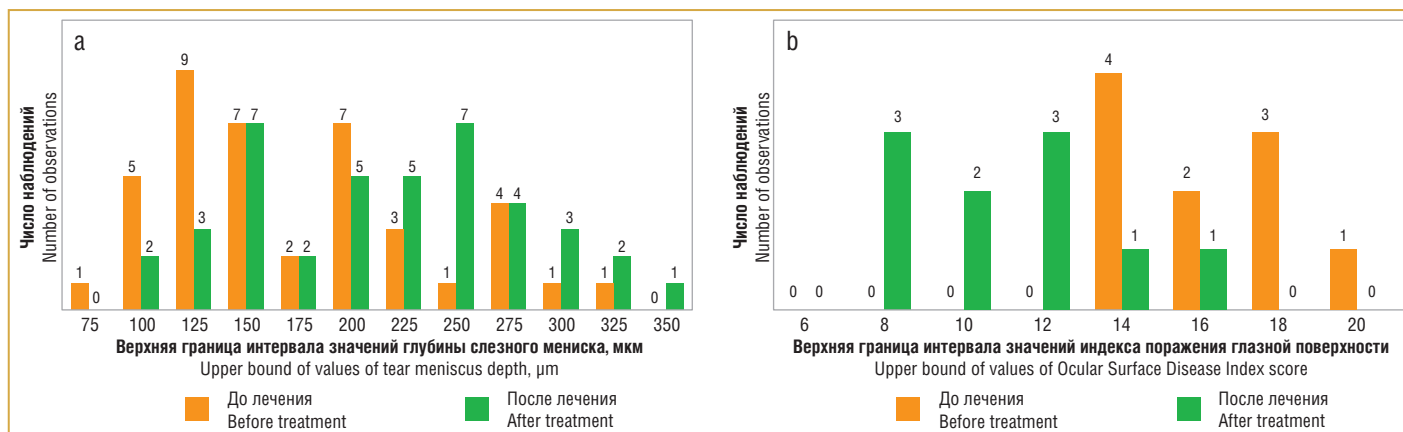
Необходимо вместе с тем отметить, что методика анализа глазного дискомфорта, равно как и любая другая оценка субъективных ощущений, характеризуется известной приблизительностью. Бесспорным представляется то, что необходимо учитывать, в частности, этнокультурный компонент, гендерные, социальные и демографические влияния на значения исследуемого параметра: так, например, в числе вошедших в настоящее исследование пациентов не было ни одного водителя, поэтому не представлялось возможным оценить влияние глазного дискомфорта на вождение автомобиля; это, в свою очередь, привело к снижению числа вопросов, по которому определяется в конечном итоге индекс поражения глазной поверхности. Вопросу достоверности и сложности адаптации опросника посвящен ряд работ других авторов [14–16], в связи с чем мы считаем нецелесообразным подробно останавливаться на этих обстоятельствах в рамках настоящей статьи. Необходимо, однако, отметить, что на сегодняшний день именно эту методику принято считать наиболее достоверной для определения степени глазного дискомфорта [13, 17].

Как известно, ССГ — это состояние, в патогенезе которого выделяют два важных компонента: повышение испаряемости слезной жидкости вследствие недостаточности жирового компонента слезной пленки, а также снижение продукции жидкостного компонента слезной пленки вследствие дисфункции секреторных клеток конъюнктивы. Эти два патогенетических компонента приводят к развитию воспалительного процесса на глазной поверхности и повышению осмолярности слезной жидкости [2–5]. Приведенная нами схема не лишена некоторого упрощения, однако, по-видимому, достаточно адекватно описывает механизм развития ССГ.

ПАРИН-ПОС®, клиническое влияние которого мы изучали в рамках настоящей работы, осуществляет свое действие одновременно по двум терапевтическим направлениям. Во-первых, его жировая основа протезирует жировой слой слезной пленки, вследствие чего снижается испаряемость слезной жидкости. Во-вторых, фармакологическое действие мази проявляется вследствие действия гепарина, который обладает стимулирующим репарацию эффектом, противовоспалительным влиянием [18–25]. Помимо указанного, исследованная мазь снижает силу трения века о глазную поверхность при движении глаза, а также мигании, что, как следствие, приводит к снижению «привычной» травматизации эпителия роговицы и конъюнктивы. Это оказывает механическое влияние на процесс регенерации глазной поверхности. Таким образом, ПАРИН-ПОС® является средством, применение которого возможно у пациентов с ССГ, связанным как с избыточным испарением слезной жидкости, так и с дефицитом ее продукции. Подобные выводы можно сделать, анализируя работы по исследованию глазной мази ПАРИН-ПОС® других авторов, в которых показана высокая клиническая эффективность, подтвержденная различными диагностическими тестами, включая тест Ширмера, витальное окрашивание глазной поверхности красителями и др. [6, 7].

Следует отметить такие особенности данной глазной мази, как ее непрозрачность и относительно высокая вязкость. В связи с этим в реальной клинической практике возможно только однократное применение мази, поскольку возможный зрительный дискомфорт, связанный с затуманиванием зрения, не позволяет использовать ее во время периода активности. Несмотря на то, что в нашем исследовании удалось достигнуть положительных клинических эффектов даже при однократном использовании мази, в практике возможно создание условий, при которых однократного применения будет недостаточно. В таких случаях целесообразным видится использовать мазь в составе комбинированной терапии, назначая другие офтальмологические средства, в частности содержащие гепарин слезозаместители, также на сегодняшний день зарегистрированные в России.

В целом полученные нами результаты позволяют охарактеризовать исследованную нами глазную мазь ПАРИН-ПОС® как эффективное средство у пациентов с ССГ. Его назначение позволяет достоверно увеличить количество слезной пленки (что подтверждено лакримальной менискометрией), а также снизить глазной дискомфорт, связанный с сухостью (что подтверждено при оценке индек-



**Рис. 1.** Частотное распределение глубин слезного мениска (а) и значения индекса поражения глазной поверхности (б) у пациентов до и после лечения

**Fig. 1.** Frequency distribution of tear meniscus depth (a) and Ocular Surface Disease Index score (b) before and after the treatment

са поражения глазной поверхности). Исходя из патогенеза ССГ, а также с учетом фармакокинетических особенностей данного средства, возможно рекомендовать его применение у пациентов как с эвапоративной формой ССГ, так и при первичном дефиците продукции слезной жидкости.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение глазной мази ПАРИН-ПОС® у пациентов с ССГ средней степени тяжести способствует статистически достоверному увеличению глубины слезного мениска, а также снижает вызванный сухостью глазной дискомфорт. Таким образом, назначение данной глазной мази оправданно у пациентов с указанной патологией.

## Литература

- Бржешкий В.В., Калинина И.В. Комплексное лечение заболеваний роговицы ксеротического генеза. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2015;3(3):159-165.
- Messmer E.M. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. Dtsch Arztebl Int. 2015;112(5):71-81; quiz 82. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0071.
- Tong L., Chaurasia S.S., Mehta J.S., Beuerman R.W. Screening for meibomian gland disease: its relation to dry eye subtypes and symptoms in a tertiary referral clinic in singapore. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51(7):3449-3454. DOI: 10.1167/iovs.09-4445.
- Lemp M.A., Crews L.A., Bron A.J., Foulks G.N., Sullivan B.D. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. Cornea. 2012;31(5):472-478. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318225415a.
- Stern M.E., Schaumburg C.S., Pflugfelder S.C. Dry eye as a mucosal autoimmune disease. Int Rev Immunol. 2013;32(1):19-41. DOI: 10.3109/08830185.2012.748052.
- Егоров Е.А., Романова Т.Б., Оганезова Ж.Г. и др. Результаты применения гепарин-содержащего смазывающего средства в лечении синдрома «сухого глаза». РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017(3):135-140.
- Романова Т.Б., Рабаданова М.Г., Рыбакова Е.Г. и др. Применение гепариносодержащего смазывающего средства в клинической практике. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2018(1):60-64.
- Бабушкин А.Э., Исангулова Л.Х., Файзуллина Х.Г. и др. Результаты использования Хилопарин-КОМОД в поликлинической практике офтальмолога. Точка зрения Восток – Запад. 2016;4:41-43.
- Бровкина А.Ф., Шешенко О.Н., Жукова О.Д. Формирование синдрома «сухого глаза» у больных эндокринной офтальмопатией. Офтальмология. 2014;11(4):26-30.
- Егоров Е.А., Романова Т.Б., Кац Д.В. и др. Применение раствора Хилопарин – КОМОД® в офтальмологической практике (пилотное исследование). РМЖ. Клиническая офтальмология. 2014(4):207-212.
- Ткаченко Н.В., Астахов С.Ю. Опыт применения Хилопарина в клинической практике. Офтальмологические ведомости. 2014;VII(4):53-62.
- Атькова Е.Л., Ярцев В.Д., Краховецкий Н.Н. и др. Применение лагримальной менискотометрии на основе оптической когерентной томографии в дакриологии. Вестник офтальмологии. 2016;132(6):101-107.
- Gabriellini G., Baldini C., Varanini V. et al. Ocular Surface Disease Index (OSDI): a potential useful instrument for the assessment of vision-targeted health-related quality of life (VT-HRQ) in primary Sjogren's syndrome (pSS) clinical trials? Clin Exp Rheumatol. 2012;30(5):812-813.
- Pakdel F., Gohari M.R., Jazayeri A.S. et al. Validation of Farsi Translation of the Ocular Surface Disease Index. J Ophthalmic Vis Res. 2017;12(3):301-304. DOI: 10.4103/jovr.jovr\_92\_16.
- Prigol A.M., Tenorio M.B., Matschinske R. et al. Translation and validation of ocular surface disease index to Portuguese. Arq Bras Oftalmol. 2012;75(1):24-28.
- Zhao H., Liu Z., Yang W. et al. Development and assessment of a dry eye questionnaire applicable to the Chinese population. Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2015;51(9):647-654.
- Grubbs J.R., Jr., Tolleson-Rinehart S., Huynh K., Davis R.M. A review of quality of life measures in dry eye questionnaires. Cornea. 2014;33(2):215-218. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000038.
- Meddahi A., Alexakis C., Papy D. et al. Heparin-like polymer improved healing of gastric and colic ulceration. J Biomed Mater Res. 2002;60(3):497-501.
- Wang L., Brown J.R., Varki A., Esko J.D. Heparin's anti-inflammatory effects require glucosamine 6-O-sulfation and are mediated by blockade of L- and P-selectins. J Clin Invest. 2002;110(1):127-136. DOI: 10.1172/JCI14996.
- Cham G., Pan J.C., Lim F. et al. Effects of topical heparin, antivenom, tetracycline and dexamethasone treatment in corneal injury resulting from the venom of the black spitting cobra (Naja sumatrana), in a rabbit model. Clin Toxicol (Phila). 2006;44(3):287-292.
- Hoppensteadt D., Fareed J., Klein A.L. et al. Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echo cardiography I.I.I. Comparison of anticoagulant and anti-inflammatory responses using enoxaparin versus unfractionated heparin for transesophageal echocardiography-guided cardioversion of atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2008;102(7):842-846. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.05.025.
- Ku J.Y., Lichtinger A., Yeung S.N. et al. Topical fresh frozen plasma and heparin treatment of ligenous conjunctivitis in a Canadian hospital setting. Can J Ophthalmol. 2012;47(5):e27-28. DOI: 10.1016/j.jco.2012.03.025.
- Kocaturk T., Kocaturk O., Kaplan A. et al. Heparin treatment for allergic conjunctivitis in the experimental BALB/c model. Ophthalmic Res. 2013;50(1):65-71. DOI: 10.1159/000350551.
- Mulloy B., Hogwood J., Gray E. et al. Pharmacology of Heparin and Related Drugs. Pharmacol Rev. 2016;68(1):76-141. DOI: 10.1124/pr.115.011247.
- Jian-Wei L., Xiu-Yun L., Ai-Jun D. Effectiveness of heparin eye drops in paraquat-induced ocular injury. Cutan Ocul Toxicol. 2017;36(4):377-380. DOI: 10.1080/15569527.2017.1303706.
- Egorov E.A., Romanova T.B., Oganезова J.G. et al. Results of application of heparin-containing lubricant in the treatment of dry eye syndrome. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2017;3:207-212 (in Russ.).
- Romanova T.B., Rabadanova M.G., Rybakova E.G. et al. The use of heparin-containing lubricant in clinical practice. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2018;1:60-64 (in Russ.).
- Babushkin A.E., Isanгулова L.Kh., Fayzullina Kh.G. et al. The results of the use of Hiloparin-COMOD in ophthalmologist outpatient practice. Tochka zreniya Vostok – Zapad. 2016;4:41-43 (in Russ.).
- Brovkina A.F., Steshenko O.N., Zhukova O.D. Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy. Oftalmologiya. 2014;11(4):26-30 (in Russ.).
- Egorov E.A., Romanova T.B., Katz D.V. et al. Application of the solution Hyloparin-COMOD® in ophthalmological practice (pilot study). Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2014;4:207-212 (in Russ.).
- Tkachenko N.V., Astakhov S.Yu. Experience of using Hiloparin in clinical practice. Oftalmologicheskiye vedomosti. 2014;VII(4):53-62 (in Russ.).
- At'kova E.L., Yartsev V.D., Krakhovetskiy N.N. et al. Use of optical coherence tomography based lacrimal meniscometry in dacryology. Vestnik oftalmologii. 2016;132(6):101-107. DOI: 10.17116/oftalma20161326101-107 (in Russ.).
- Gabriellini G., Baldini C., Varanini V. et al. Ocular Surface Disease Index (OSDI): a potential useful instrument for the assessment of vision-targeted health-related quality of life (VT-HRQ) in primary Sjogren's syndrome (pSS) clinical trials? Clin Exp Rheumatol. 2012;30(5):812-813.
- Pakdel F., Gohari M.R., Jazayeri A.S. et al. Validation of Ocular Surface Disease Index of the Ocular Surface Disease Index. J Ophthalmic Vis Res. 2017;12(3):301-304. DOI: 10.4103/jovr.jovr\_92\_16.
- Prigol A.M., Tenorio M.B., Matschinske R. et al. Translation and validation of ocular surface disease index to Portuguese. Arq Bras Oftalmol. 2012;75(1):24-28.
- Zhao H., Liu Z., Yang W. et al. Development and assessment of a dry eye questionnaire applicable to the Chinese population. Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2015;51(9):647-654.
- Grubbs J.R., Jr., Tolleson-Rinehart S., Huynh K., Davis R.M. A review of quality of life measures in dry eye questionnaires. Cornea. 2014;33(2):215-218. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000038.
- Meddahi A., Alexakis C., Papy D. et al. Heparin-like polymer improved healing of gastric and colic ulceration. J Biomed Mater Res. 2002;60(3):497-501.
- Wang L., Brown J.R., Varki A., Esko J.D. Heparin's anti-inflammatory effects require glucosamine 6-O-sulfation and are mediated by blockade of L- and P-selectins. J Clin Invest. 2002;110(1):127-136. DOI: 10.1172/JCI14996.
- Cham G., Pan J.C., Lim F. et al. Effects of topical heparin, antivenom, tetracycline and dexamethasone treatment in corneal injury resulting from the venom of the black spitting cobra (Naja sumatrana), in a rabbit model. Clin Toxicol (Phila). 2006;44(3):287-292.
- Hoppensteadt D., Fareed J., Klein A.L. et al. Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echo cardiography I.I.I. Comparison of anticoagulant and anti-inflammatory responses using enoxaparin versus unfractionated heparin for transesophageal echocardiography-guided cardioversion of atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2008;102(7):842-846. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.05.025.
- Ku J.Y., Lichtinger A., Yeung S.N. et al. Topical fresh frozen plasma and heparin treatment of ligenous conjunctivitis in a Canadian hospital setting. Can J Ophthalmol. 2012;47(5):e27-28. DOI: 10.1016/j.jco.2012.03.025.
- Kocaturk T., Kocaturk O., Kaplan A. et al. Heparin treatment for allergic conjunctivitis in the experimental BALB/c model. Ophthalmic Res. 2013;50(1):65-71. DOI: 10.1159/000350551.
- Mulloy B., Hogwood J., Gray E. et al. Pharmacology of Heparin and Related Drugs. Pharmacol Rev. 2016;68(1):76-141. DOI: 10.1124/pr.115.011247.
- Jian-Wei L., Xiu-Yun L., Ai-Jun D. Effectiveness of heparin eye drops in paraquat-induced ocular injury. Cutan Ocul Toxicol. 2017;36(4):377-380. DOI: 10.1080/15569527.2017.1303706.

## References

- Brzheskiy V.V., Kalinina I.V. Complex treatment of xerotic corneal diseases. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2015;3:159-165 (in Russ.).
- Messmer E.M. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. Dtsch Arztebl Int. 2015;112(5):71-81; quiz 82. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0071.
- Tong L., Chaurasia S.S., Mehta J.S., Beuerman R.W. Screening for meibomian gland disease: its relation to dry eye subtypes and symptoms in a tertiary referral clinic in singapore. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51(7):3449-3454. DOI: 10.1167/iovs.09-4445.
- Lemp M.A., Crews L.A., Bron A.J., Foulks G.N., Sullivan B.D. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. Cornea. 2012;31(5):472-478. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318225415a.
- Stern M.E., Schaumburg C.S., Pflugfelder S.C. Dry eye as a mucosal autoimmune disease. Int Rev Immunol. 2013;32(1):19-41. DOI: 10.3109/08830185.2012.748052.

## Сведения об авторах:

Сафонова Дарья Максимовна — к.м.н., младший научный сотрудник отделения современных методов лечения в офтальмологии;

Роот Анна Олеговна — к.м.н., врач-офтальмолог;

Ярцев Василий Дмитриевич — к.м.н., научный сотрудник отдела патологии слезного аппарата;

Нарбут Мария Николаевна — младший научный сотрудник отдела рефракционных нарушений.

ФГБНУ «НИИГБ». 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11а.

**Контактная информация:** Ярцев Василий Дмитриевич, e-mail: v.yartsev@niigb.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 11.12.2018.

## About the authors:

Daria M. Safonova — MD, PhD, Junior Research Associate of the Modern Methods of Treatment in Ophthalmology;

Anna O. Root — MD, PhD, ophthalmologist;

Vasily D. Yartsev — MD, PhD, Research Associate of the Lacrimal Pathology Department;

Maria N. Narbut — Junior Research Associate of the Refractive Changes Department.

Scientific Research Institute of Eye Diseases. 11a, Rossolimo st., Moscow, 119021, Russian Federation.

**Contact information:** Vasily D. Yartsev, e-mail: v.yartsev@niigb.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 11.12.2018.