

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

*E. V. VARLASHINA¹, S. V. YANCHENKO^{1,2},
C. N. SAHNOV^{1,3}, A. V. MALYSHEV^{1,2}*

ИЗМЕНЕНИЯ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ У БОЛЬНЫХ ГЛАУКОМНОЙ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ ДЛИТЕЛЬНЫЕ ИНСТИЛЛЯЦИИ БЕТА-БЛОКАТОРОВ С КОНСЕРВАНТОМ

*¹Кафедра глазных болезней Кубанского государственного медицинского университета,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: Vlyan2000@mail.ru;*

*²офтальмологическое отделение Краевой клинической больницы № 1
им. проф. С. В. Очаповского,*

Россия, 350000, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167. E-mail: KKB1@mail.ru;

*³Краснодарский филиал «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Фёдорова»,
Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6. E-mail: nok@mail.ru*

Обследованы 30 больных глаукомной оптической нейропатией (ГОН) с внутриглазным давлением, стабилизированным инстилляциями б-адреноблокаторов с консервантом, и жалобами на дискомфорт в глазах (1-я группа); 20 пациентов с впервые выявленной ГОН (2-я группа). Выполняли: стандартные исследования; модифицированное морфологическое обследование с расчётом коэффициентов муцинопродукции (КМП) и тканевой энтропии (КТЭ); мультицитокиновое исследование слёзной жидкости. У пациентов 1-й группы были выявлены признаки синдрома «сухого глаза» (ССГ), включающие комбинированный липидо-, водо-, муцинодефицит; эпителиопатию конъюнктивы (76,7%); конъюнктивы и роговицы (23,3%); выраженное снижение КМП при умеренном уменьшении числа бокаловидных клеток; увеличение КТЭ; повышение уровня как провоспалительных, так и Th1, Th2 цитокинов. Полученные данные необходимы для разработки обоснованной терапии данного варианта ССГ.

Ключевые слова: глазная поверхность, консерванты, глаукома.

E. V. VARLASHINA¹, S. V. YANCHENKO^{1,2}, S. N. SAHNOV^{1,3}, A. V. MALYSHEV^{1,2}

**OCULAR SURFACE'S DISORDERS IN GLAUCOMA PATIENTS
TREATED WITH LONG INSTILLATION OF BETA BLOCKERS WITH PRESERVATIVES**

¹Ophthalmology department Kuban state medical university,

Russia, 350063, Krasnodar, Sedina str/, 4. E-mail: Vlyan2000@mail.ru;

*²ophthalmology department, Krasnodar regional hospital № 1 named after prof. S. V. Ochapovsky,
Russia, 350000, Krasnodar, 1 str., May str., 167. E-mail: KKB1@mail.ru;*

*³the Krasnodar branch IRTC «Eye microsurgery» named after acad. S. N. Fyodorov,
Russia, 350012, Krasnodar, Krasnykh partizan str., 6. E-mail: nok@mail.ru*

The study included 30 patients with glaucomatous optic neuropathy (GON) with intraocular pressure stabilized by the instillation of b-blockers with a preservative and complaints of discomfort in the eye (1 group), 20 patients with newly diagnosed GON (2-group). Performed: a standard research; a modified morphological examination with the calculation of the mucin production factors (MPF) and tissue entropy (CHP), a multi-cytokin study of the tear liquid. 1st group patients showed signs of the syndrome of «dry eye» (SDE), including a combined lipid-, water-, mucin-deficit; epitheliopathy of conjunctiva (76,7%), conjunctiva and cornea(23,3%), marked reduction of the MPF at a moderate decrease in the number of goblet cells, and the CHP increase, a higher level of pro-inflammatory Th1 as well as of Th2 cytokines. The obtained data is necessary for the development of sound therapy options of the SDE of this type.

Key words: ocular surface, preservatives, glaucoma.

В настоящее время единственным доказанным способом сохранения зрительных функций при глаукомном поражении является снижение внутриглазного давления до целевого уровня [4]. Существует три основных пути реализации данной стратегии: применение местной гипотензивной терапии, лазерное воздействие и/или хирургическое лечение. Основным направлением лечебного воздействия во всех странах мира продолжает оставаться местная гипотензивная терапия [4, 6]. Длительные инстилляции глазных капель оказывают специфическое влияние на поверхность глаза, что преимущественно связано с воздействием консерванта. В состав большинства препаратов в качестве консерванта входит бензалкония хлорид (БАК) в различной концентрации. Присутствие консерванта в составе глазных капель необходимо для сохранения их стерильности, обеспечения стабильности препарата. В последние десятилетия было установлено, что БАК разрушает липидный слой прероговничной слезной пленки, снижает её стабильность [2, 3, 14, 16, 20, 22]. Указанные изменения вызывают субъективный дискомфорт, что приводит к снижению комплаенса и, как следствие, повышает риск дальнейшего необратимого повреждения волокон зрительного нерва и слоя ганглиозных клеток сетчатки. В клинике профессора Baudouin [12, 13] проведены исследования влияния БАК на культуру эпителиальных клеток, которые показали, что БАК *in vitro* оказывает токсическое действие на клетки эпителия, индуцирует оксидативный стресс, приводя в конечном итоге к гибели клеток.

Вместе с тем в условиях клиники проводились лишь единичные исследования пациентов, получавших БАК-содержащие препараты, результаты которых не вполне однозначны [2, 3, 5, 20]. Отчасти это обусловлено несовершенством классической техники импрессионной цитологии, предполагающей субъективный учёт патоморфологических признаков, отчасти – ограничениями метода иммуноферментного анализа, не позволяющего выполнять мультицитокининовые исследования единичных образцов слезной жидкости [17, 18]. Приведенные факты определили актуальность и предмет нашего исследования.

Цель исследования – оценить влияние б-блокаторов с консервантом на поверхность глаза у пациентов с глаукомной оптической нейропатией.

Материалы и методы исследования

Проведено клинико-функциональное обследование 30 пациентов (60 глаз, 1-я группа) с ГОН, предъявляющих жалобы на дискомфорт в глазах, и 20 больных (40 глаз, 2-я группа) с впервые выявленной ГОН, не получавших инстилляционной терапии. Демографическая характеристика ис-

следуемой группы: мужчин – 22 (44,0%), женщин – 28 (56,0%), средний возраст пациентов составил $69,48 \pm 5,03$ года (пожилой возраст, по ВОЗ).

Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз первичной I-II «А» открытоугольной глаукомы, стабилизированной инстилляциями 0,5%-ного тимолола, содержащего не менее 0,02% бензалкония хлорида ($\geq 0,1$ мг в мл), «стаж» инстилляционной терапии ≥ 1 года.

Критерии исключения: хирургические и лазерные вмешательства на глазном яблоке в течение последних трех месяцев, противопоказания к применению б-блокаторов.

Пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование: визометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, аппланационная тонометрия (по Маклакову), бесконтактная тонометрия (пневмотонометр «Reichert 7»), статическая автоматическая периметрия (периметр «OculusTwinfield 2», программа «Glaucoma Threshold»). Для оценки жалоб, характерных для синдрома «сухого глаза», определяли усредненный интегральный показатель субъективного дискомфорта по 4-балльной шкале: 0 – отсутствие признака, 1 – едва уловимые проявления признака, 2 – отчетливые проявления признака, 3 – резко выраженные проявления признака. У всех пациентов оценивался индекс нижнего слезного мениска; были выполнены пробы Норна (break-up time); тест Ширмера-I, тест Ширмера-II, анализ LIPCOF-теста (Lid-parallel Conjunctival Folds, по H. Hoh с соавт., 2002); оценивалось функциональное состояние мейбомиевых желез (компрессионный тест по M. S. Norn в модификации B. R. Korb, 2002), выраженная дисфункция мейбомиевых желез (ДМЖ) оценивалась в 3 балла, умеренная – в 2 балла, легкая – в 1 балл; определялся показатель ксероза глазной поверхности (окрашивание 2%-ным раствором лиссаминового зелёного, результат окрашивания производился по Franck`y).

Для оценки морфологического статуса тканей поверхности глаза использовали авторскую методику, разработанную на кафедре глазных болезней КубГМУ, включавшую: 1) применение оригинального инструмента для дозированного забора клеточного материала, позволяющего повысить воспроизводимость результатов исследования; 2) проведение компьютерного анализа фотоизображений с определением коэффициента тканевой энтропии, дающего возможность повысить точность диагностики изменений глазной поверхности; 3) расчет коэффициента муцинопродукции, позволяющего оценить интегральную муцин-продуцирующую активность эпителиальной выстилки конъюнктивы [8, 9, 10].

Указанный инструмент позволяет проводить дозированный забор клеточного материала конъюнктивы путём обеспечения стандартизации

усилия компрессии, которая составляет 15 граммов. Использование инструмента снижает вариабельность результатов забора (количество клеток в единичном отпечатке конъюнктивального эпителия) и значительно повышает воспроизводимость результатов исследования. Забор клеточного материала конъюнктивы (после инстилляционной анестезии) проводят на целлюлозно-ацетатный фильтр марки HATF с размером пор 0,45 мкм («Millipore Bioscience Division», США) путём дозированного прижатия инструмента к назальному сектору конъюнктивы в пределах экспонируемой глазной щели.

Перед проведением морфометрии отпечатки фиксировали, окрашивали по Май–Грюнвальду, по методу ШИК и фотографировали. С помощью программы для ЭВМ «M-Scan» [10] в автоматическом режиме рассчитывали КТЭ отпечатков, позволяющий судить об уровне структурно-информационной упорядоченности ткани, выраженности дистрофических изменений её клеток [1]. В отпечатках, окрашенных по методу ШИК, проводили: подсчёт среднего количества бокаловидных клеток (БК) в расчёте на 100 случайно отобранных цитологических объектов; определение среднего цитохимического коэффициента (СЦК) по G. Astaldi (1957), характеризующего содержание нейтральных полисахаридов в цитоплазме БК; расчёт коэффициента муцинопродукции (КМП = БК × СЦК, усл. ед.), для оценки муцин-продуцирующей активности эпителиальной выстилки [10]. Необходимо отметить, что классическая методика импрессионной цитологии конъюнктивы учитывает только количество БК в отпечатке, поэтому образцы конъюнктивы с нормальным количеством БК, но со сниженной функциональной активностью ошибочно оцениваются как вариант нормы. Расчет КМП позволяет интегрально оценить муцин-продуцирующую активность конъюнктивы и повысить точность исследования.

Всем пациентам было проведено мультицитокинное исследование единичных образцов слёзной жидкости. Забор проб слезной жидкости проводили из нижнего слёзного мениска при помощи полуавтоматического дозатора и одноразовых полимерных атравматичных наконечников 50 мкл (НП «Термо Фишер Сайнтифик», Россия). Стимуляция слёзопродукции не проводилась. Образцы СЖ помещали в пробирки Эппендорфа (1 ml), разбавляли стандартным буферным раствором до общего объёма 100 мкл и сохраняли до проведения исследования при температуре 20° С. В единичных образцах СЖ определяли количественные уровни (пг/мл) ключевых провоспалительных (IL-1-b, IL-6, IL-8, IL-12), Th1 (IL-2, INF-γ) и Th2 (IL-4, IL-10, IL-13) цитокинов путём проведения single-plex cytokine assay (Bio-Plex Assay; Bio-Rad Laboratories, США). Детектирующие платформы были калиброваны с высокой степенью чувствительности (от 2,39 до 30 000 пг/мл). В качестве одного из контролей использовали только пробы с разводящим буфером. Накопление данных исследования и их статистическая обработка проводились с использованием программного обеспечения «Bio-Plex» («Bio-Plex Manager software»).

С целью статистической обработки результатов исследования проводили: вычисление среднего арифметического значения по выборке (M) и среднего (стандартного) квадратичного отклонения (s). Для проверки достоверности различий средних величин в выборках, имеющих распределение, близкое к нормальному, использовали стандартный метод параметрической статистики – критерий Стьюдента. При отклонении от нормального распределения данных, а также при малом объёме выборки использовали критерий Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 1

Субъективные, функциональные и объективные признаки изменений глазной поверхности в группах наблюдения

Исследуемые показатели, M±s	Группы наблюдения	
	1-я группа	2-я группа
Интегральный показатель субъективного дискомфорта, баллы	2,40 ± 0,20*	1,10 ± 0,20
Тест Ширмера-I, мм	7,30 ± 0,60*	19,10 ± 1,40
Тест Ширмера-II, мм	3,40 ± 0,40*	8,30 ± 1,03
Проба Норна, с	5,50 ± 0,30*	8,60 ± 1,90
Тяжесть ДМЖ, баллы	2,60±0,3*	0,30±0.1
LIPCOF, баллы	2,80 ± 0,50*	1,10 ± 0,19
Индекс нижнего слезного мениска, у. е.	0,50 ± 0,20*	2,10 ± 0,18
Показатель ксероза, баллы	6,60 ± 0,30*	3,00 ± 0,32

Примечание: достоверность различий: * – $p < 0,05$.

Результаты исследования

Клинические данные, отражающие субъективные, функциональные и объективные признаки изменений глазной поверхности в группах сравнения, представлены в таблице 1.

В ходе исследования большинство пациентов 1-й группы жаловались на дискомфорт, чувство песка за веками, жжение после инстилляций индифферентных глазных капель. Во 2-й группе субъективные жалобы были выражены значительно в меньшей степени.

В ходе определения функциональных признаков состояния прероговичной слезной пленки (ПСП) было выявлено клинически значимое снижение break-up time в 1-й группе. Величина общей слезопродукции в 1-й группе снижена в сравнении с возрастной нормой, тогда как во 2-й группе этот показатель превышает возрастную норму (гиперлакремия). Основная слезопродукция снижена в обеих группах сравнения.

Объективные признаки изменения глазной поверхности по типу синдрома «сухого глаза» в группах сравнения были следующими: в 1-й группе слезный мениск практически отсутствовал, во 2-й группе был близок к норме. Данные LIPCOF-теста: в 1-й группе у большинства пациентов складка конъюнктивы превосходила высоту нормального слезного мениска, во 2-й группе выявлена складка высотой меньше нормального слезного мениска. Показатель ксероза поверхности глаза в 1-й группе более чем в 3 раза превышал данные 2-й группы наблюдения.

В ходе исследования функционального состояния мейбомиевых желез были получены следующие результаты: 1-я группа – в 33 глазах выявлена выраженная степень дисфункции мейбомиевых желез (при компрессии секрет выделялся менее чем из 25% выходных отверстий), на 27 глазах – умеренная степень дисфункции; 2-я группа сравнения – на 30 глазах при компрессии прозрачный секрет выделялся из 75% выводных протоков мейбомиевых желез, что оценивается как вариант нормы. В 10 глазах отмечалась

лёгкая степень дисфункции мейбомиевых желез – при компрессии прозрачный или «молочный» секрет выделялся не менее чем из 50% выводных отверстий.

Модифицированное морфологическое обследование эпителиальных клеток конъюнктивы пациентов 1-й группы при визуальном количественном анализе выявило изменения внешнего вида эпителиоцитов: эпителиоциты конъюнктивы имели в основном полигональную форму, отмечались увеличение их размеров и уменьшение ядерно-цитоплазматического соотношения; в большинстве клеток были обнаружены признаки альтерации и дистрофии. В отпечатках были зафиксированы безъядерные эксфолиативные эпителиальные чешуйки ($3,3 \pm 0,02$ в расчете на одно поле зрения). У пациентов 2-й группы эпителиоциты многослойного плоского эпителия располагались группами в виде пластов, по 7–8 клеток округлой формы со слабобазофильной цитоплазмой. Ядра эпителиоцитов имели овоидную или округлую форму, занимали большую часть клетки, а их хроматин был умеренно деконденсирован. Среди эпителиоцитов располагались БК. Признаки альтерации и дистрофии обнаружены в нескольких клетках. Данные о КТЭ и КМП в группах сравнения представлены в таблице 2.

С целью определения особенностей иммунологической реактивности поверхности глаза в исследуемых группах было проведено мультицитокинное исследование единичных образцов нестимулированной слезной жидкости. В таблице 3 представлены показатели уровней цитокинов слезной жидкости в группах сравнения.

Обсуждение

У пациентов 1-й группы (получавших длительные инстилляционные) показатель субъективного дискомфорта был в 2 раза больше, чем во 2-й группе, что свидетельствует о снижении качества жизни и ставит под вопрос соблюдение ими режима терапии. В 1-й группе снижение break-up time говорит о клинически значимом изменении стабильности ПСП,

Таблица 2

Исследуемые параметры при модифицированном морфологическом исследовании эпителиальной выстилки конъюнктивы в группах сравнения

Исследуемые параметры	Группы больных	
	1-я группа (M ± s)	2-я группа (M ± s)
Число эпителиоцитов с признаками альтерации	6,40 ± 0,10*	3,20 ± 0,20
Коэффициент тканевой энтропии, у. е.	3,05 ± 0,01*	1,30 ± 0,02
Количество БК, на одно поле зрения	4,30 ± 0,10*	5,00 ± 0,05
Коэффициент муцинопродукции, у. е.	6,44 ± 0,30*	15,20 ± 0,10

Примечание: * достоверность различия средних – $p < 0,05$.

Цитокиновый спектр нестимулированной слезной жидкости у больных ГОН, получавших бета-блокаторы с консервантом

Количественные уровни цитокинов слезной жидкости, M±s	Группы наблюдения	
	1-я группа	2-я группа
IL-6, пг/мл	294,4 ± 29,40**	73,60 ± 7,40
IL-8, пг/мл	789,2 ± 78,80*	197,30 ± 20,80
IL-12, пг/мл	149,2 ± 14,90*	38,80 ± 3,90
IL-2, пг/мл	45,5 ± 4,60*	9,10 ± 1,80
INF-γ, пг/мл	400,5 ± 40,1*	80,10 ± 8,30
IL-4, пг/мл	28,3 ± 2,80*	9,90 ± 2,30
IL-13, пг/мл	29,1 ± 2,90*	10,1 ± 1,00
IL-10, пг/мл	45,6 ± 4,60*	15,98 ± 3,10

Примечание: достоверность различий: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

тогда как во 2-й группе результат этого теста близок к возрастной норме. Величина общей слезопродукции в 1-й группе снижена в сравнении с показателями возрастной нормы (дефицит водного слоя ПСП), а во 2-й группе этот показатель превышает возрастную норму (гиперлакримия, обусловленная увеличением объема рефлекторного слезоотделения). Объективные признаки изменения глазной поверхности по типу ССГ во 2-й группе близки к возрастной норме, а в 1-й группе соответствуют диагностическим критериям для ССГ средней степени тяжести. В ходе исследования функционального состояния мейбомиевых желез в 1-й группе сравнения выявлена умеренная и выраженная степень дисфункции мейбомиевых желез и, как следствие, наличие липидодефицита.

Если при визуальном количественном анализе в 1-й группе сравнения определялись незначительные изменения конъюнктивальной выстилки, то по данным компьютерной морфометрии микроскопических изображений отпечатков конъюнктивального эпителия были обнаружены выраженные изменения передней поверхности глаза: достоверное повышение КТЭ более чем в 2,5 раза, достоверное снижение КМП более чем в 2 раза при незначительном снижении числа БК.

Применение мультицитокинового исследования слезной жидкости позволяет определять весь цитокиновый спектр слезной жидкости и делать вывод о профиле иммуновоспалительной реакции. Предыдущие исследования местного иммунитета с помощью иммуноферментного анализа слезной жидкости выявляли количественные изменения отдельных цитокинов. Так, в исследовании К. Yoon et al. [19] и М. Fodor et al. [14] выявлено повышение уровня IL-6 в слезной жидкости больных ССГ. Ю. Ф. Майчук и соавт. [7] определили, что у больных блефароконъюнктивальной формой ССГ в слезной жидкости отсутствует INF-γ. По данным Н. А. Ермаковой [11], при ССГ

происходит смещение иммунного ответа в сторону Th1 типа с преимущественной продукцией цитокинов IL-2, INF-γ, TNF-α. Проведенные нами исследования выявили повышение как провоспалительных, так и Th1 и Th2 цитокинов.

Таким образом, если у больных 2-й группы присутствуют лишь отдельные функциональные предпосылки к возникновению ССГ, то у пациентов 1-й группы имеется ССГ с комбинированным липидо-, водо-, муцинодефицитом, а не изолированный липидодефицит, связанный с разрушением липидов слезной пленки консервантом, как отмечено в работах [14, 16, 20, 22], а также признаки иммунного воспаления передней поверхности глаза с активацией как клеточного, так и гуморального звена иммунного ответа. Указанные изменения у пациентов 1-й группы приводят к ксеротическому поражению тканей глазной поверхности: конъюнктивы (у 76,7% больных); конъюнктивы и роговицы (у 23,3% пациентов).

Полученные результаты мотивируют поиск патогенетически обоснованных методов лечения передней поверхности глаза. Слезозаместительная терапия должна включать препараты, замещающие водную фазу ПСП и имитирующие ее муциновый слой. Для стабилизации липидного слоя ПСП необходима терапевтическая гигиена век, которая стимулирует открытие устьев протоков мейбомиевых желез.

Результаты мультицитокинового исследования диктуют необходимость оптимизации подходов терапии передней поверхности глаза, целью которой является купирование иммуновоспалительного процесса. Существует несколько возможных вариантов иммуномодуляторной терапии передней поверхности глаза: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС); цитостатики; глюкокортикостероиды. НПВС (в частности, диклофенак) оказывают противовоспалительное действие в основном через подавление циклооксигеназы-1 и циклооксигеназы-2,

снижают концентрации провоспалительных цитокинов. Вместе с тем НПВС увеличивают концентрации Th2 цитокинов, которые повышены у пациентов с ГОН, длительно получающих препараты с консервантами. Механизм противовоспалительного действия цитостатиков связан со способностью препарата подавлять активность Т-лимфоцитов. Препарат вызывает ощущение жжения, что усугубляет субъективные проявления ССГ. Глюкокортикостероиды подавляют синтез цитокинов, но при применении более 10 дней повышают ВГД, что ведет к прогрессированию ГОН и, как следствие, снижению зрительных функций. Таким образом, существующие подходы к обоснованной иммуномодуляторной терапии рассматриваемого нами варианта ССГ не лишены определённых недостатков и требуют дальнейшей оптимизации.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Пациенты, длительно получающие местную гипотензивную терапию препаратами с консервантом и предъявляющие жалобы на дискомфорт в глазах, нуждаются в комплексном обследовании поверхности глаза.

2. Оригинальные методы, разработанные на кафедре глазных болезней КубГМУ (модифицированное морфологическое обследование с расчётом коэффициентов муцинопродукции и тканевой энтропии), более информативны по сравнению с классической импрессионной цитологией.

3. Мультицитокиновое исследование слёзной жидкости максимально информативно характеризует состояние местного иммунитета поверхности глаза.

4. Влияние местной гипотензивной терапии на поверхность глаза требует дальнейшего изучения для разработки обоснованной терапии и коррекции патологических изменений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г. А. Медицинская морфометрия. – М.: «Мед.», 1990. – 384 с.
2. Астахов С. Ю., Ткаченко Н. В. Первый опыт применения b-блокаторов без консерванта // Офтальмологические ведомости. – 2010. – Т. III. № 2. – С. 66–70.
3. Воронцова О. А., Бржеский В. В. Влияние b-адреноблокаторов на развитие синдрома «сухого глаза» у детей с врожденной глаукомой // Офтальмологические ведомости. – 2010. – Т. III. № 3. – С. 24–26.
4. Егоров Е. А., Астахова Ю. С. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2011. – С. 280.
5. Ерёменко А. И., Янченко С. В. Модифицированная импрессионная цитология у больных вторичным синдромом «сухого глаза», обусловленным инстилляциями глазных капель с наличием консерванта // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 9. – С. 48–50.

6. Кански Дж. Клиническая офтальмология: Пер. на рус. / Под ред. В. П. Еричева. – М., 2006. – С. 193–269.

7. Майчук Д. Ю. Патогенетическая роль воспаления в формировании вторичного сухого глаза // Современные методы диагностики в офтальмологии: Сборник научных статей. – Москва, 2006. – С. 412–414.

8. Янченко С. В., Ерёменко А. И. и др. Инструмент для дозированной взятия клеточного материала с конъюнктивы глазной поверхност. Патент РФ на изобретение № 2373905 (Россия).

9. Янченко С. В., Малышев А. В., Сахнов С. Н., Варлашана Е. В., Рудашова А. С. Инструмент для забора пробы клеточного материала конъюнктивы. Патент РФ на полезную модель № 131966 (Россия), заявка № 2013115960, зарегистрировано в Государственном реестре полезных моделей РФ 10.09.13.

10. Янченко С. В., Евлевский А. А. Программа для ЭВМ «Оценка состояния глазной поверхности при синдроме «сухого глаза». Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 25 ноября 2009 г. № 2009616529.

11. Ермакова Н. А. Роль лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми, в возникновении поражения поверхности глаза // X Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Федоровские чтения – 2012»: Сб. тез / Под общей ред. Б. Э. Малюгина. – М.: изд-во «Офтальмология», 2012. – 207 с.

12. Baudouin C. Detrimental effect of preservatives in eyedrops: implications for the treatment of glaucoma // Act. ophthalmol. – 2008. – Vol. 86. № 7. – P. 716–726.

13. Baudouin C., Hamard P., Liang H. et al. Conjunctival epithelial cell expression of interleukins and inflammatory markers in glaucoma patients treated over the long term // Ophthalmology. – 2004. – Vol. 111. № 12. – P. 2186–2192.

14. Burstein N. L. The effects of topical drugs and preservatives on the tears and corneal epithelium in drue eye // Trans. ophthalmol. Soc. U. K. – 1985. – Vol. 104. Pt. 4. – P. 402–409.

15. Fodor M. et al. Enhanced release of IL-6 and IL-8 into tears in various anterior segment eye disease // Ophthalmol. res. – 2006. – Vol. 38. № 4. – P. 182–188.

16. Kaercher T., Honig D., Barth W. How the most common preservative affects the Meibomian lipid layer // Orbit. – 1999. – Vol. 18. – P. 89–98.

17. McKelvie P. Ocular surface impression cytology // Adv. anat. pathol. – 2003. – Vol. 10. № 6. – P. 328–337.

18. Singh R., Joseph A., Umamathy T. et al. Impression cytology of the ocular surface // Br. j. ophthalmol. – 2005. – Vol. 89. № 12. – P. 1655–1659.

19. Sonoda S., Uchino E., Nakao K., et al. Inflammatory cytokine of basal and reflex tears analyzed by multicytokine assay // Br. j. ophthalmol. – 2006. – Vol. 90. – P. 120–122.

20. Stewart W. C., Stewart J. A., Nelson L. A. Ocular surface disease in patients with ocular hypertension and glaucoma // Cur. eye res. – 2011. – № 36. – P. 391–398.

21. Yoon K. C., Jeong I. Y., Park Y. G., et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in tears of patients with dry eye syndrome // Cornea. – 2007. – № 26. – P. 431–437.

22. Wu K. Y., Wang H. Z., Hong S. J. Cellular cytotoxicity of antiglaucoma drugs in cultured corneal endothelial cells // Kaohsiung. j. med. sci. – 2007. – № 23. – P. 105–111.

Поступила 23.04.2014