

# Местное применение гепарина при коррекции повреждений глазной поверхности

В.Д. Ярцев

ФГБНУ «НИИГБ», Москва

## РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрены исторические аспекты местного применения гепарина в офтальмологии, механизм его противовоспалительного действия. Подробно описаны показания к назначению гепарина в виде глазной мази или глазных капель в составе моно- или комбинированной терапии синдрома «сухого глаза», при травматических и ожоговых кератитах, некоторых кератопатиях. Проанализирован опыт иностранных и отечественных авторов со ссылками на 51 источник литературы. Автор приходит к заключению, что местное применение гепарина патогенетически оправданно при терапии различных воспалительных, дистрофических и дегенеративных состояний глазной поверхности. Автор отдельно останавливается на лечении пациентов с ожогами роговицы. Обнаруженные дезинфицирующие свойства гепарина могут быть использованы при этиотропном лечении пациентов с конъюнктивитом и кератитом в составе моно- и комбинированной терапии. Появление новых форм гепарина в виде глазной мази и глазных капель позволяет индивидуально и точно дозировать препарат у пациентов с различной патологией глазной поверхности, таким образом персонифицируя проводимое лечение.

**Ключевые слова:** гепарин, слезозаменители, глазная поверхность, синдром «сухого глаза», кератопатия, ожог роговицы, ПАРИН-ПОС®, ХИЛОПАРИН-КОМОД®.

**Для цитирования:** Ярцев В.Д. Местное применение гепарина при коррекции повреждений глазной поверхности. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2018;2:97–101.

## ABSTRACT

Topical application of heparin for the correction of ocular surface lesions  
Yartsev V.D.

Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow

The article considers historical aspects of topical application of heparin in ophthalmology, it provides the description of anti-inflammatory action mechanism of heparin. The study describes in detail the indications for application of heparin ointment or heparin eye-drops in mono- or complex-therapy of dry eye syndrome, traumatic and burn keratitis, in some types of keratopathy. The experience of Russian and foreign researchers is analyzed (51 source in total). The author comes to the conclusion that topical use of heparin is pathogenetically justified in the treatment of different inflammatory, dystrophic and degenerative conditions of ocular surface. Special attention is given to the treatment of patients with corneal burn. Disinfectant properties of heparin were found to be useful for etiotropic treatment of the patients with conjunctivitis or keratitis in mono- or combined therapy. The new drug forms of heparin, such as ocular ointment and eye drops, enable to choose the dose of the drug individually and accurately for the patients with different pathology of ocular surface, thus personifying the treatment.

**Key words:** heparin, artificial tear, ocular surface, dry eye syndrome, keratopathy, corneal burn, PARIN-POS®, HYLOPARIN-COMOD®.

**For citation:** Yartsev V.D. Topical application of heparin for the correction of ocular surface lesions. RMJ "Clinical ophthalmology". 2018;2:97–101.

Гепарин впервые был выделен в 1916 г. американским студентом J. McLean [1]. В эксперименте автором были показаны противосвертывающие свойства обнаруженного вещества, позднее другими исследователями эти свойства были подтверждены в клинических работах. По-видимому, впервые гепарин в качестве местнодействующего вещества в офтальмологии был использован в 1949 г. [2]. Предварительно авторы доказали, что гепарин обладает антифибротической активностью, что гипотетически могло бы быть использовано в хирургии глаукомы для препятствования образованию фиброза в области операции. Была изготовлена имплантируемая в переднюю камеру капсула, содержащая гепарин, и в эксперименте подтверждена эффективность такого способа снижения уровня фибротизации. В 1950 г. на

животной модели было показано, что гепарин уменьшает выраженность воспалительной реакции глаза при интракамеральном введении антиген-содержащих растворов [3].

По-видимому, первыми, кто использовал гепарин в инстилляциях при лечении заболеваний глазной поверхности, были E. Vozac et al. [4], которые назначали гепарин пациентам с ожогами роговицы, и S.B. Aronson et al. [5], которые провели клиническое исследование, инстиллируя и вводя в виде субконъюнктивальных инъекций гепарин пациентам с асептическим некрозом и периферическими язвами роговицы. Была показана высокая терапевтическая эффективность гепарина, использованного в сочетании с другими лекарственными средствами, а такое лечение было в дальнейшем охарактеризовано как высокоэффективное и патогенетически оправданное [6].

### Свойства гепарина и гепарансульфата

В медицине гепарин наиболее известен как антикоагулянт. Однако факт обнаружения молекулы гепарина у представителей филогенетически далеких друг от друга видов, в т. ч. и не имеющих системы свертывания крови, похожей на таковую у млекопитающих (например, у омара [7], крабов [8], некоторых моллюсков [9, 10], морских ежей [8]), дает основание полагать, что биологическая роль гепарина может быть шире, чем противодействие свертыванию крови.

Известно, что гепарин является веществом, связанным с процессом воспаления. Молекула гепарина электроотрицательна, что позволяет ей служить основой для секреторных гранул тучных клеток. Гепарин, будучи гликозаминогликаном, присоединен к белку-протеогликану, а к этому комплексу присоединяются различные преформированные медиаторы воспаления, образуя гранулу тучной клетки. По данным литературы, биосинтез гепарина осуществляется непосредственно в тучных клетках [11]. При активации тучных клеток целостность гранул нарушается, вследствие чего во внеклеточное пространство попадают медиаторы воспаления. Попадающий таким образом в очаг воспаления гепарин осуществляет свою антикоагулянтную функцию, препятствуя моментальному свертыванию крови и, как следствие, прекращению кровотока в очаге поражения. Кроме того, гепарин связывает протеолитические ферменты, инактивируя их, а затем медленно высвобождая в очаг воспаления, таким образом препятствуя повреждению, возможному при одномоментном выбросе большого числа протеаз [12]. После осуществления указанных функций гепарин в составе комплекса с протеогликаном подвергается элиминации в результате действия ферментов тромбоцитов и гепатоцитов [13]. Существует мнение, что повышение концентрации гепарина способно увеличивать стабильность гранулы тучной клетки, тем самым снижая концентрацию медиаторов воспаления в очаге поражения [14].

Помимо гепарина биоактивным также является гепарансульфат, сходный в своем строении с гепарином, однако имеющий другие функции [15, 16]. Это вещество синтезируется всеми клетками организма. При воздействии патогена или разрушении клеток в кровяное русло попадают липополисахариды, эндотоксины, молекулы ДНК и РНК, белки теплового шока, олигосахариды гиалуроновой кислоты и другие молекулы, которые служат активаторами неспецифического иммунитета [17, 18]. В результате на поверхности эндотелиоцитов экспрессируется значительное число селектинов и интегринов, которые связываются с поверхностными белками лейкоцитов, вызывая вначале их роллинг, а затем, с помощью других белков, — адгезию и миграцию за пределы кровеносного сосуда. Эти процессы происходят при непосредственном участии гепарансульфата. Помимо этого, гепарансульфат связывает хемокины, которые также обеспечивают развитие воспаления. Таким образом, гепарансульфат, сходный по своему строению с гепарином, является одним из активаторов неспецифического иммунитета и обеспечивает развитие воспалительной реакции.

Соответственно, вещества, препятствующие действию гепарансульфата, оказывают противовоспалительное действие, т. к. не дают ему реализовать свои функции, направленные на привлечение лейкоцитов в очаг воспаления и связывание хемокинов. Таким веществом, в част-

ности, является гепарин, который конкурентно связывает протеогликаны и другие лиганды гепарансульфата [19, 20]. Кроме того, подтверждено, что гепарин способен препятствовать селективной опосредованной миграции лейкоцитов [21–24]. Эти экспериментальные данные подтверждены клиническими исследованиями [25].

Высокую эффективность продемонстрировал гепарин при назначении его в виде ингаляций при бронхиальной астме. Исследованиями показано, что он препятствует активации эозинофилов, снижает выраженность метахалин-индуцированного бронхоспазма, поэтому гепарин нашел применение при терапии астмы физического усилия [26–28].

### Применение гепарина в офтальмологии

По-видимому, основным препятствием для широкого применения гепарина в качестве противовоспалительного препарата в общей практике является его выраженное антикоагулянтное действие. Это обстоятельство стало причиной разработки аналогов гепарина, сохраняющих способность конкурировать с гепарансульфатом, однако не имеющих антикоагулянтного действия. В то же время при местном применении на глазной поверхности развитие антикоагулянтного действия не имеет клинической значимости, что делает местное применение гепарина в офтальмологии безопасным. Большая масса молекулы гепарина делает его абсорбцию в системный кровоток незначительной, что снижает риск развития системных осложнений от местного назначения гепарина. Кроме того, наличие у гепарина, помимо противовоспалительного, еще и противовирусного эффекта дает основания для проведения не только патогенетически, но и этиологически обоснованного лечения заболеваний глазной поверхности [29].

Первое высокодоказательное исследование, направленное на изучение эффекта гепарина при *аллергическом конъюнктивите*, было проведено в 2013 г. [28]. Оно выявило, что применение гепарина в таких случаях так же эффективно, как и применение дексаметазона. Поскольку гепарин лишен известных побочных эффектов, характерных для дексаметазона, возможно его длительное назначение, что важно при лечении хронических конъюнктивитов. На сегодняшний день гепарин применяют при лечении *фиброзирующих конъюнктивитов*, при которых необходимо назначение препарата на длительный срок [30–33]. Помимо этого, гепарин, являясь гликозаминогликаном, способен связываться с различными белковыми структурами, что делает возможным его применение для выведения с поверхности и стромы роговицы различных депозитов. Так, например, A. Frings et al. применяли гепарин в виде инстилляций у пациента с амиодароновой кератопатией и описали случай полного выведения амиодароновых депозитов [34].

Способность гепарина регулировать процесс ранозаживления позволяет использовать его в качестве регенерирующего агента при *повреждениях слизистых оболочек* [35–37], что объясняет широкие терапевтические возможности этого препарата при кератопатии, ассоциированной с синдромом «сухого глаза» (ССГ) [38–42]. Наглядной демонстрацией регенерирующего потенциала гепарина является исследование, проведенное G. Cham et al. [37]. Авторы в эксперименте моделировали язву роговицы, вызванную попаданием на глазную поверхность

яда кобры. Известно, что такое повреждение может привести к молниеносному расплавлению роговицы. После нанесения повреждения исследователи инстиллировали в конъюнктивальный мешок дексаметазон либо использовали различные мази, в т. ч. на основе гепарина. В последней группе наблюдали наилучшие клинические результаты.

Е.А. Егоров с соавт. [38, 39], Н.В. Ткаченко с соавт. [40] использовали слезозаменитель на основе гепарина ХИЛОПАРИН-КОМОД® у пациентов с ССГ. Авторы сходятся во мнении, что исследованные ими препараты безопасны и эффективны у пациентов изученных клинических групп. В рамках данных клинических исследований побочных реакций в виде развития индивидуальной непереносимости зафиксировано не было, а препараты могут быть рекомендованы к использованию не только в качестве базовой монотерапии, но и в дополнение к другим препаратам. Авторы отдельно отмечали выраженный положительный эффект от назначения гепарин-содержащих препаратов у пациентов с субконъюнктивальными кровоизлияниями, возникшими на фоне сухого кератоконъюнктивита.

Е.А. Егоров с соавт. и Т.Б. Романова с соавт. изучили клиническое действие офтальмологического смазывающего средства на основе гепарина ПАРИН-ПОС® [39, 43]. В рамках указанных работ авторы наблюдали и пациентов с тяжелыми офтальмологическими состояниями, в частности, с язвой роговицы. Авторы отметили, что даже у такого контингента больных применение мази ПАРИН-ПОС® не вызвало токсической или аллергической реакции, а ле-

чение было высокоэффективным: наблюдалась положительная динамика оцениваемых параметров вне зависимости от возраста пациента. Т.Б. Романова с соавт. пришли к заключению, что назначение мази ПАРИН-ПОС® оправданно у пациентов с ССГ, а в некоторых случаях — и у пациентов с другими патологическими состояниями глазной поверхности, в частности, с имеющей торпидное течение язвой роговицы при наличии необходимости очистить ее поверхность от некротических масс [43].

В.В. Бржеский и соавт. в работе о комплексном лечении заболеваний роговицы *ксеротического генеза* указывают на возможность применения глазных капель на основе гепарина в составе комбинированной терапии ввиду возможности этого вещества стимулировать метаболические процессы и усиливать эффект базового полимера препарата «искусственной слезы» [44]. В этой связи ценным представляется тот факт, что в России существуют разрешенные к применению препараты на основе гепарина в качестве монопрепарата, а также в его комбинации с гиалуроновой кислотой. Таким образом, назначение одного комбинированного препарата позволяет не только обеспечить противовоспалительный и стимулирующий метаболизм эффекты гепарина, но и увеличить степень увлажнения глазной поверхности за счет использования гидрофильного полимера. Опыт применения такого комбинированного препарата гиалуроновой кислоты с гепарином описан в работе А.Ф. Бровкиной с соавт. [45]. В рамках указанного исследования авторы изучили патогенез ССГ у пациентов

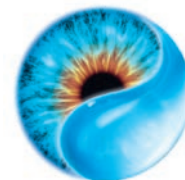


Arzneimittel GmbH

Ваш эксперт в решении проблем «сухого глаза»

Уже более 10 лет инновационные продукты для увлажнения глаз

HYLO®  
ЗАБОТА О ГЛАЗАХ



	Постоянное использование		Защита в ночное время	Бережный уход и восстановление		
	<b>ХИЛО-КОМОД®</b>	<b>ХИЛОМАКС-КОМОД®</b>	<b>ВитА-ПОС®</b>	<b>ХИЛОЗАР-КОМОД®</b>	<b>ХИЛОПАРИН-КОМОД®</b>	<b>ПАРИН-ПОС®</b>
	Лидер продаж в Германии*	Длительное интенсивное увлажнение	Защита ваших глаз в ночное время	Увлажнение глаз и заживление повреждений	Увлажнение и восстановление	Защищает и поддерживает роговицу, конъюнктиву и веки
Индивидуальное решение для каждого пациента						
	Препарат года с 2007 по 2015 в Германии**	Высокая концентрация и высокая вязкость	Улучшает свойства слезной пленки	Дневной уход вместо мази в течение дня	Уход при раздражении роговицы и конъюнктивы	Бережная помощь при раздражении глаз
<b>Состав</b>	0,1% гиалуроновая кислота	0,2% гиалуроновая кислота	Витамин А	0,1% гиалуроновая кислота + декспантенол	0,1% гиалуроновая кислота + гепарин	Гепарин
<b>Использование</b>	При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза»; до и после хирургического лечения	При тяжелых формах синдрома «сухого глаза»	Ночной уход при всех формах синдрома «сухого глаза»	При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза», способствует заживлению поврежденной глазной поверхности	При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза», включая хроническое воспаление роговицы	24-х часовая быстрая и надежная защита от раздражения глаз
	До 3-й степени сухости	1-4 степень сухости	1-4 степень сухости	До 3-й степени сухости	До 3-й степени сухости	1-4 степень сухости

с различными формами *эндокринной офтальмопатии* и пришли к выводу, что именно назначение комбинированного препарата гиалуроновой кислоты с гепарином патогенетически оправданно в таких случаях. Авторы считают целесообразным назначение этого препарата у пациентов с компенсированным и субкомпенсированным отечным экзофтальмом, т. к. корнеопротектор гепарин способствует увлажнению глазной поверхности, уменьшает выраженность признаков раздражения глаза, сокращает время разрушения слезной пленки и стимулирует эпителизацию роговицы.

А.Э. Бабушкин с соавт. продемонстрировали эффективность препарата на основе гепарина в лечении пациентов с *посттравматическим кератитом*, ССГ в исходе длительно протекающего конъюнктивита хламидийной и аденовирусной этиологии, при *термических ожогах роговицы* и *послеожоговой кератопатии*, *незаживающей эрозии роговицы* после ношения контактных линз [46]. Е.К. Очирова с соавт. также указали на целесообразность местного назначения гепарина у пациентов с *ожогом роговицы* [47], а G.G. Teles et al. сообщили об эффективности назначения гепарина в виде мази в составе комплексной терапии у пациентов с ожогом лица [48]. В этой связи интересным видится описание наблюдений случаев ожога глаза паракватом, представленное L. Jian-Wei et al. [49]. Паракват — это гербицидное вещество, используемое при сельскохозяйственных работах, при попадании на глазную поверхность вызывающее развитие хронического конъюнктивита и приводящее к неоваскуляризации роговицы, рубцеванию слезных точек и канальцев, развитию симблефарона [50, 51]. В случаях, когда авторы применяли гепарин после ожога роговицы паракватом, был отмечен значительно более благоприятный исход, чем в случаях, в которых гепарин использован не был. Авторы пришли к заключению о целесообразности использования гепарина при химических ожогах роговицы. К подобным выводам приходят и M. Ustaoglu et al., обнаружившие высокую эффективность мази на основе гепарина у пациентов с тяжелыми химическими ожогами роговицы [52]. Е.А. Егоров с соавт. отмечают, что в случае применения глазной мази на основе гепарина возможно ее нанесение и на кожу век, что выгодно отличает этот препарат от большинства других дерматологических средств, которые, как известно, не рекомендовано наносить на кожу век в связи с опасностью развития нежелательных осложнений со стороны глаза [39]. Это обстоятельство может быть использовано при терапии сочетанного поражения глазной поверхности и век, которое часто встречается в клинической практике.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно заключить, что гепарин в офтальмологии применяется на протяжении нескольких десятилетий, за это время зарекомендовав себя как безопасное и клинически эффективное средство. Противовоспалительные свойства гепарина, реализуемые различными путями, позволяя рекомендовать назначение этого препарата при различных патологических состояниях, сопровождающихся воспалением глазной поверхности, в частности, при терапии у пациентов с ССГ. Способность гепарина стимулировать регенерацию востребована при необходимости коррекции состояний, связанных с деэпителизацией роговицы, в частности, при травматических и ожоговых кера-

титах, а возможность связываться с белками может быть использована при необходимости выведения различных депозитов с глазной поверхности, в частности, у пациентов с амиодароновой кератопатией. Относительно низкая частота развития побочных явлений при местном назначении гепарина позволяет рекомендовать использование его в виде инстилляций или мази в течение продолжительного времени. Обнаруженные у гепарина дезинфицирующие свойства объясняют возможность его применения в составе комплексной этиопатогенетической терапии различных заболеваний глазной поверхности. Имеющиеся на сегодняшний день глазные формы препарата в виде мази (ПАРИН-ПОС®), а также в виде глазных капель в комбинации с гиалуроновой кислотой (ХИЛОПАРИН-КОМОД®), производимые компанией «УРСАФАРМ Арцнаймиттель ГмбХ», позволяют точно дозировать препарат, достигая при этом максимального терапевтического эффекта.

## Литература/References

- McLean J. The thromboplastic action of cephalin. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1916;41(2):250–257.
- Bick M.W., Haines R.W. Local use of heparin in the eye; pellet implantation at an experimental filtering site. *Am J Ophthalmol*. 1949;32(6):774–780.
- Bick M.W., Wood R.M. Heparin and ocular hypersensitivity. *J Immunol*. 1950; 64(5):357–364.
- Bozac E., Brief G., Margesco F., Munteanu H. Heparin in the treatment of ocular burns caused by bases. *Ann Ocul (Paris)*. 1967;200(6):693–700.
- Aronson S.B., Elliott J.H., Moore T.E., Jr., O'Day D.M. Pathogenetic approach to therapy of peripheral corneal inflammatory disease. *Am J Ophthalmol*. 1970;70(1): 65–90.
- Lemp M.A. Cornea and sclera. *Arch Ophthalmol*. 1973;90(5):408–421.
- Hovingh P., Linker A. An unusual heparan sulfate isolated from lobsters (*Homarus americanus*). *J Biol Chem*. 1982;257(16):9840–9844.
- Medeiros G.F., Mendes A., Castro R.A. et al. Distribution of sulfated glycosaminoglycans in the animal kingdom: widespread occurrence of heparin-like compounds in invertebrates. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1475(3):287–294.
- Hovingh P., Linker A. Glycosaminoglycans in *Anodonta californiensis*, a Freshwater Mussel. *Biol Bull*. 1993;185(2):263–276.
- Pejler G., Danielsson A., Bjork I. et al. Structure and antithrombin-binding properties of heparin isolated from the clams *Anomalocardia brasiliana* and *Tivela mactroides*. *J Biol Chem*. 1987;262(24):11413–11421.
- Lidholt K., Lindahl U. Biosynthesis of heparin. The D-glucuronosyl- and N-acetyl-D-glucosaminyltransferase reactions and their relation to polymer modification. *Biochem J*. 1992;287:21–29.
- Pomin V.H. Sulfated glycans in inflammation. *Eur J Med Chem*. 2015;92:353–369.
- Bhushan I., Alabbas A., Sistla J.C. et al. Heparin depolymerization by immobilized heparinase: A review. *Int J Biol Macromol*. 2017;99:721–730.
- Ahmed T., Syryste T., Mendelsohn R. et al. Heparin prevents antigen-induced airway hyperresponsiveness: interference with IP3-mediated mast cell degranulation? *J Appl Physiol*. 1994;76(2):893–901.
- Farrugia B.L., Lord M.S., Melrose J., Whitelock J.M. The Role of Heparan Sulfate in Inflammation, and the Development of Biomimetics as Anti-Inflammatory Strategies. *J Histochem Cytochem*. 2018;66(4):321–336.
- Parish C.R. The role of heparan sulphate in inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2006; 6(9):633–643.
- Sato S., St-Pierre C., Bhaumik P., Nieminen J. Galectins in innate immunity: dual functions of host soluble beta-galactoside-binding lectins as damage-associated molecular patterns (DAMPs) and as receptors for pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). *Immunol Rev*. 2009;230(1):172–187.
- Kono H., Rock K.L. How dying cells alert the immune system to danger. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(4):279–289.
- Lever R., Page C.P. Novel drug development opportunities for heparin. *Nat Rev Drug Discov*. 2002;1(2):140–148.
- Tyrrell D.J., Horne A.P., Holme K.R. et al. Heparin in inflammation: potential therapeutic applications beyond anticoagulation. *Adv Pharmacol*. 1999;46: 151–208.
- Johnson Z., Proudfoot A.E., Handel T.M. Interaction of chemokines and glycosaminoglycans: a new twist in the regulation of chemokine function with opportunities for therapeutic intervention. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005; 16(6):625–636.
- 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.
- Wang L., Fuster M., Sriramapo P., Esko J.D. Endothelial heparan sulfate deficiency impairs L-selectin- and chemokine-mediated neutrophil trafficking during inflammatory responses. *Nat Immunol*. 2005;6(9):902–910.

24. Wan M.X., Zhang X.W., Torkvist L., Thorlacius H. Low molecular weight heparin inhibits tumor necrosis factor alpha-induced leukocyte rolling. *Inflamm Res.* 2001; 50(12):581–584.
25. Hoppensteadt D., Fareed J., Klein A.L. et al. 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.
26. Ceyhan B.B., Celikel T. Effect of inhaled low molecular weight heparin on methacholine-induced bronchoconstriction. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2000; 38(9):446–451.
27. Garrigo J., Danta I., Ahmed T. Time course of the protective effect of inhaled heparin on exercise-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(5):1702–1707.
28. 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.
29. Mulloy B., Hogwood J., Gray E. et al. Pharmacology of Heparin and Related Drugs. *Pharmacol Rev.* 2016;68(1):76–141.
30. Azad N., Zafar S., Khan A. Successful treatment of ligneous conjunctivitis with topical cyclosporine and heparin. *J AAPOS.* 2009;13(5):519–520.
31. Bauer M., Koinzer S., Oschlies I. et al. Ligneous conjunctivitis. *Ophthalmologie.* 2016;113(5):416–419.
32. Hiremath M., Elder J., Newall F. et al. Heparin in the long-term management of ligneous conjunctivitis: a case report and review of literature. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011;22(7):606–609.
33. Ku J.Y., Lichtinger A., Yeung S.N. et al. Topical fresh frozen plasma and heparin treatment of ligneous conjunctivitis in a Canadian hospital setting. *Can J Ophthalmol.* 2012;47(5):e27–28.
34. Frings A., Schargus M. Recovery From Amiodarone-Induced Cornea Verticillata by Application of Topical Heparin. *Cornea.* 2017;36(11):1419–1422.
35. Li Y., Wang W.P., Wang H.Y., Cho C.H. Intragastric administration of heparin enhances gastric ulcer healing through a nitric oxide-dependent mechanism in rats. *Eur J Pharmacol.* 2000;399(2–3):205–214.
36. 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.
37. 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.
38. 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 [Egorov E.A., Romanova T.B., Katz D.V. et al. Application of the solution HYLOPARIN-COMOD® in ophthalmological practice (pilot study). *RMJ "Clinical ophthalmology"*. 2014;4:207–212 (in Russ.)].
39. Егоров Е.А., Романова Т.Б., Оганезова Ж.Г., Тибиева З.У., Дзукаева Д.С. Результаты применения гепарин-содержащего смазывающего средства в лечении синдрома «сухого глаза». РМЖ «Клиническая офтальмология». 2017(3):135–140 [Egorov E.A., Romanova T.B., Oganezova J.G., Tibieva Z.U., Dzukaeva D.S. Results of application of heparin-containing lubricant in the treatment of dry eye syndrome. *RMJ "Clinical ophthalmology"*. 2017;3:207–212 (in Russ.)].
40. Ткаченко Н.В., Астахов Ю.С. Опыт применения Хилопарина в клинической практике. Офтальмологические ведомости. 2014;VII(4):53–62 [Tkachenko N.V., Astakhov S. Yu. Experience of using Hyloparin in clinical practice. *Ophthalmological sheets.* 2014;VII(4):53–62 (in Russ.)].
41. Joo K., Chun Y., Kim J. Clinical Effects of Combination Therapy Using Heparin and Phospholipid in Severe Dry Eye Syndrome. *J Korean Ophthalmol Soc.* 2010;51(8): 1047–1053.
42. Zhou L. Importance of recognition of ocular surface manifestation of rheumatic diseases. *Ophthalmology in China.* 2006;15(3):159–160.
43. 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 [Romanova T.B., Rabadanova M.G., Rybakova E.G. et al. The use of heparin-containing lubricant in clinical practice. *RMJ "Clinical ophthalmology"*. 2018;1:60–64 (in Russ.)].
44. Бржеский В.В., Калинина И.В. Комплексное лечение заболеваний роговицы ксеротического генеза. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2015;3:159–165 [Brzheskii V.V., Kalinina I.V. Complex treatment of xerotic corneal diseases. *RMJ "Clinical ophthalmology"*. 2015;3:159–165 (in Russ.)].
45. Бровкина А.Ф., Штешенко О.Н., Жукова О.Д. Формирование синдрома «сухого глаза» у больных эндокринной офтальмопатией. Офтальмология. 2014;11(4):26–30 [Brovkina A.F., Steshenko O.N., Zhukova O.D. Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy. *Ophthalmology in Russia.* 2014;11(4):26–30 (in Russ.)].
46. 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 [Babushkin A.E., Isangulova L.Kh., Fayzullina Kh.G. et al. The results of the use of Hyloparin-COMOD in ophthalmologist outpatient practice. *Point of view East — West.* 2016;4:41–43 (in Russ.)].
47. Очирова Е.К., Плеханов А.Н. Медикаментозное лечение ожогов глаз (обзор литературы). Бюллетень ВШЦ СО РАМН. 2010;73(3):364–369 [Ochirova E.K., Plekhanov A.N. Medicamentous treatment of eye burns (Literature review). *Acta Biomedica Scientifica.* 2010;73(3):364–369 (in Russ.)].
48. Teles G.G., Bastos J.A.V., Amary A. et al. Tratamento de queimadura de segundo grau superficial em face e pescoço com heparina tópica: estudo comparativo, prospectivo e randomizado. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica.* 2012;27:383–386 (in Portug.).
49. 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.
50. McKeag D., Maini R., Taylor H.R. The ocular surface toxicity of paraquat. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(3):350–351.
51. Yoon K.C., Im S.K., Kim J.C. et al. Prognosis of paraquat-induced ocular surface injury: therapeutic effect of amniotic membrane transplantation. *Cornea.* 2009;28(5):520–523.
52. Ustaoglu M., Solmaz N., Onder F. Ocular surface chemical injury treated by regenerating agent (RGTA, Cacicol20). *GMS Ophthalmol Cases.* 2017;7:Doc28.

**Сведения об авторах:** Ярцев Василий Дмитриевич — к.м.н., научный сотрудник отделения патологии слезного аппарата. ФГБНУ «НИИГБ». 119021, Российская Федерация, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11а. **Контактная информация:** Ярцев Василий Дмитриевич, e-mail: v.yartsev@niigb.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 24.04.2018.**

**About the authors:** Vasily D. Yartsev — PhD, research associate in lacrimal pathology 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:** author hasn't any financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 24.04.2018.**