

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ДЕМОДЕКОЗНОГО БЛЕФАРИТА (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2025.17.3.06

УДК 617.77-002-073.576.8-08

Поступила 24.04.2024 г.

Г.С. Игонин, аспирант кафедры глазных болезней¹;С.Н. Светозарский, к.м.н., врач-офтальмолог²; ассистент кафедры глазных болезней¹;И.Г. Сметанкин, д.м.н., доцент, зав. кафедрой глазных болезней¹¹Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Н. Новгород, 603005;²Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, Нижневолжская набережная, 2, Н. Новгород, 603001

Блефарит, ассоциированный с инвазией клещей рода *Demodex*, является широко распространенным состоянием, осложнениями которого могут быть деформации краев век, синдром сухого глаза, эрозии и язвы роговицы.

Рассмотрены аспекты эпидемиологии и патогенеза, а также новые направления диагностики и лечения демодекозного блефарита. Представлена сравнительная характеристика современных диагностических модальностей, включая традиционную световую микроскопию, латеральное оттягивание и ротацию ресниц, а также технологии прижизненной визуализации, такие как конфокальная микроскопия и оптическая когерентная томография. Установлено, что усовершенствование методов визуализации при помощи машинного обучения позволит повысить доступность ранней диагностики заболевания и обеспечить своевременную инициацию этиотропного лечения. Анализируемые в обзоре препараты для консервативной терапии демодекозного блефарита представлены с позиций специфичности фармакологических эффектов и системной безопасности, при этом особое внимание привлечено к проблемам токсичности и длительности сроков использования лекарственных средств. В качестве перспективных и недостаточно изученных подходов к лечению выделены комбинированные лекарственные средства и различные методы лазерного воздействия на клеща *Demodex* и структуры краев век. Продемонстрирована разнородность подходов к оценке эффективности методик диагностики и лечения, что актуализирует необходимость разработки стандартизированной шкалы тяжести демодекозного блефарита, отражающей как клинические показатели, так и результаты инструментальных исследований. В заключении авторы приходят к выводу, что развитие неинвазивных методов визуализации и наиболее коротких и безопасных алгоритмов терапии позволит перейти на качественно новый уровень результативности лечения пациентов с демодекозным блефаритом.

Ключевые слова: демодекозный блефарит; *Demodex*; демодекоз; диагностика блефаритов; оптическая когерентная томография; конфокальная микроскопия; машинное обучение.

Как цитировать: Igonin G.S., Svetozarskiy S.N., Smetankin I.G. Modern technologies in *Demodex* blepharitis diagnosis and therapy (review). *Sovremennyye tehnologii v medicine* 2025; 17(3): 62, <https://doi.org/10.17691/stm2025.17.3.06>

English

Modern Technologies in *Demodex* Blepharitis Diagnosis and Therapy (Review)

G.S. Igonin, PhD Student, Department of Eye Diseases¹;S.N. Svetozarskiy, MD, PhD, Ophthalmologist²; Teaching Assistant, Department of Eye Diseases¹;I.G. Smetankin, MD, DSc, Associate Professor, Department of Eye Diseases¹

Для контактов: Светозарский Сергей Николаевич, e-mail: svetozarskiy@rambler.ru

¹Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia;

²Privolzhsky District Medical Center of Federal Medico-Biologic Agency of Russia, 2 Nizhnevolzhskaya naberezhnaya St., Nizhny Novgorod, 603001, Russia

Blepharitis associated with *Demodex* infestation is a widespread condition, its complications include eyelid margin deformities, corneal erosions, and ulcers.

The review considers the epidemiological and pathogenetic aspects, along with new trends in *Demodex* blepharitis diagnosis and treatment, and represents the comparative characteristics of current diagnostic modalities, including traditional light microscopy, lateral eyelash retraction and rotation, as well as intravital imaging technologies, such as confocal microscopy and optical coherence tomography. Improving imaging techniques using machine learning was found to enable to improve early diagnosis availability and provide early initiation of etiotropic therapy. The review analyzes the preparations for conservative treatment of *Demodex* blepharitis, representing them with regard to the specificity of pharmacological effects and systemic safety, special attention being given to the problems of toxicity and shelf-life expectancy of drugs. Combination drugs and different laser exposure effects on *Demodex* mites and eyelid margin structures were stated to be prospective and understudied treatment approaches. We demonstrated the heterogeneity of approaches to efficacy assessment of diagnostic and therapeutic methods that makes actual the necessity of developing a standardized scale of *Demodex* blepharitis severity; the scale reflecting both clinical characteristics and instrumental findings. The authors concluded that the development of noninvasive imaging techniques and the shortest and safest therapeutic algorithms would enable to switch over to a whole new level of therapy efficacy for patients with *Demodex* blepharitis.

Key words: *Demodex* blepharitis; *Demodex*; demodecosis; blepharitis diagnostics; optical coherence tomography; confocal microscopy; machine learning.

Введение

Блефариты — это группа воспалительных заболеваний краев век, сопровождающихся зудом, покраснением, шелушением и образованием характерных отложений. Им подвержены как дети, так и взрослые [1]. По этиопатогенезу блефариты относят к мультифакториальной патологии, в развитии которой играют роль инфекционные агенты, демодекозная инвазия, атопия и себорея [2]. По локализации процесса выделяют передний, задний и смешанный блефариты [2, 3]. Развитие переднего блефарита характеризуется воспалением структур ресничного края века; его наиболее частыми причинами являются клещи рода *Demodex*, стафилококковая инфекция и себорея [3, 4]. При развитии заднего блефарита поражается участок века, соприкасающийся с роговицей и бульбарной конъюнктивой, преимущественно вследствие демодекозной инвазии. Клещ обнаруживается на эпилированных ресницах у 29% обследованных пациентов в возрастной группе от 0 до 25 лет, у 53% — в возрасте 26–50 лет, у 67% пациентов старше 50 лет [5–8].

Актуальность проблемы ранней диагностики и этиотропного лечения блефарита демодекозной этиологии связана с его потенциальными осложнениями, включающими деформацию краев век, синдром сухого глаза, эрозии и язвы роговицы [9]. Особый интерес представляют изучение возможностей современных диагностических технологий, в том числе методов прижизненной визуализации и машинного обучения (искусственного интеллекта) для неинвазивной оценки состояния краев век, а также анализ доказательной базы в отношении существующих схем

комплексного терапевтического и аппаратного лечения пациентов с демодекозным блефаритом [10, 11].

Стратегия поиска литературы

Проведен поиск статей в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU и Google Scholar, опубликованных за период с 1970 по 2023 г., по следующим ключевым словам: блефарит, демодекозный блефарит, лечение, терапия, фармакотерапия (blepharitis, *Demodex* blepharitis, treatment, therapy, pharmacotherapy). Из 305 выявленных источников 101 научная статья была признана релевантной для обзора по критериям тематической принадлежности.

Биологические основы

Demodex (от греч. *demos* — воск или жир, *dex* — насекомое) — микроскопический эктопаразит из класса арахнид порядка акариновых. Это один из наиболее распространенных паразитов, обитающих в организме человека. Jacob Henle впервые описал клеща *Demodex* в 1841 г., в дальнейшем Carl Gustav Theodor Simon определил его как человеческий клещ *Demodex*. В настоящее время известен 21 вид клещей рода *Demodex* [12, 13]. Среди открытых видов только два описаны на теле человека: *Demodex folliculorum longus* (*D. folliculorum*) и *Demodex folliculorum brevis* (*D. brevis*). Наиболее активное скопление особей наблюдается преимущественно в зонах повышенного выделения кожного сала, а именно в лицевой области и районе наружных слуховых проходов.

Вопрос о том, является ли этот клещ комменсалом, т.е. симбионтом, не приносящим вреда, или

сапрофитным паразитом, до сих пор остается спорным. На данный момент принято считать, что физиологически допустимое количество клещей — менее 5 особей на 1 см² при поражении кожи и не более 2 единиц при поражении ресниц [8].

Эпидемиология

Распространенность клеща *Demodex* в области век в мировой популяции составляет от 41 до 70% [14]. При этом распространенность демодекоза увеличивается с возрастом и достигает 67–100% среди населения старше 50 лет [5, 14]. В качестве факторов риска могут выступать нарушение секреторнопродукционной и секреторыводящей функций мейбомиевых желез, нарушение целостности дермы и эпидермиса, воздействие солнечного света, прием алкоголя, курение, стрессы, горячие напитки, острая пища и резкие перепады температуры [9, 15]. Наличие иммунокомпрометирующих заболеваний, таких как ВИЧ-инфекция и лимфопролиферативные заболевания, а также регулярное применение стероидных препаратов предрасполагают к инвазии *Demodex* [16].

По некоторым оценкам, демодекозная инвазия при своем относительно незаметном течении обуславливает 29–74% случаев хронического блефарита, что составляет значительную долю пациентов, наблюдаемых в офтальмологической практике [17]. Дерматологические заболевания могут быть ассоциированы с присутствием на коже клеща *Demodex*: в частности, риск развития демодекозного блефарита повышается в 7–8 раз у пациентов с угревой розацеей [18]. Демодекозная инвазия более интенсивно развивается на структурах края века, менее доступных для тщательной гигиены и ухода по сравнению с выступающими частями лица, такими как нос, брови, скулы и щеки [18].

Анатомия и физиология клеща *Demodex*

Клещ *Demodex* — бесцветный, безволосый, имеет веретенообразную цилиндрическую форму тела с кольцами и четыре короткие конечности по обе стороны от передней трети тела (*podosome*). Строение тела позволяет клещам перемещаться со скоростью 8–16 см/ч. Нижние две трети тела (*opisthosoma*) вытянуты и сужаются к концу, причем *opisthosoma* у *D. folliculorum* длиннее, чем у *D. brevis*. Анатомия клеща включает хитиновый экзоскелет, генитальное отверстие на спинной стороне и пищеварительную систему, в которой отсутствует анальное отверстие [18].

После оплодотворения самка перемещается в волосяной фолликул или сальную железу, откладывает около 20 яиц размером 50–60 мкм, которые находятся на стадии развития яйца около 60 ч. Далее яйца переходят в стадию личинки (36 ч), затем в протонимфу (72 ч) и дейтонимфу (60 ч), после чего прио-

бретают форму взрослой особи, которая возвращается в фолликулярное отверстие [18–22].

Клещ *Demodex* зависит от хозяина и выживает *ex vivo* не более нескольких дней. *D. folliculorum* встречается чаще крупными скоплениями вокруг ресниц, *D. brevis* более широко распространен по всему организму. *D. folliculorum* питается клетками фолликулярного эпителия с помощью пары прокалывающих ротовых придатков, называемых хелицерами, а *D. brevis* — эпителием сальных желез аналогичным образом.

Микроскопия ресниц и ДНК-анализ клещей показали, что у близкородственных лиц, страдающих демодекозным блефаритом, сходство между особями выше. Это свидетельствует о контактно-бытовом пути передачи инфекции [18]. Гены, связанные с регуляцией энергетического баланса и гликолиза, движением, кодированием аллергенов, детоксикацией и стресс-реакцией, имеют более высокую экспрессию у вида *D. folliculorum* по сравнению с особями других видов [23]. В клиническом контексте это указывает на его преимущественную роль в развитии аллергической реакции I типа с проявлениями в виде эритемы и зуда [23]. Аспартат протеаза, синтез которой кодируется генами клеща *D. brevis*, способна лизировать молекулы кожи и сыворотки крови хозяина, что облегчает проникновение паразита в кожу.

Патогенез

Воздействие клеща *Demodex* как патологического агента рассматривается с разных сторон. Наибольшее внимание уделяется его прямому повреждающему действию на ткани человека, роли в переносе патогенных бактерий, а также способности вызывать реакции гиперчувствительности.

Прямое повреждающее действие *Demodex*. Количество *D. folliculorum* увеличивается по направлению к корню ресницы, где паразит потребляет эпителиальные клетки волосяного фолликула, повреждая его структуру, что приводит к неправильному росту ресниц [9, 24, 25]. В качестве реакции может развиваться гиперкератинизация вокруг основания ресниц, что визуально определяется как муфты, или отложения цилиндрической формы. В то же время *D. brevis* способен механически блокировать отверстия мейбомиевых желез, дисфункция которых приводит к дефициту липидного слоя слезы. *D. brevis* наблюдается в центре мейбомиевых гранул, окруженных эпителиоидными клетками, гистиоцитами, фибробластами, лимфоцитами и плазматическими клетками [26]. В связи с этим клещи рода *Demodex* могут быть причиной рецидивирующего халязиона [9].

***Demodex* как бактериальный переносчик.** *Demodex* может переносить на своей поверхности бактерии, в том числе стрептококки и стафилококки. Установлено также, что размножение бактерий внутри клеща, в частности *Bacillus oleronius*, сти-

мулирует пролиферацию мононуклеарных клеток периферической крови у пациентов с розацеа [27]. После гибели клеща уровень бактериальных антигенов многократно увеличивается. При разрушении клеща образуется субстрат для роста бактериальных колоний, что также способствует прогрессированию каскада воспалительных реакций организма хозяина [9]. Некоторые исследователи предполагают, что причиной воспаления могут быть токсины, вырабатываемые определенными штаммами *Staphylococcus aureus* или *Staphylococcus epidermidis*, адсорбированными на поверхности клеща [9]. Повышенная интенсивность реакций клеточного иммунитета к *S. aureus* была обнаружена у 40% пациентов с блефаритом [28, 29].

Реакция гиперчувствительности. Реакция гиперчувствительности замедленного типа может быть вызвана белками клеща *Demodex* при инвазии в фолликул ресницы, что подтверждается наличием Th-клеток в зоне воспаления. Повышенное число макрофагов и клеток Лангерганса наблюдалось только у лиц с положительным результатом исследования на *D. folliculorum* [9].

Клиническая картина

К типичным симптомам демодекозной инвазии относят зуд в области век, обструкцию протоков мейбомиевых желез, признаки хронического конъюнктивита, желтоватые отложения цилиндрической формы вокруг ресниц и трихиаз [8, 9]. Трихиаз, развивающийся в результате повреждения ресничного фолликула, может травмировать эпителий роговицы, вызывая точечные эрозии с последующим изъязвлением роговицы и образованием паннуса в тяжелых случаях [9]. При обструкции выводных протоков мейбомиевых желез клещами *Demodex* нарушается секреция липидного компонента слезы, что нередко приводит к ускоренному испарению и разрыву слезной пленки, усугубляя состояние роговицы [9].

При затягивании диагностики и лечения заболевания возможно развитие блефароконъюнктивита, не купируемого при проведении стандартной противовоспалительной терапии [9]. Наличие зуда в области век, отмечаемое пациентами при инвазии *D. folliculorum*, отек в области век и дискомфорт в глазах являются одними из важных клинических проявлений заболевания. Существует положительная корреляция между увеличением количества клеща *Demodex* и возрастанием интенсивности зуда, что, по всей вероятности, обусловлено повышенной экспрессией генов, кодирующих аллергены, ответственные за аллергическую реакцию I типа [18].

При осмотре на щелевой лампе в большинстве случаев можно обнаружить желтоватые отложения цилиндрической формы вокруг ресниц (рис. 1), представляющие скопление особей *Demodex* и продуктов их жизнедеятельности в виде кератина и липидов.



Рис. 1. Фотография краев век пациента с демодекозным блефаритом

У корней ресниц видны желтоватые цилиндрические отложения, состоящие из особей *Demodex* и продуктов их жизнедеятельности (фото из архива авторов)

Наличие подобных муфт считается высокоспецифичным для присутствия клеща *Demodex* [30–32].

Предполагается, что *D. brevis*, способный проникать глубоко в мейбомиевую железу, является фактором риска развития рецидивирующего халязиона, и это следует учитывать при жалобах пациентов на отсутствие эффекта при назначении консервативной терапии и хирургического лечения [33].

Диагностика

Микроскопия. Традиционная методика диагностики блефарита, ассоциированного с клещом *Demodex*, заключается в микроскопическом исследовании ресниц с оценкой количества, морфологии и подвижности клеща [34]. Забор материала выполняется при осмотре на щелевой лампе, при этом предпочтительно выбирать ресницы с цилиндрическими отложениями, так как на них обнаруживается большее количество клещей [35]. Пинцетом ресницу следует держать близко к основанию, а затем извлекать и помещать на предметное стекло для микроскопии (рис. 2). Возможна также модификация метода с использованием флуоресцеина для окрашивания хитиновых оболочек клещей с целью их лучшей визуализации [32]. При массивной инвазии, когда ресничные фолликулы переполнены, некоторые клещи скапливаются на ресничном валике рядом с фолликулом, однако из-за их фоточувствительности это случается редко [18].

Микроскопия — наиболее распространенный метод диагностики вследствие невысоких требований к квалификации специалиста для проведения манипуляции. Существенным недостатком световой микроскопии является инвазивный характер мониторинга, при котором необходима неоднократная эпиляция ресниц, что приводит к дискомфорту пациента в связи с болезненностью процедуры. К ограничениям метода также следует отнести механическое воздействие при заборе материала и неполное извлечение



Рис. 2. Световая микроскопия ресниц у пациента с демодекозным блефаритом

Стрелка указывает на взрослую особь клеща *Demodex* (фото из архива авторов)

клещей из фолликулярного отверстия. Добавление фиксирующих средств для световой микроскопии может повлиять на морфологическую структуру клеща и его подвижность, а также чувствительность методики [34]. Затруднительной для диагностики как *in vivo*, так и *ex vivo* является дифференцировка клеща, который внедрился в цилиндрические отложения на ресницах. Для диагностики демодекозного блефарита необходимы световой микроскоп с увеличением 100–200, фиксирующие средства, пипетки, предметные и покровные стекла и т.д. Все это накладывает ограничения на внедрение метода в широкую клиническую практику офтальмологической помощи.

Ротация и латеральное оттягивание ресниц. В качестве экспресс-метода диагностики предлагается способ ротационных движений, суть которого заключается в покачивании ресницы по или против часовой стрелки с целью выведения клещей из фолликула, а также метод латерального оттягивания ресницы. Дальнейший подсчет особей *Demodex* можно выполнять на щелевой лампе под большим увеличением [36].

Конфокальная микроскопия. Конфокальная микроскопия является видом световой микроскопии. Этот метод обеспечивает прижизненную визуализацию структур глаза и его придатков с очень высокой разрешающей способностью, что определило его широкое применение в диагностике заболеваний роговицы и конъюнктивы [37, 38]. Использование конфокальной микроскопии в диагностике блефаритов ограничено. Это связано с анатомическим расположением, подвижностью и неоднородной отражательной способностью плотно прилегающих гетерогенных гистологических структур края века [37].

Значительный опыт применения конфокальной микроскопии накоплен в дерматологической практике, где данная технология позволяет визуализировать клеща *Demodex* в поверхностных слоях кожи как возбудителя розацеа. В исследовании E.C. Sattler [38] с соавт. показано, что конфокальная микроскопия обеспечивает не только качественную, но и количественную оценку сканируемой площади с высокой скоростью.

В офтальмологических исследованиях с использованием конфокальной микроскопии *D. folliculorum* был выявлен внутри фолликула, на дне фолликула, рядом с мейбомиевой железой и между ресниц [39]. Погибшие особи *D. folliculorum* обнаружены прикрепленными к основанию ресниц. При высокой численности клещей наблюдались признаки воспалительной реакции [37]. *D. brevis* определялся на дне фолликула или внутри мейбомиевой железы. В случае обструкции протока железы паразитами установлена эпителиальная пролиферация. Яйца *Demodex* визуализировались с трудом из-за их малого размера. Инвазия клещей *Demodex* была выявлена у 60% пациентов с синдромом сухого глаза и у 100% с блефаритом [37].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) является методом прижизненной визуализации структуры оптически неоднородных сред с высоким пространственным разрешением (5–10 мкм). Световое излучение в инфракрасном диапазоне позволяет исследовать структуры кожи на глубину порядка 750 мкм. В дерматологии ОКТ активно применяется для диагностики рака кожи, измерения толщины опухоли при меланоцитарных поражениях и оценки изменений эпидермиса после локально проводимых процедур [40–42]. Кроме того, ОКТ используют в качестве неинвазивного метода обнаружения и количественной оценки инвазии клещей у пациентов с демодекс-ассоциированными заболеваниями. С помощью ОКТ высокого разрешения в режиме *en face* особь *Demodex* описана как совокупность ярко гиперрефлективных круглых точек в группах по 3–5 единиц на волосяной фолликул. Чувствительность метода в диагностике демодекс-ассоциированных поражений кожи, по данным пилотного исследования на группе из 22 пациентов, приближается к 100%, специфичность достигает 65% [43].

Исследований, посвященных применению ОКТ для диагностики демодекозного блефарита, на момент написания статьи не обнаружено. Однако ОКТ представляется перспективным методом для исследования данной нозологии с учетом достаточной проникающей способности, неинвазивного характера исследования, высокой скорости выполнения и доступности технологии в современных офтальмологических клиниках.

Мейбография. Данная методика, в отличие от вышеупомянутых, не является способом прямой визуализации особей *Demodex*, однако позволяет су-

доть о состоянии мейбомиевых желез и степени их дисфункции и атрофии. При дисфункции мейбомиевых желез нарушается нормальное выделение секрета, который замедляет испарение слезной пленки, необходимой для выравнивания поверхности роговицы и создания правильной оптической среды. Предполагается, что инвазия и отходы жизнедеятельности клещей вызывают закупорку протоков и провоцируют воспалительную реакцию, поэтому оценка состояния мейбомиевых желез может косвенно свидетельствовать о наличии клеща *Demodex* [6]. Метод мейбографии основан на прижизненной визуализации мейбомиевых желез с целью оценки их морфологии.

Искусственный интеллект. Благодаря развитию вычислительных мощностей, совершенствованию алгоритмов и архитектур машинного обучения, а также доступности больших объемов данных автоматизированная диагностика заболеваний становится одной из наиболее интенсивно развивающихся отраслей медицины во всем мире [44, 45]. Искусственные нейронные сети, уже широко применяемые в распознавании изображений, речи и обработке естественного языка, находятся на этапе активного внедрения в практическое здравоохранение [10].

В офтальмологии искусственный интеллект используют для распознавания фотографий глазного дна, ОКТ-сканов и анализа полей зрения, а также для диагностики диабетической ретинопатии и ретинопатии недоношенных, глаукомы, макулярного отека и возрастной макулярной дегенерации [45]. Основной целью развития данной технологии является повышение доступности медицинской помощи в рамках профилактики, диагностики и лечения заболеваний органа зрения [10, 46]. Разработаны методы распознавания кератоконуса по фотографиям переднего отрезка глаза на основе глубокого машинного обучения с точностью 97,6–99,3%, инфекционного кератита с вероятностью 90,7%, бактериальных и грибковых кератитов со специфичностью 76,5 и 100% соответственно [47, 48]. В связи с этим применение искусственного интеллекта для диагностики демодекозного блефарита по фотографиям краев век представляется перспективным ввиду простоты и неинвазивности способа получения первичных данных.

Применение машинного обучения для распознавания изображений конфокальной микроскопии демонстрирует многообещающие результаты. Разработанная нейронная сеть позволила классифицировать пациентов по наличию диабетической периферической нейропатии по длине нервных волокон роговицы с 92% чувствительностью и 80% специфичностью [49, 50]. Алгоритмы машинного обучения применяются также для автоматизированной оценки высоты, ширины, извилистости и плотности мейбомиевых желез при мейбографии [11]. У больных демодекозным блефаритом атрофия мейбомиевых

желез характеризуется большей неравномерностью, чем у пациентов с дистрофическими изменениями мейбомиевых желез без подтвержденной инвазии *Demodex*. Изменение высоты и плотности мейбомиевых желез верхнего века имеет более значимую корреляцию с их дисфункцией по сравнению с железами нижнего века. Это может быть связано с тем, что края верхних век в большей степени подвержены воздействию клещей и железы в них длиннее, в результате чего атрофия приобретает более выраженные черты [11].

Дальнейшее внедрение алгоритмов искусственного интеллекта в протоколы конфокальной микроскопии и ОКТ позволяет снизить требования к подготовке персонала и объективизировать методику, делая ее более доступной. Мультимодальное исследование краев век с автоматизированным анализом при помощи нейронных сетей представляется перспективным этапом развития методов дифференциальной диагностики блефаритов [51].

Сравнение эффективности методов. А. Muntz с соавт. [34] сравнили эффективность различных методов диагностики: стандартную световую микроскопию, ротационную технику, латеральное оттягивание и конфокальную микроскопию. Существенных различий между ротацией ресниц и стандартной световой микроскопией эпилированных ресниц не установлено. При удалении цилиндрических отложений под световым микроскопом обнаружено в два раза больше клещей, чем при использовании ротационной техники. Метод латерального оттягивания позволил визуализировать наибольшее количество сигарообразных хвостов *Demodex*. При конфокальной микроскопии наблюдалась низкая информативность изображения, что затрудняло различение клеща *Demodex*, который ранее был обнаружен с помощью световой микроскопии.

Обобщая преимущества и недостатки различных методов, можно ранжировать известные диагностические модальности от наиболее специфичной и инвазивной световой микроскопии к наименее точным, но отличающимся бесконтактным характером исследования, таким как мейбография (см. таблицу). Кроме того, сравнение традиционных и современных подходов к диагностике блефарита, вызванного клещом рода *Demodex*, позволяет сформулировать диагностические признаки заболевания:

продолжительный анамнез заболевания, наличие подтвержденного демодекозного блефарита у близких родственников;

хронический блефарит, конъюнктивит, блефароконъюнктивит и рецидивирующий халязион, рефрактерные к традиционным методам лечения;

наличие мадароза, трихиаза, устойчивого зуда и покраснения век, цилиндрические отложения на ресницах;

обнаружение клеща *Demodex* различными методами визуализации на любой стадии жизненного цикла.

Сравнительная характеристика методов диагностики демодекозного блефарита

Характеристика	Световая микроскопия	Ротация ресниц/латеральное оттягивание ресниц при биомикроскопии	Конфокальная микроскопия	Мейбография
Требования к квалификации исследователя	–	–	+	+
Инвазивность	+	–	–	–
Доступность метода	+	+	–	–
Идентификация особей <i>Demodex</i>	+	+/-	+	–

Примечание: «+» — характеристика свойственна методу; «–» — характеристика не свойственна методу, «+/-» характеристика не всегда обеспечивается при реализации метода.

Лечение

Лечение демодекозного блефарита направлено на элиминацию или значимое уменьшение числа особей клеща рода *Demodex*. Требованием к методам терапии является достижение высокой эффективности при наименьшей продолжительности использования и минимальных побочных реакциях.

Медикаментозные методы лечения. Исторически для лечения демодекозного блефарита проводили гигиену век с добавлением серной мази, желтой ртутной мази или пилокарпинового геля. В настоящее время серную и ртутную мази не применяют, так как они имеют сравнительно низкую эффективность. Пилокарпин в форме геля обладает достаточным антипаразитарным эффектом, который приводит к параличу дыхания и подвижности клещей посредством воздействия на парасимпатическую нервную систему [7].

Среди лекарственных препаратов следует выделить метронидазол и ивермектин. Метронидазол — противопаразитарный и противомикробный препарат, первоначально разработанный для лечения инфекций, вызванных *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* и *Giardia lamblia*. Впоследствии данный препарат, ингибирующий синтез белка за счет деструкции микробной ДНК, нашел широкое применение в терапии бактериальных заболеваний [52–54]. Эффективность местного применения метронидазола при розацеа объясняется его противовоспалительным действием и способностью снижать плотность фолликулов, инфицированных клещами *Demodex* [55]. Монотерапия метронидазолом при лечении демодекозного блефарита требует тщательного изучения. На данный момент препарат показал высокую эффективность при комбинированном применении с ивермектином [56].

Ивермектин — противопаразитарный препарат широкого спектра действия, эффективность которого обусловлена его селективной активностью в отношении глутаматергических хлоридных ионных каналов периферической нервной системы беспозвоночных [8]. Связывание ивермектина с ионными

каналами в нервных и мышечных клетках приводит к повышению проницаемости клеточной мембраны для ионов хлора, что вызывает гиперполяризацию с последующим параличом и гибелью паразита [57, 58]. Ивермектин с трудом проникает через гематоэнцефалический барьер человека, так как у млекопитающих имеются лиганд-управляемые хлорид-ионные каналы, благодаря которым риск воздействия препарата на центральную нервную систему минимален [58]. Исследование эффективности ивермектина у пациентов с устойчивым к лечению блефаритом демодекозной этиологии продемонстрировало сокращение количества особей *D. folliculorum*, а также улучшение показателей теста Ширмера и времени разрыва слезной пленки по итогам 28 дней терапии [8]. Применение 1% ивермектина в форме мази, наносимой 1 раз в день на протяжении 2 мес, позволило статистически значимо уменьшить степень выраженности цилиндрических муфт вокруг ресниц с $3,37 \pm 0,70$ до $0,1 \pm 0,3$ балла, а также покраснение конъюнктивы — с $1,32 \pm 0,30$ до $0,94 \pm 0,40$ балла (при оценке в баллах от 0 до 4, где 0 баллов — отсутствие симптома, 1 балл — наличие легких проявлений, 3 балла — умеренные проявления, 4 балла — выраженные проявления). Оценка индекса заболеваний глазной поверхности (OSDI) снизилась с $58,74 \pm 17,90$ до $17,10 \pm 10,50$ балла [59]. При монотерапии ивермектином уже на первой неделе лечения среднее количество особей *Demodex* сократилось, однако на 3-й неделе их количество увеличивалось [58]. У 21,7% пациентов, принимавших монотерапию ивермектином, клинического улучшения не наблюдалось, у 33,3% отмечалось выраженное улучшение, у 45% наступала полная ремиссия [58].

Использование комбинированной терапии метронидазолом и ивермектином приводило к значимому подавлению инвазии *Demodex* на протяжении всего срока наблюдения. Так, полная ремиссия фиксировалась у 71,6% пациентов, выраженное клиническое улучшение — у 26,7%. Клинического улучшения не отмечено только у 1,7% пациентов [58].

Использование комбинированного геля, содержащего 0,1% ивермектин и 1% метронидазол, приво-

дило к полной эрадикации клеща *Demodex* у 96,6% исследуемых на 30-й день наблюдения [56].

Улучшение клинической картины в подгруппах, получавших комбинированную терапию, можно объяснить тем, что клещ *Demodex* способен вызывать иммунный ответ, приводящий к воспалительным изменениям, а метронидазол действует как противовоспалительный компонент [58–62].

В качестве дополнительного метода лечения в клинической практике были попытки использовать эфирное масло чайного дерева. Его получают методом паровой дистилляции из листьев *Melaleuca alternifolia*. Это масло издавна применяют аборигены Австралии для лечения ран и кожных инфекций [31, 63]. Оно обладает антибактериальным, противогрибковым, противовоспалительным и акарицидным эффектами [31, 64]. Масло чайного дерева содержит ряд веществ, основным механизмом действия которых является ингибирование ацетилхолинэстеразы, что приводит к накоплению ацетилхолина в нервных синапсах и вызывает нарушение нейротрансмиссии [65, 66]. Основное действующее вещество — терпинен-4-ол (T_4O) [67–69].

Исследования *in vitro* показали, что клещи *Demodex* погибают за 90 мин воздействия 1% T_4O и за 40 мин воздействия 4% T_4O [33, 70]. В клинической практике использование масла чайного дерева в течение 1 мес привело к выздоровлению 7 из 9 пациентов с демодекозным блефаритом [31, 71].

При высокой эффективности компонентов масла чайного дерева вопрос безопасности его применения остается нерешенным, что обусловлено выявленными побочными реакциями. Особи *D. brevis* склонны располагаться глубоко в мейбомиевой железе, что может требовать более длительной экспозиции вещества и приводить к цитотоксичности T_4O , которую вызывает дозозависимое и времязависимое снижение выживаемости эпителиальных клеток мейбомиевых желез [33, 72]. Воздействие 1,0% T_4O в течение 90 мин приводит к деструкции практически всех эпителиальных клеток. При снижении содержания T_4O до 0,01% по-прежнему сохраняется цитотоксичность в отношении эпителиальных клеток мейбомиевых желез, однако данная концентрация не нарушает способности к их дифференцировке [33, 73]. В предлагаемых к продаже средствах гигиены концентрация T_4O выше, а схема рекомендуемого применения заключается в двукратном ежедневном использовании на протяжении 6 нед [74–77].

Известно, что масло чайного дерева вызывает аллергический контактный дерматит у 0,7% пациентов, прошедших патч-тест [78, 79]; образует вторичные органические аэрозоли, содержащие ультрамелкие частицы, которые могут вызывать воспаление и окислительный стресс [80, 81]; способствует развитию устойчивости к антибиотикам у патогенных и сапрофитных микроорганизмов при многократном исполь-

зовании в сублетальных для бактерий концентрациях (0,10–0,25%) [82, 83].

Масло чайного дерева обладает эстрогенной (0,025% масло чайного дерева) и антиандрогенной (0,005% масло чайного дерева) активностью [84]. Эстрогены являются супрессорами секреции сальных желез и могут способствовать развитию дисфункции мейбомиевых желез [78, 85–88]. Антиандрогенные вещества могут индуцировать развитие синдрома сухого глаза, в то время как андрогены стимулируют липогенез и препятствуют излишней кератинизации мейбомиевых желез [89]. Известно, что мейбомиева железа является железой голокринового типа, поэтому ее клеткам необходима постоянная дифференцировка. Однако при использовании средств с концентрацией T_4O выше 0,01% этот процесс становится невозможным [33].

Импульсная лазерная терапия. Для лечения демодекоза возможно использование импульсного лазера с длиной волны 585 нм, который оказывает минимальное воздействие на окружающие ткани, однако механизм воздействия импульсной терапии на клеща *Demodex* до конца не изучен [90]. Предполагается, что поглощение кожей широкого спектра лучей от видимого до инфракрасного света приводит к выделению тепла [91]. Лазерная импульсная терапия может влиять на местный иммунитет, супрессия которого позволяет клещу *Demodex* персистировать в слоях кожи. Косвенно импульсная терапия способна действовать и на клеща, регулируя уровень трансформирующего фактора роста бета и связанные с ним иммунологические механизмы [92]. Эксперименты *in vitro* показали, что особи *Demodex* живут длительное время при температуре от 8 до 30°C, при этом оптимальная температура для их роста находится в диапазоне от 20 до 30°C [91, 93]. Температуры ниже 0°C и выше 37°C не благоприятствуют росту и развитию *Demodex*, 54°C — летальная температура, а 58°C — температура, необходимая для эффективного уничтожения клещей [91]. Группе авторов удалось *in vitro* при помощи видеомикроскопического наблюдения в режиме реального времени зафиксировать гибель клеща *Demodex* на предметном стекле при воздействии лазерного импульсного излучения. Отмечено прекращение двигательной активности особи после пяти последовательных сеансов импульсной терапии при нагревании предметного стекла до 49°C [94]. Можно предположить, что при использовании импульсной терапии достигается температура, при которой происходит коагуляция клеща *Demodex* с одновременным сохранением волосных фолликулов [92, 93].

Особи *Demodex* содержат хромофоры, которые делают клеща более чувствительным к энергии, поступающей от лазера при импульсной терапии. Высказывается мнение, что более сферичные структуры, такие как клещ *Demodex*, не могут аккумулировать и рассеивать полученное количество энергии.

По результатам проведенных исследований, общая частота эрадикации составила 55% через 1 мес лечения с помощью импульсной терапии, а к 3 мес она достигла 100% [91, 95]. При сравнительном анализе эффективности импульсной терапии и 5% масла чайного дерева уровень эрадикации клеща в первой группе пациентов составил 100%, а во второй — 75% [96]. Существует предположение, что импульсная терапия улучшает отток секрета мейбомиевых желез за счет уменьшения телеангиозктазий по краю век в результате воздействия на оксигемоглобин, который как хромофор накапливает и преобразует полученную энергию в тепло, благодаря чему расширяются сосуды и снижается количество молекул маркеров воспаления [92, 95].

Лазер с длиной волны 577 нм применяется при лечении эритемы, телеангиозктазий, невусов и розацеа области лица [97]. В пилотном исследовании S.A. Temiz с соавт. [97] показано, что воздействие данного лазера снижало плотность *Demodex* на 4-й неделе терапии у 31 пациента и повышало у 3 пациентов. Данный факт требует дальнейшего изучения. По результатам другой группы исследователей, статистически значимых различий между плотностью особей *Demodex* до и после лечения лазером с длиной волны 577 нм не обнаружено [98].

В литературе описан опыт применения Nd:YAG-лазера с длиной волны 1064 нм для лечения эритемы лица с телеангиозктазиями демодекозной этиологии [99]. По результатам исследования, после двух процедур с интервалом в 1 мес наблюдалось уменьшение выраженности симптоматики и снижение количества клещей на 28,1%, что авторы связывают с тепловым воздействием на особь *Demodex* и последующим ее разрушением [99].

Сравнение методик лечения. При сравнении результативности различных методов терапии необходимо учитывать длительность их воздействия. При лечении в течение 1 мес наибольшая выраженность эффекта наблюдается на фоне системного приема ивермектина в сочетании с метронидазолом; при длительности лечения от 1 до 3 мес наилучшее воздействие оказывает местное применение ивермектина. Лазерная импульсная терапия демонстрирует высокие показатели эрадикации при длительности проведения более 3 мес [100]. Воздействие интенсивного импульсного света, местное применение ивермектина и масла чайного дерева могут обеспечить практически полную элиминацию особей *Demodex* [100, 101].

Заключение

Блефарит демодекозной этиологии — достаточно распространенное заболевание, которое, однако, не всегда удается диагностировать. В связи с этим особую актуальность приобретает совершенствование неинвазивных технологий прижизненной визуализа-

ции с помощью нейронных сетей. Это позволит существенно повысить точность ранней диагностики и обеспечить своевременную инициацию этиотропного лечения. Консервативная терапия должна быть направлена на повышение эффективности лечения при одновременном снижении токсичности препаратов и сроков их применения. Одним из путей усовершенствования методов лечения демодекозного блефарита представляется комбинирование лекарственных средств и методов лазерного воздействия, однако такой подход требует дальнейшего изучения. Кроме того, необходима разработка стандартизированной шкалы тяжести, учитывающей клинические показатели, качество жизни и данные инструментальных методов исследования. Это позволит объективно оценивать динамику течения заболевания и выстраивать персонализированную тактику лечения.

Финансирование. Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда №23-75-01007, <https://rscf.ru/project/23-75-01007/>.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература/References

1. Майчук Ю.Ф., Яни Е.В. Новые подходы в лечении блефаритов. *Катарактальная и рефракционная хирургия* 2012; 12(1): 59–62.
2. Maychuk Yu.F., Yani E.V. New approaches in the treatment of blepharitis. *Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya* 2012; 12(1): 59–62.
3. Егоров Е.А., Романова Т.Б., Рыбакова Е.Г., Оганезова Ж.Г. Современные подходы к профилактике и лечению вторичного синдрома «сухого глаза». *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2017; 17(1): 61–64.
4. Egorov E.A., Romanova T.B., Rybakova E.G., Oganezova Zh.G. Modern approaches to the prevention and treatment of secondary dry eye syndrome. *RMZh. Klinicheskaya oftal'mologiya* 2017; 17(1): 61–64.
5. Белоусова Н.Ю., Полтанова Т.И. Демодекс vs человек (обзор литературы). *Уральский медицинский журнал* 2019; 12(180): 126–132.
6. Belousova N.U., Poltanova T.I. Demodex vs human (literature review). *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal* 2019; 12(180): 126–132.
7. Дергачева Н.Н., Медведев И.Б. Клинико-лабораторная оценка эффективности средств на основе метронидазола и дегтя в лечении блефаритов демодекозной этиологии. *Современные технологии в офтальмологии* 2020; 4(35): 185–186, <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2020-4-185-186>.
8. Dergacheva N.N., Medvedev I.B. Clinical-laboratory assessment of the effectiveness of drugs based on metronidazole and tar in the treatment of demodectic blepharitis. *Modern Technologies in Ophthalmology* 2020; 4(35): 185–186, <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2020-4-185-186>.
9. Сидоренко Е.Е., Назаренко А.О., Суханова И.В., Мигель Д.В., Абрамова Т.В. Демодекоз век — современные аспекты лечения. *Quantum Satis* 2021; 4(1–4): 47–51.

- Sidorenko E.E., Nazarenko A.O., Sukhanova I.V., Migel' D.V., Abramova T.V. Demodicosis of the eyelids — modern aspects of treatment. *Quantum Satis* 2021; 4(1–4): 47–51.
6. Lindsley K., Matsumura S., Hafez E., Akpek E.K. Interventions for chronic blepharitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2012(5):CD005556, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005556.pub2>.
7. Navel V., Mulliez A., Benoist d'Azy C., Baker J.S., Malecaze J., Chiambaretta F., Dutheil F. Efficacy of treatments for Demodex blepharitis: a systematic review and meta-analysis. *Ocul Surf* 2019; 17(4): 655–669, <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2019.06.004>.
8. Holzchuh F.G., Hida R.Y., Moscovici B.K., Villa Albers M.B., Santo R.M., Kara-José N., Holzchuh R. Clinical treatment of ocular Demodex folliculorum by systemic ivermectin. *Am J Ophthalmol* 2011; 151(6): 1030–1034.e1, <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.11.024>.
9. Liu J., Sheha H., Tseng S.C. Pathogenic role of Demodex mites in blepharitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10(5): 505–510, <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32833df9f4>.
10. Ting D.S.W., Pasquale L.R., Peng L., Campbell J.P., Lee A.Y., Raman R., Tan G.S.W., Schmetterer L., Keane P.A., Wong T.Y. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. *Br J Ophthalmol* 2019; 103(2): 167–175, <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313173>.
11. Liu X., Fu Y., Wang D., Huang S., He C., Yu X., Zhang Z., Kong D., Dai Q. Uneven index: a digital biomarker to prompt Demodex blepharitis based on deep learning. *Front Physiol* 2022; 13: 934821, <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.934821>.
12. Alexander J.O. *Arthropods and human skin*. Germany: Springer-Verlag; 1984.
13. Schaller M. Carl Gustav Theodor Simon (1810–1857). In: C. Löser, G. Plewig, W.H.C. Burgdorf (eds.). *Pantheon of dermatology: outstanding historical figures*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013; p. 1039–1045.
14. Trattler W., Karpecki P., Rapoport Y., Sadri E., Schachter S., Whitley W.O., Yeu E. The prevalence of Demodex blepharitis in US eye care clinic patients as determined by collarettes: a pathognomonic sign. *Clin Ophthalmol* 2022; 16: 1153–1164, <https://doi.org/10.2147/OPTH.S354692>.
15. Wilkin J.K. Oral thermal-induced flushing in erythematotelangiectatic rosacea. *J Invest Dermatol* 1981; 76(1): 15–18, <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12524458>.
16. Kulac M., Ciftci I.H., Karaca S., Cetinkaya Z. Clinical importance of Demodex folliculorum in patients receiving phototherapy. *Int J Dermatol* 2008; 47(1): 72–77, <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2007.03336.x>.
17. Tighe S., Gao Y.Y., Tseng S.C. Terpinen-4-ol is the most active ingredient of tea tree oil to kill Demodex mites. *Transl Vis Sci Technol* 2013; 2(7): 2, <https://doi.org/10.1167/tvst.2.7.2>.
18. Bitton E., Aumond S. Demodex and eye disease: a review. *Clin Exp Optom* 2021; 104(3): 285–294, <https://doi.org/10.1111/cxo.13123>.
19. Желтикова Т.М. Демодекоз: мифы и реальность. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum* 2011; 3: 73.
- Zheltikova T.M. Demodicosis: myths and reality. *Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum* 2011; 3: 73.
20. Майчук Д.Ю. Блефариты — демодекоз, аллергия, инфекция — как это все связать? *Новое в офтальмологии* 2013; 3: 42–47.
- Maychuk D.Yu. Blepharitis — demodicosis, allergy, infection — how is it all connected? *Novoe v oftal'mologii* 2013; 3: 42–47.
21. Дамиан Ч., Данута И.К.Б. Демодекоз век. *Российский офтальмологический журнал* 2014; 7(4): 107–110.
- Damian C., Danuta I.K.B. Eyelid demodicosis. *Rossiyskiy oftal'mologicheskij zhurnal* 2014; 7(4): 107–110.
22. Адашкевич В.П. Демодекоз: этиология, патогенез, клинические формы, диагностика, лечение. *Дерматовенерология. Косметология* 2015; 1(01): 60–71.
- Adaskevich V.P. Demodicosis: etiology, pathogenesis, clinical forms, diagnostics, treatment. *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya* 2015; 1(01): 60–71.
23. Hu L., Zhao Y., Niu D., Gong X., Yang R. De novo transcriptome sequencing and differential gene expression analysis of two parasitic human Demodex species. *Parasitol Res* 2019; 118(12): 3223–3235, <https://doi.org/10.1007/s00436-019-06461-0>.
24. English F.P., Nutting W.B. Feeding characteristics in demodectic mites of the eyelid. *Aust J Ophthalmol* 1981; 9(4): 311–313, <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.1981.tb00928.x>.
25. English F.P., Zhang G.W., McManus D.P., Campbell P. Electron microscopic evidence of acarine infestation of the eyelid margin. *Am J Ophthalmol* 1990; 109(2): 239–240, [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)76003-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)76003-9).
26. Köksal M., Kargi S., Tayşi B.N., Uğurbaş S.H. A rare agent of chalazion: demodectic mites. *Can J Ophthalmol* 2003; 38(7): 605–606, [https://doi.org/10.1016/s0008-4182\(03\)80117-5](https://doi.org/10.1016/s0008-4182(03)80117-5).
27. Lacey N., Delaney S., Kavanagh K., Powell F.C. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol* 2007; 157(3): 474–481, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08028.x>.
28. Valenton M.J., Okumoto M. Toxin-producing strains of Staphylococcus epidermidis (albus). Isolates from patients with staphylococcal blepharoconjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 1973; 89(3): 186–189, <https://doi.org/10.1001/archophth.1973.0100040188004>.
29. Seal D., Ficker L., Ramakrishnan M., Wright P. Role of staphylococcal toxin production in blepharitis. *Ophthalmology* 1990; 97(12): 1684–1688, [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(90\)32361-8](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(90)32361-8).
30. Gao Y.Y., Di Pascuale M.A., Li W., Liu D.T., Baradaran-Rafii A., Elizondo A., Kawakita T., Raju V.K., Tseng S.C. High prevalence of Demodex in eyelashes with cylindrical dandruff. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(9): 3089–3094, <https://doi.org/10.1167/iiov.05.0275>.
31. Gao Y.Y., Di Pascuale M.A., Li W., Baradaran-Rafii A., Elizondo A., Kuo C.L., Raju V.K., Tseng S.C. In vitro and in vivo killing of ocular Demodex by tea tree oil. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(11): 1468–1473, <https://doi.org/10.1136/bjo.2005.072363>.
32. English F.P. Demodex folliculorum and oedema of the eyelash. *Br J Ophthalmol* 1971; 55(11): 742–746, <https://doi.org/10.1136/bjo.55.11.742>.

33. Chen D., Wang J., Sullivan D.A., Kam W.R., Liu Y. Effects of terpinen-4-ol on meibomian gland epithelial cells in vitro. *Cornea* 2020; 39(12): 1541–1546, <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002506>.
34. Muntz A., Purslow C., Wolffsohn J.S., Craig J.P. Improved Demodex diagnosis in the clinical setting using a novel in situ technique. *Cont Lens Anterior Eye* 2020; 43(4): 345–349, <https://doi.org/10.1016/j.clae.2019.11.009>.
35. Zhong J., Tan Y., Li S., Peng L., Wang B., Deng Y., Yuan J. The prevalence of Demodex folliculorum and Demodex brevis in cylindrical dandruff patients. *J Ophthalmol* 2019; 2019: 8949683, <https://doi.org/10.1155/2019/8949683>.
36. Mastrotta K.M. Method to identify Demodex in the eyelash follicle without epilation. *Optom Vis Sci* 2013; 90(6): e172–e174, <https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e318294c2c0>.
37. Randon M., Liang H., El Hamdaoui M., Tahiri R., Batellier L., Denoyer A., Labbé A., Baudouin C. In vivo confocal microscopy as a novel and reliable tool for the diagnosis of Demodex eyelid infestation. *Br J Ophthalmol* 2015; 99(3): 336–341, <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305671>.
38. Sattler E.C., Maier T., Hoffmann V.S., Hegyi J., Ruzicka T., Berking C. Noninvasive in vivo detection and quantification of Demodex mites by confocal laser scanning microscopy. *Br J Dermatol* 2012; 167(5): 1042–1047, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11096.x>.
39. Messmer E.M., Torres Suárez E., Mackert M.I., Zapp D.M., Kampik A. Konfokale In-vivo-Mikroskopie bei Blepharitis [In vivo confocal microscopy in blepharitis]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2005; 222(11): 894–900, <https://doi.org/10.1055/s-2005-858798>.
40. Welzel J., Lankenau E., Birngruber R., Engelhardt R. Optical coherence tomography of the human skin. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37(6): 958–963, [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(97\)70072-0](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(97)70072-0).
41. Соколова Т.В., Голицына М.В., Малярчук А.П., Лопатина Ю.В. Диагностика демодекоза: за и против. *Клиническая дерматология и венерология* 2022; 21(3): 383–389, <https://doi.org/10.17116/klinderma202221031383>.
- Sokolova T.V., Golitsyna M.V., Malyarchuk A.P., Lopatina Yu.V. Diagnosis of demodicosis: pro and con. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 2022; 21(3): 383–389, <https://doi.org/10.17116/klinderma202221031383>.
42. Кубанов А.А., Галлямова Ю.А., Гревцева А.С. Особенности клинической картины течения демодекоза. *Лечащий врач* 2015; 11: 24.
- Kubanov A.A., Gallyamova Yu.A., Grevtseva A.S. Features of the clinical picture of demodicosis. *Lechashchiy vrach* 2015; 11: 24.
43. Maier T., Sattler E., Braun-Falco M., Ruzicka T., Berking C. High-definition optical coherence tomography for the in vivo detection of Demodex mites. *Dermatology* 2012; 225(3): 271–276, <https://doi.org/10.1159/000345364>.
44. Каталевская Е.А., Сизов А.Ю., Гилемзянова Л.И. Алгоритм искусственного интеллекта для сегментации патологических структур на сканах оптической когерентной томографии сетчатки глаза. *Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения* 2022; 8(3): 21–27, <https://doi.org/10.29188/2712-9217-2022-8-3-21-27>.
- Katalevskaya E.A., Sizov A.Yu., Gilemzyanova L.I. Artificial intelligence algorithm for segmentation of pathological structures on optical coherence tomography scans. *Russian Journal of Telemedicine and E-Health* 2022; 8(3): 21–27, <https://doi.org/10.29188/2712-9217-2022-8-3-21-27>.
45. Тахчиди Х.П., Глизница П.В., Светозарский С.Н., Бурсов А.И., Шустерзон К.А. Разметка цветных фотографий глазного дна улучшает распознавание макулярной патологии с помощью глубокого обучения. *Вестник Российского государственного медицинского университета* 2021; 4: 29–35, <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2021.040>.
- Takhchidi Kh.P., Gliznitsa P.V., Svetozarskiy S.N., Bursov A.I., Shusterzon K.A. Color fundus photograph labeling improves macular pathology recognition using deep learning. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2021; 4: 29–35, <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2021.040>.
46. Каталевская Е.А., Каталевский Д.Ю., Тюриков М.И., Велиева И.А., Большунов А.В. Перспективы использования искусственного интеллекта в диагностике и лечении заболеваний сетчатки. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2022; 22(1): 36–43, <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2022-22-1-36-43>.
- Katalevskaya E.A., Katalevskiy D.Yu., Tyurikov M.I., Velieva I.A., Bol'shunov A.V. Future of artificial intelligence for the diagnosis and treatment of retinal diseases. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology* 2022; 22(1): 36–43, <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2022-22-1-36-43>.
47. Sitnova A.V., Svetozarskiy S.N. Modern technologies in diagnosis of fungal keratitis (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2023; 15(2): 73–84, <https://doi.org/10.17691/stm2023.15.2.07>.
48. Ting D.S.J., Foo V.H., Yang L.W.Y., Sia J.T., Ang M., Lin H., Chodosh J., Mehta J.S., Ting D.S.W. Artificial intelligence for anterior segment diseases: emerging applications in ophthalmology. *Br J Ophthalmol* 2021; 105(2): 158–168, <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-315651>.
49. Salahouddin T., Petropoulos I.N., Ferdousi M., Ponirakis G., Asghar O., Alam U., Kamran S., Mahfoud Z.R., Efron N., Malik R.A., Qidwai U.A. Artificial intelligence-based classification of diabetic peripheral neuropathy from corneal confocal microscopy images. *Diabetes Care* 2021; 44(7): e151–e153, <https://doi.org/10.2337/dc20-2012>.
50. Preston F.G., Meng Y., Burgess J., Ferdousi M., Azmi S., Petropoulos I.N., Kaye S., Malik R.A., Zheng Y., Alam U. Artificial intelligence utilising corneal confocal microscopy for the diagnosis of peripheral neuropathy in diabetes mellitus and prediabetes. *Diabetologia* 2022; 65(3): 457–466, <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05617-x>.
51. Bao X.L., Sun Y.J., Zhan X., Li G.Y. Orbital and eyelid diseases: The next breakthrough in artificial intelligence? *Front Cell Dev Biol* 2022; 10: 1069248, <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.1069248>.
52. Samuelson J. Why metronidazole is active against both bacteria and parasites. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(7): 1533–1541, <https://doi.org/10.1128/AAC.43.7.1533>.
53. Paichitrojjan A., Chalermchai T. Comparison of in vitro killing effect of Thai herbal essential oils, tea tree

- oil, and Metronidazole 0.75% versus Ivermectin 1% on *Demodex folliculorum*. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2023; 16: 1279–1286, <https://doi.org/10.2147/CCID.S414737>.
54. Краснюк И.И. мл., Нарышкин С.Р., Беляцкая А.В., Тарасов В.В., Степанова О.И., Краснюк И.И., Грих В.В., Овсянникова Л.В., Мазяркин Е.В., Воробьев А.Н. Метронидазол — 60 лет применения. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация* 2020; 1: 81–90.
- Krasnyuk I.I. Jr, Naryshkin S.R., Belyackaya A.V., Tarasov V.V., Stepanova O.I., Krasnyuk I.I., Grih V.V., Ovsyannikova L.V., Mazyarkin E.V., Vorob'yov A.N. Metronidazole — 60 years of use. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya* 2020; 1: 81–90.
55. Sattler E.C., Hoffmann V.S., Ruzicka T., Braunmühl T.V., Berking C. Reflectance confocal microscopy for monitoring the density of *Demodex* mites in patients with rosacea before and after treatment. *Br J Dermatol* 2015; 173(1): 69–75, <https://doi.org/10.1111/bjd.13783>.
56. Ávila M.Y., Martínez-Pulgarín D.F., Rizo Madrid C. Topical ivermectin-metronidazole gel therapy in the treatment of blepharitis caused by *Demodex* spp.: a randomized clinical trial. *Cont Lens Anterior Eye* 2021; 44(3): 101326, <https://doi.org/10.1016/j.clae.2020.04.011>.
57. Kane N.S., Hirschberg B., Qian S., Hunt D., Thomas B., Brochu R., Ludmerer S.W., Zheng Y., Smith M., Arena J.P., Cohen C.J., Schmatz D., Warmke J., Cully D.F. Drug-resistant *Drosophila* indicate glutamate-gated chloride channels are targets for the antiparasitics nodulisporic acid and ivermectin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(25): 13949–13954, <https://doi.org/10.1073/pnas.240464697>.
58. Salem D.A., El-Shazly A., Nabih N., El-Bayoumy Y., Saleh S. Evaluation of the efficacy of oral ivermectin in comparison with ivermectin-metronidazole combined therapy in the treatment of ocular and skin lesions of *Demodex folliculorum*. *Int J Infect Dis* 2013; 17(5): e343–e347, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.11.022>.
59. Valvecchia F., Greco L., Perrone F., Logioco C., Caride G.G., Perrone L., Valvecchia G., Albertazzi R., Zanutigh V. Topical ivermectin ointment treatment of *Demodex* blepharitis: a 6-year retrospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2024; 262(4): 1281–1288, <https://doi.org/10.1007/s00417-023-06281-0>.
60. Persi A., Rebora A. Metronidazole in the treatment of rosacea. *Arch Dermatol* 1985; 121(3): 307–308, <https://doi.org/10.1001/archderm.1985.01660030027007>.
61. Ayres S., Mihan R. *Demodex folliculorum* in rosacea. *Arch Dermatol* 1970; 101(6): 706, <https://doi.org/10.1001/archderm.1970.04000060078024>.
62. Глизица П.В., Тахчиди Х.П., Светозарский С.Н., Бурсов А.И., Шустерзон К.А. Машинное обучение в диагностике и лечении офтальмологических заболеваний. *Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи* 2022; 10(1): 83–90, <https://doi.org/10.25792/HN.2022.10.1.83-90>.
- Gliznitsa P.V., Takhchidi Kh.P., Svetozarskiy S.N., Bursov A.I., Shusterzon K.A. Machine learning in the diagnosis and treatment of ophthalmic diseases. *Head and neck Russian Journal* 2022; 10(1): 83–90, <https://doi.org/10.25792/HN.2022.10.1.83-90>.
63. Capasso L., Abbinante G., Coppola A., Salerno G., De Bernardo M. Recent evidence of tea tree oil effectiveness in blepharitis treatment. *Biomed Res Int* 2022; 2022: 9204251, <https://doi.org/10.1155/2022/9204251>.
64. Рикс И.А., Труфанов С.В., Бутаба Р. Современные подходы к лечению дисфункции мейбомиевых желез. *Вестник офтальмологии* 2021; 137(1): 130–136, <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137011130>.
- Riks I.A., Trufanov S.V., Boutaba R. Modern approaches to the treatment of meibomian gland dysfunction. *Vestnik oftal'mologii* 2021; 137(1): 130–136, <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137011130>.
65. Thapa S., Lv M., Xu H. Acetylcholinesterase: a primary target for drugs and insecticides. *Mini Rev Med Chem* 2017; 17(17): 1665–1676, <https://doi.org/10.2174/1389557517666170120153930>.
66. de Oliveira G.P., Barreto D.L.C., Ramalho Silva M., Augusti R., Evódio Marriel I., Gomes de Paula Lana U., Takahashi J.A. Biotic stress caused by in vitro co-inoculation enhances the expression of acetylcholinesterase inhibitors by fungi. *Nat Prod Res* 2022; 36(16): 4266–4270, <https://doi.org/10.1080/14786419.2021.1975701>.
67. Mills C., Cleary B.J., Gilmer J.F., Walsh J.J. Inhibition of acetylcholinesterase by tea tree oil. *J Pharm Pharmacol* 2004; 56(3): 375–379, <https://doi.org/10.1211/0022357022773>.
68. Man Peles I., Zahavi A., Chemodanova E., Vardizer Y. Novel in-office technique for visual confirmation of *Demodex* infestation in blepharitic patients. *Cornea* 2020; 39(7): 858–861, <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002254>.
69. Bulut A., Tanriverdi C. Anti-*Demodex* effect of commercial eyelid hygiene products. *Semin Ophthalmol* 2021; 36(8): 719–722, <https://doi.org/10.1080/08820538.2021.1897859>.
70. Jacobi C., Doan S., Pavel V., Chiambaretta F., Kärcher T. Different approach to manage *Demodex* blepharitis — initial and maintenance treatment. *Curr Eye Res* 2022; 47(3): 352–360, <https://doi.org/10.1080/02713683.2021.1978099>.
71. Lee Y.I., Seo M., Cho K.J. *Demodex* blepharitis: an analysis of nine patients. *Korean J Parasitol* 2022; 60(6): 429–432, <https://doi.org/10.3347/kjp.2022.60.6.429>.
72. Tharmarajah B., Coroneo M.T. Corneal effects of tea tree oil. *Cornea* 2021; 40(10): 1363–1364, <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002776>.
73. Mohammad-Rabei H., Arabi A., Shahraki T., Rezaee-Alam Z., Baradaran-Rafii A. Role of blepharoexfoliation in *Demodex* blepharitis: a randomized comparative study. *Cornea* 2023; 42(1): 44–51, <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000003046>.
74. Cheng A.M., Sheha H., Tseng S.C. Recent advances on ocular *Demodex* infestation. *Curr Opin Ophthalmol* 2015; 26(4): 295–300, <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000168>.
75. Zhang N., Wen K., Liu Y., Huang W., Liang X., Liang L. High prevalence of *Demodex* infestation is associated with poor blood glucose control in type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study in the guangzhou diabetic eye study.

Cornea 2023; 42(6): 670–674, <https://doi.org/10.1097/ICO.00000000000003116>.

76. Cheung I.M.Y., Xue A.L., Kim A., Ammundsen K., Wang M.T.M., Craig J.P. In vitro anti-demodectic effects and terpinen-4-ol content of commercial eyelid cleansers. *Cont Lens Anterior Eye* 2018; 41(6): 513–517, <https://doi.org/10.1016/j.clae.2018.08.003>.

77. Fromstein S.R., Harthan J.S., Patel J., Opitz D.L. Demodex blepharitis: clinical perspectives. *Clin Optom (Auckl)* 2018; 10: 57–63, <https://doi.org/10.2147/OPTO.S142708>.

78. Rutherford T., Nixon R., Tam M., Tate B. Allergy to tea tree oil: retrospective review of 41 cases with positive patch tests over 4.5 years. *Australas J Dermatol* 2007; 48(2): 83–87, <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2007.00341.x>.

79. Ambrogio F., Foti C., Cazzato G., Mortato E., Mazzocchi S., De Caro A.P., Cassano N., Vena G.A., Calogiuri G., Romita P. Spreading allergic contact dermatitis to tea tree oil in an over-the-counter product applied on a wart. *Medicina (Kaunas)* 2022; 58(5): 561, <https://doi.org/10.3390/medicina58050561>.

80. Hsu D.-J., Huang H.-L., Sheu S.-C. Characteristics of air pollutants and assessment of potential exposure in spa centers during aromatherapy. *Env Eng Sci* 2012; 29: 79–85, <https://doi.org/10.1089/ees.2011.0004>.

81. de Groot A.C., Schmidt E. Tea tree oil: contact allergy and chemical composition. *Contact Dermatitis* 2016; 75(3): 129–143, <https://doi.org/10.1111/cod.12591>.

82. McMahon M.A., Blair I.S., Moore J.E., McDowell D.A. Habituation to sub-lethal concentrations of tea tree oil (*Melaleuca alternifolia*) is associated with reduced susceptibility to antibiotics in human pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59(1): 125–127, <https://doi.org/10.1093/jac/dkl443>.

83. Yasin M., Younis A., Javed T., Akram A., Ahsan M., Shabbir R., Ali M.M., Tahir A., El-Ballat E.M., Sheteiwy M.S., Sammour R.H., Hano C., Alhumaydhi F.A., El-Esawi M.A. River tea tree oil: composition, antimicrobial and antioxidant activities, and potential applications in agriculture. *Plants (Basel)* 2021; 10(10): 2105, <https://doi.org/10.3390/plants10102105>.

84. Nielsen J.B. What you see may not always be what you get — bioavailability and extrapolation from in vitro tests. *Toxicol In Vitro* 2008; 22(4): 1038–1042, <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2007.12.013>.

85. Knop E., Knop N., Millar T., Obata H., Sullivan D.A. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(4): 1938–1978, <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6997c>.

86. Han D., Kim H., Kim S., Park Y., Cho K.J. Comparative study on the effect of hyperthermic massage and mechanical squeezing in the patients with mild and severe meibomian gland dysfunction: an interventional case series. *PLoS One* 2021; 16(3): e0247365, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247365>.

87. Golebiowski B., Badarudin N., Eden J., You J., Hampel U., Stapleton F. Does endogenous serum oestrogen play a role in meibomian gland dysfunction in postmenopausal women with dry eye? *Br J Ophthalmol* 2017; 101(2): 218–222, <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-308473>.

88. Xiao J., Adil M.Y., Chen X., Uttheim Ø.A., Ræder S., Tønseth K.A., Lagali N.S., Dartt D.A., Uttheim T.P. Functional and morphological evaluation of meibomian glands in the assessment of meibomian gland dysfunction subtype and severity. *Am J Ophthalmol* 2020; 209: 160–167, <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.09.005>.

89. Krenzer K.L., Dana M.R., Ullman M.D., Cermak J.M., Tolls D.B., Evans J.E., Sullivan D.A. Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(12): 4874–4882, <https://doi.org/10.1210/jcem.85.12.7072>.

90. Arita R., Fukuoka S. Therapeutic efficacy and safety of intense pulsed light for refractive multiple recurrent chalazia. *J Clin Med* 2022; 11(18): 5338, <https://doi.org/10.3390/jcm11185338>.

91. Murube J. Demodex hominis. *Ocul Surf* 2015; 13(3): 181–186, <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2015.04.002>.

92. Ertaş R., Yaman O., Akkuş M.R., Özlü E., Avcı A., Ulaş Y., Ozyurt K., Atasoy M. The rapid effect of pulsed dye laser on Demodex density of facial skin. *J Cosmet Laser Ther* 2019; 21(3): 123–126, <https://doi.org/10.1080/14764172.2018.1481509>.

93. Prieto V.G., Sadick N.S., Lloreta J., Nicholson J., Shea C.R. Effects of intense pulsed light on sun-damaged human skin, routine, and ultrastructural analysis. *Lasers Surg Med* 2002; 30(2): 82–85, <https://doi.org/10.1002/lsm.10042>.

94. Fishman H.A., Periman L.M., Shah A.A. Real-time video microscopy of in vitro Demodex death by intense pulsed light. *Photobiomodul Photomed Laser Surg* 2020; 38(8): 472–476, <https://doi.org/10.1089/photob.2019.4737>.

95. Gupta P.K., Vora G.K., Matossian C., Kim M., Stinnett S. Outcomes of intense pulsed light therapy for treatment of evaporative dry eye disease. *Can J Ophthalmol* 2016; 51(4): 249–253, <https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2016.01.005>.

96. Zhang X., Song N., Gong L. Therapeutic effect of intense pulsed light on ocular demodicosis. *Curr Eye Res* 2019; 44(3): 250–256, <https://doi.org/10.1080/02713683.2018.1536217>.

97. Temiz S.A., Durmaz K., Işık B., Ataseven A., Dursun R. The effect of 577-nm pro-yellow laser on Demodex density in patients with rosacea. *J Cosmet Dermatol* 2022; 21(1): 242–246, <https://doi.org/10.1111/jocd.14085>.

98. Altunisik N., Turkmen D., Sener S. Evaluation of the effect of 577-nm pro-yellow laser on Demodex intensity. *J Cosmet Laser Ther* 2021; 23(7-8): 221–224, <https://doi.org/10.1080/14764172.2022.2075898>.

99. Yalici-Armagan B., Elcin G. The decrease of Demodex density after Nd:YAG laser application for facial telangiectasias: a case report. *Dermatol Ther* 2020; 33(6): e14108, <https://doi.org/10.1111/dth.14108>.

100. Li J., Wei E., Reisinger A., French L.E., Clanner-Engelshofen B.M., Reinholz M. Comparison of different anti-Demodex strategies: a systematic review and meta-analysis. *Dermatology* 2023; 239(1): 12–31, <https://doi.org/10.1159/000526296>.

101. Yurekli A., Botsali A. The comparative in vitro killing activity of tea tree oil versus permethrin on Demodex folliculorum of rosacea patients. *J Cosmet Dermatol* 2022; 21(5): 2268–2272, <https://doi.org/10.1111/jocd.14701>.