



УДК 617.711-018.1+617.764.1-008.8]:617.764-092-085.33.

Н. Г. Завгородняя<sup>1,2</sup>, А. А. Брижань<sup>1,2</sup>

### Цитологический статус конъюнктивы и изменения качественного состава слезы у пациентов с синдромом «сухого глаза» после инстилляций современных топических фторхинолонов

<sup>1</sup>Запорожский государственный медицинский университет,<sup>2</sup>Клиника современной офтальмологии «ВІЗУС», г. Запорожье**Ключевые слова:** фторхинолоны, конъюнктивит, кристаллография.

Рациональным методом профилактики послеоперационного эндофтальмита признаны инстилляционные в конъюнктивальную полость антибактериальных препаратов группы фторхинолонов. С целью изучения влияния инстилляций современных фторхинолонов на качественный состав слезы и цитологический статус конъюнктивы у больных с катарактой и проявлениями синдрома «сухого глаза» обследовали 102 пациента (109 глаз) в возрасте 36–87 лет. Исследовали качественный состав слезы методом кристаллографии, провели цитологическое исследование эпителия конъюнктивы методом импрессионной цитоскопии. Отмечено наличие патологических признаков в кристаллограмме нативной слезы в 72,3%, дистрофические изменения эпителия конъюнктивы – в 86,8%. В 11% случаев в кристаллограмме нативной слезы обнаружен специфический морфотип кристаллов в виде крестов. Наличие этого феномена имеет достоверную связь ( $r=0,53$  по Спирмену) с тяжелой степенью дистрофии эпителия конъюнктивы. Инстилляционные современных фторхинолонов усиливают дистрофические изменения эпителия конъюнктивы.

### Цитологічний статус кон'юнктиви та зміни якісного складу сльози у пацієнтів із синдромом «сухого ока» після інстиляцій сучасних топічних фторхінолонів

Н. Г. Завгородня, Г. О. Брижань

Рациональным методом профилактики послеоперационного эндофтальмита признано инстилляцию в конъюнктивальную порожнину антибактериальных препаратов группы фторхинолонов. С целью изучения влияния инстилляций современных фторхинолонов на качественный состав слезы и цитологический статус конъюнктивы у больных с катарактой и синдромом «сухого глаза» обследовали 102 пациента (109 очей) в возрасте 36–87 лет. Вивчали якісний стан сльози методом кристаллографії, виконали цитологічне дослідження епітелію кон'юнктиви методом імпресійної цитоскопії. Встановили наявність патологічних змін кристаллограми нативної сльози в 72,3%, дистрофічні зміни епітелію кон'юнктиви – в 86,8%. В 11% випадків у кристаллограмі нативної сльози визначили специфічний морфотип кристалів у вигляді хрестів. Наявність цього феномена має вірогідний зв'язок ( $r=0,53$  за Спірменом) із важким ступенем дистрофії епітелію кон'юнктиви. Інстиляції сучасних фторхінолонів посилюють дистрофічні зміни епітелію кон'юнктиви.

**Ключові слова:** фторхінолони, кон'юнктивит, кристаллографія.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №3 (84). – С. 52–58

### Cytologic status changes of the conjunctiva and tears qualitative composition in patients with «dry eye» syndrome after instillation of modern topical fluoroquinolones

N. G. Zavgorodnyaya, A. A. Brizhan

Aim. Use of the antibiotics for eye was approved as a rational method for reducing the risk of postoperative endophthalmitis. The aim of our investigation was to study the influence of the modern topical fluoroquinolones on the qualitative composition of tears and cytological status of the conjunctiva in patients with cataract and «dry eye» syndrome.

Methods and results. 102 patients (109 eyes) aged 36–87 years was examined. Qualitative composition of tear fluid was studied with method of native tears crystallography and conjunctiva cytological study using impression cytology method.

In 72.3% of cases the tears crystallography showed signs of pathology. Cytological examination of conjunctiva showed dystrophy in 86,8% of cases. In 11% of the patients typical cross-shaped crystals were detected.

Conclusion. Correlation dependence analysis showed statistically significant positive relationship (Spearman's correlation  $r=0.53$ ) between the presence of cross-shaped crystals in crystallography and severe dystrophy of conjunctiva epithelium. Instillation of modern topical fluoroquinolones worsen the cytological status of conjunctiva epithelium.

**Key words:** Fluoroquinolones, Conjunctiva, Crystallography.

Zaporozhye medical journal 2014; №3 (84): 52–58

Фармакологическое сопровождение современной катарактальной хирургии подразумевает использование нескольких групп препаратов, таких как мидриатики, нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды, антибиотики, антисептики, кератопротекторы, лубриканты. Необходимость в использовании того или иного препарата и способа его введения определяется периодом предоперационной подготовки, интраоперационного или послеоперационного медикаментозного сопровождения [6]. Применение антибактериальных глазных капель перед

операцией признано рациональным методом для сокращения количества бактерий в конъюнктивальной полости и снижает риск возникновения послеоперационного эндофтальмита [6,7]. Основные требования к антибактериальным препаратам в офтальмохирургии:

- широкий спектр действия в отношении потенциальных возбудителей;
- способность создавать необходимую минимальную повреждающую концентрацию во влаге передней камеры;
- минимальная токсичность по отношению к тканям глаза.

© Н. Г. Завгородняя, А. А. Брижань, 2014



Этим требованиям отвечают антибактериальные препараты группы фторхинолонов (ФХ) III–IV поколения. На фармацевтическом рынке Украины препараты этой группы представлены в виде 0,5% раствора моксифлоксацина – IV поколение ФХ, самоконсервирующегося раствора (препарат «Vigamox», Alcon) и 0,5% раствора левофлоксацина – III поколение ФХ, содержит консервант бензалкония хлорид (препарат «Oftaquix», Santen).

Вопрос токсичности ФХ активно обсуждается в медицинской литературе. Влияние топических ФХ на выживаемость клеток эпителия роговицы при исследовании *in vitro* культуральным методом показывает меньшую выживаемость эпителиоцитов в растворе моксифлоксацина, в то время как в равнозначном растворе левофлоксацина выживаемость эпителиоцитов сравнима с контролем [9]. В экспериментах *in vivo* на животных и на здоровых добровольцах большинство исследователей не находят статистически значимых изменений в состоянии эпителия роговицы и конъюнктивы (при использовании конфокальной микроскопии) [8, 10]. В доступной нам специализированной литературе не обнаружены сведений о влиянии инстилляций топических ФХ на эпителий конъюнктивы у пациентов с проявлениями синдрома «сухого глаза» (ССГ).

#### Цель работы

Изучение влияния инстилляций современных топических фторхинолонов на качественный состав слезы и цитологический статус конъюнктивы у пациентов с катарактой и ССГ.

#### Пациенты и методы исследования

В клиническую группу исследования вошли 102 пациента (109 глаз) в возрасте 36–87 лет. Все больные готовились к операции факоэмульсификации катаракты. Обследование пациентов, дальнейшее хирургическое лечение и наблюдение выполнено на базе Запорожской клиники современной офтальмологии «ВІЗУС», которая является базой кафедры офтальмологии Запорожского государственного медицинского университета.

Критерием включения пациентов в группу исследования было отсутствие каких-либо инстилляций в конъюнктивальную полость в течение ближайших 4 недель перед обращением в клинику. Пациенты были разделены на две группы. В первую группу исследования вошли 51 пациент (54 глаза), которым в качестве предоперационной подготовки назначали инстилляцию ФХ IV поколения 0,5% моксифлоксацина («Vigamox» Alcon, без консерванта) в режиме 4 раза в день в течение 3–4 дней. Вторую группу сформировали из 51 пациента (55 глаз), которым в качестве предоперационной подготовки назначали инстилляцию ФХ III поколения 0,5% левофлоксацина («Oftaquix», Santen, содержит консервант бензалкония хлорид (БАХ)) в режиме 4 раза в день в течение 3–4 дней.

Первое исследование выполнено при первичном обращении пациентов в клинику. Оно включало стандартное офтальмологическое обследование: визометрию, периметрию, тонометрию, диагностические тесты ССГ (тест Ширмера, тест Норна, тест Джонес), биомикроскопию переднего и заднего отрезка глаза, а также исследование качественного состава слезной жидкости (СЖ) методом кристаллографии нативной слезы и цитологическое исследование конъюнктивы методом импрессионной цитоскопии (ИЦ). Повтор-

ное обследование пациентов проведено непосредственно перед факоэмульсификацией катаракты (спустя 3–4 дня инстилляций топических ФХ), оно включало диагностические тесты ССГ, биомикроскопию переднего отрезка глаза, исследование качественного состава СЖ методом кристаллографии, исследование цитологического статуса конъюнктивы методом ИЦ.

Методика выполнения ИЦ: после проведения местной анестезии к поверхности конъюнктивы в верхне-наружном квадранте на расстоянии 2–3 мм от лимба прикладывали ацетатно-целлюлозный фильтр Biopore с размером пор 0,4 μm (Biopore Millicell-® CM 0,4 μm ICM1250 MILLIPORE). Фильтры с полученным материалом фиксировали в смеси Никифорова, окрашивали гематоксилин-эозином и по Пананиколау. Готовый препарат покрывали полистиролом и изучали методом световой микроскопии при увеличении ×40, ×90, ×150. Метод ИЦ позволяет оценить состояние эпителиального пласта в пределах 3–4 слоев клеток. Исходную цитологическую картину конъюнктивы определяли при первичном обследовании пациентов, она стала контролем для каждого пациента. Всего выполнено 108 цитологических исследований конъюнктивы у 41 пациента (54 глаза), из них 22 пациента (30 глаз) из первой группы, 19 (24 глаза) – из второй. Препараты описывали, протоколировали, фотографировали. Для анализа данных ИЦ исследования эпителия конъюнктивы разработали систему оценки ИЦ препарата в баллах (табл. 1).

Таблица 1

#### Оценка степени дистрофии эпителия конъюнктивы в баллах

Признак	Балльная оценка
Плотность клеток эпителиального пласта в поле зрения	1-1/2 ПЗ – 0 баллов 1/3-1/4 ПЗ – 1 балл Группы разрозненных клеток – 2 балла
Межклеточные соединения	Плотные латеральные соединения – 0 баллов Разрыв соединений – 1 балл Разрозненные клетки – 2 балла
Соотношение ядроцитоплазма	1:1–1:2 – 0 баллов 1:4 – 1 балл ≥ 1:6 – 2 балла
Ядро	Норма – 0 баллов кариопикноз – 1 балл кариорексис – 2 балла кариолизис – 3 балла
Бокаловидные клетки	множественные – 0 баллов единичные (3–5 в ПЗ) – 1 балл отсутствуют – 2 балла
Лимфоциты	отсутствуют – 0 баллов единичные (до 3 в ПЗ) – 1 балл множественные – 2 балла
Фиброциты	отсутствуют – 0 баллов единичные (до 3 в ПЗ) – 1 балл множественные – 2 балла

Применение балльной оценки ИЦ препаратов эпителия конъюнктивы позволило разработать градацию степени выраженности дистрофических изменений:

- до 10 баллов – цитологическая картина соответствует норме;
- от 11 до 25 баллов – легкие дистрофические изменения эпителия конъюнктивы;
- от 26 до 40 баллов – средняя степень тяжести дистрофии эпителия конъюнктивы;



- 41 и более баллов (наибольший – 66 баллов) – тяжелая степень дистрофии эпителия конъюнктивы.

Для кристаллографического анализа слезной жидкости (СЖ) проводили забор слезы из нижнего конъюнктивального свода атрауматичной канюлей [2]. Далее СЖ помещали на обезжиренное предметное стекло. После высыхания полученные фации осматривали при помощи светового микроскопа. Всего выполнено 218 кристаллографических исследований нативной слезы у 102 пациентов (109 глаз). Анализ полученных данных морфологической структуры фаций СЖ проводили с учетом соотношения поясов кристаллизации по ширине и характера морфологической структуры кристаллов в каждом из поясов.

#### Результаты и их обсуждение

Результаты клинического обследования пациентов показали проявления ССГ различной степени тяжести. Согласно классификации синдрома «сухого глаза», предложенной Е.Е. Сомовым и В.В. Бржеским [4], легкая степень тяжести ССГ с микропризнаками ксероза конъюнктивы и рефлекторной гиперсекрецией СЖ обнаружена у 9,4% обследованных. Средняя степень тяжести ССГ с нормальным и умеренно сниженным уровнем продукции слезной жидкости отмечена у 24,3% пациентов; тяжелая степень ССГ на фоне выраженного снижения продукции слезной жидкости – у 66,3%.

Результаты исследований качественного состава СЖ методом кристаллографии позволили выделить два основных типа кристаллизации СЖ. Первый тип соответствует норме, отмечен на 30 глазах (в 27,7% случаев). В норме в фациях СЖ наблюдают четко выделенный периферический пояс кристаллизации в виде равномерной или волнообразной полосы с характерными радиально или хаотично направленными трещинами. Промежуточный пояс представлен папоротникообразными кристаллами с прямыми или изогнутыми лучами первого и второго порядка; центральный пояс – мелкими или крупными полиморфными кристаллами. Соотношение поясов кристаллизации соответствует пропорции 1:3,5:3 (рис. 1) или 1:2:4 (рис. 2).

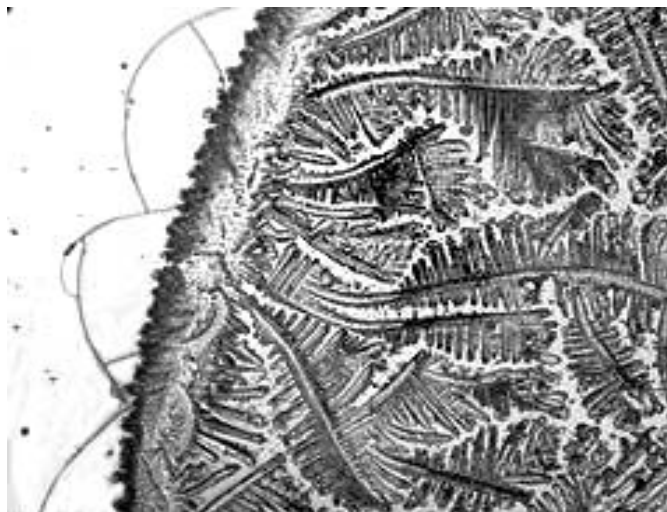


Рис. 1. Фрагмент фации СЖ в норме. Пациентка М., 75 лет, правый глаз. Д/з.: Незрелая катаракта правого глаза, начальная катаракта левого глаза, ССГ. Увеличение 40<sup>х</sup>. Равномерный периферический пояс с дугообразными трещинами, в промежуточном поясе папоротникообразные кристаллы с длинными осевыми лучами. Соотношение поясов кристаллизации соответствует 1:3,5:3.

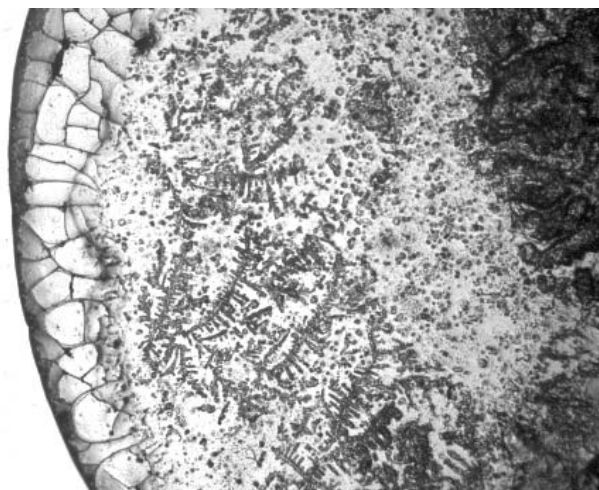


Рис. 2. Фрагмент фации СЖ в норме. Пациентка Д., 74 года, левый глаз. Д/з.: Незрелая катаракта левого глаза, артефакция правого глаза, ССГ. Увеличение 40<sup>х</sup>. Волнообразный с хаотичными трещинами периферический пояс, папоротникообразные кристаллы с тонкими и короткими осевыми лучами, расширен центральный пояс с мелкими аморфными кристаллами. Соотношение поясов кристаллизации – 1:2:4.

Аналогичная картина в кристаллограмме слезной жидкости описана в работах Г.А. Шилкина и соавт. [5]. Так, авторы изучали особенности кристаллографии нативной слезы при различных дистрофических заболеваниях глаза, в том числе у пациентов с катарактой.

Второй тип кристаллизации СЖ наблюдали на 79 глазах (72,3%). В данных случаях в кристаллограмме СЖ отметили патологические признаки, которые проявляются в виде нарушения формирования поясов кристаллизации, отсутствии четкой морфологической картины кристаллов. Соотношение поясов кристаллизации варьирует в таких пропорциях: 1:0:6–8 (рис. 3) или 1:1,5:4,5 (рис. 4).

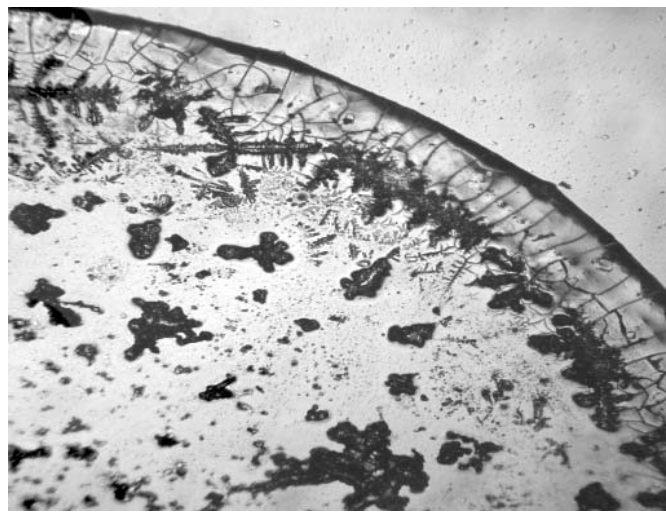


Рис. 3. Фрагмент фации СЖ с патологическими признаками. Пациентка Г., 78 лет, правый глаз. Д/з.: Незрелая катаракта правого глаза, артефакция левого глаза, ССГ. Увеличение 40<sup>х</sup>. Выражен периферический пояс с хаотичными трещинами, промежуточный пояс не выражен, центральный пояс представлен аморфными кристаллами. Соотношение поясов кристаллизации: 1:0:6–8.

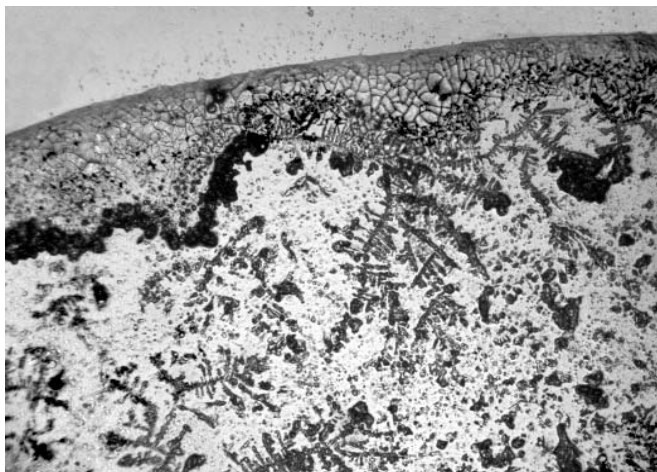


Рис. 4. Фрагмент фации СЖ с патологическими признаками. Пациент К., 69 лет, левый глаз. Д/з.: незрелая катаракта левого глаза, артефакция правого глаза. Увеличение 40 $\times$ . Волнообразный периферический пояс с мелкими трещинами. В промежуточном поясе хаотично расположены обрывистые папоротникообразные кристаллы, мелкие аморфные кристаллы в центральной зоне. Соотношение поясов кристаллизации 1:1,5:4,5.

Периферический пояс кристаллизации не имеет четких границ, характерно редкое хаотичное растрескивание. Промежуточный пояс не выражен, хаотично расположены прерывистые лучи папоротникообразных кристаллов, отложение крупных аморфных конгломератов в зоне промежуточного пояса, расширение центральной зоны кристаллизации с мелкими аморфными или четырехугольными кристаллами.

Изменение ширины поясов кристаллизации СЖ свидетельствует о снижении концентрации веществ, соответствующих данному поясу. Так, для промежуточного пояса характерна кристаллизация веществ со средней молекулярной массой – альбумины, иммуноглобулины, полисахариды и т.д. Подобные характерные изменения в кристаллографической картине слезной жидкости описаны в работах Н.Г. Завгородней и О.А. Исаковой. Авторы исследовали особенности качественного состава слезной жидкости у пациентов с катарактой и с синдромом сухого глаза [1].

Среди всех осмотренных образцов фаций нативной слезы отмечены атипичные кристаллы в промежуточной зоне фаций нативной слезы, собранной с 12 глаз, что составляет 11% случаев. Кристаллы имеют крестообразную форму с толстыми короткими лучами. Крестообразные кристаллы представлены в промежуточной зоне как один морфотип (рис. 5) либо могут быть «вставлены» среди папоротникообразных кристаллов (рис. 6).

В доступной научной литературе мы не нашли описания этого феномена кристаллизации слезы или соответствия этого признака той или иной глазной патологии.

Спустя 4 дня инстилляций препаратов проведено повторное обследование пациентов. При анализе данных кристаллографии СЖ после инстилляций топических ФХ отметили ряд специфических изменений, связанных с кристаллизацией лекарственного вещества в фации СЖ.

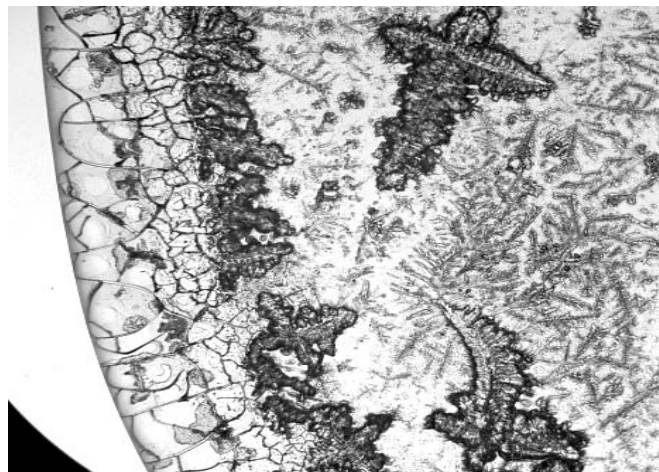


Рис. 5. Фрагмент фации слезы, феномен крестообразных кристаллов. Пациентка Н., 60 лет, правый глаз. Д/з.: зрелая катаракта правого глаза, незрелая катаракта левого глаза, ССГ. Увеличение 40 $\times$ . Четко выражен периферический пояс, промежуточный пояс представлен крупными крестообразными кристаллами.



Рис. 6. Фрагмент фации слезы, феномен крестообразных кристаллов. Пациент К., 73 года, правый глаз. Д/з.: незрелая катаракта обоих глаз, ССГ. Увеличение 40 $\times$ . Краевая зона четко сформирована, хаотичные трещины, в промежуточной зоне крестообразные кристаллы «вставлены» среди папоротникообразных, препятствуя их четкому формированию.

Молярный вес моксифлоксацина составляет 401,4 г/моль, согласно физико-химическим закономерностям кристаллообразования в сложных растворах, в процессе кристаллизации слезной жидкости после инстилляций моксифлоксацина появление его кристаллов можно ожидать в промежуточной зоне кристаллограммы.

После инстилляций 0,5% моксифлоксацина в кристаллографии нативной слезы у пациентов с патологическими признаками в кристаллограмме СЖ отмечается нормализацию пространственной ориентации слезной жидкости. Появляется четкое разделение зон кристаллизации, в промежуточном поясе определяется рост папоротникообразных кристаллов с изогнутыми лучами, в зоне перехода промежуточного пояса в центральный рост папоротникообразных кристаллов прерывается отложениями крупных чешуйчатых кристаллов (рис. 7 А, В).

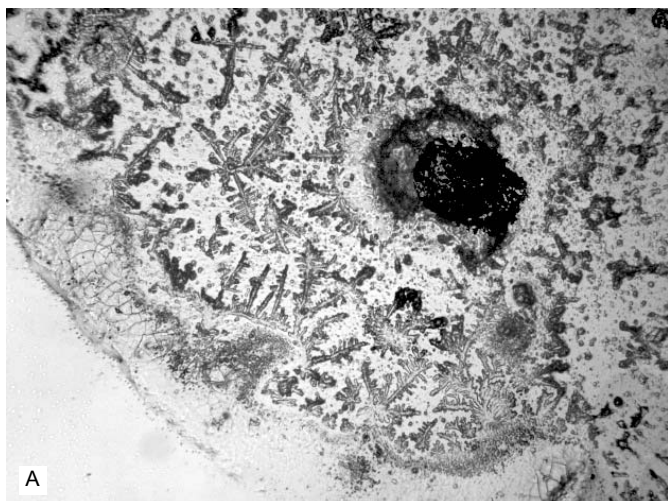


Рис. 7. Фрагменты фации слезы, правый глаз, пациент А., 45 лет. Д/з.: Зреющая катаракта правого глаза, начальная катаракта левого глаза, ССГ. Увеличение 40 $\times$ . А. Фация нативной слезы с патологическими признаками: волнообразный периферический пояс, промежуточная зона не выражена, обрывистые лучи папоротникообразных кристаллов. В. Фация нативной слезы после 4 дней инстилляций 0,5% моксифлоксацина. Периферический пояс равномерный, четко выражен, в промежуточной зоне – рост извилистых папоротникообразных кристаллов. Отложение чешуйчатых кристаллов в зоне перехода промежуточного в центральный пояс кристаллизации.

Появление чешуйчатых кристаллов в кристаллографии нативной слезы после инстилляций 0,5% моксифлоксацина связано, вероятно, с кристаллизацией борной кислоты, которая входит в состав коммерческого препарата «Vigamox» как буферный компонент. По физико-химическим свойствам борная кислота – бесцветное кристаллическое вещество с молярным весом 61,83 г/моль, слабо растворимое в воде, в сухом виде формирует мелкие чешуйчатые кристаллы, местом ее кристаллизации в фации слезы будет центральная зона.

Молярный вес левофлоксацина составляет 361,4 г/моль. Исходя из физико-химических принципов кристаллообразования, кристаллизацию его молекул в капле нативной слезы можно ожидать в промежуточной зоне. После инстилляций 0,5% левофлоксацина в кристаллографии нативной слезы отметили следующие изменения. У пациентов как с

нормальным типом кристаллограммы, так и с признаками патологии в кристаллограмме СЖ отмечают формирование четкого широкого периферического пояса кристаллизации с включениями из точечных кристаллов, промежуточный пояс представлен ветвистыми кристаллами, исходящими из единой точки кристаллизации (рис. 8 А, В).

Анализ полученных данных ИЦ исследования конъюнктивы с применением балльной системы оценки препаратов показывает, что среди всех обследованных пациентов только на 7 глазах (13,2% случаев) цитологическая картина эпителия конъюнктивы соответствует норме. Легкая дистрофия эпителия конъюнктивы отмечена на 11 глазах (18,4%). Средняя степень тяжести дистрофии эпителия конъюнктивы наиболее распространена, ее обнаружили на 22 глазах (42,1%). Тяжелая степень дистрофии эпителия конъюнктивы – на 14 глазах (26,3%).

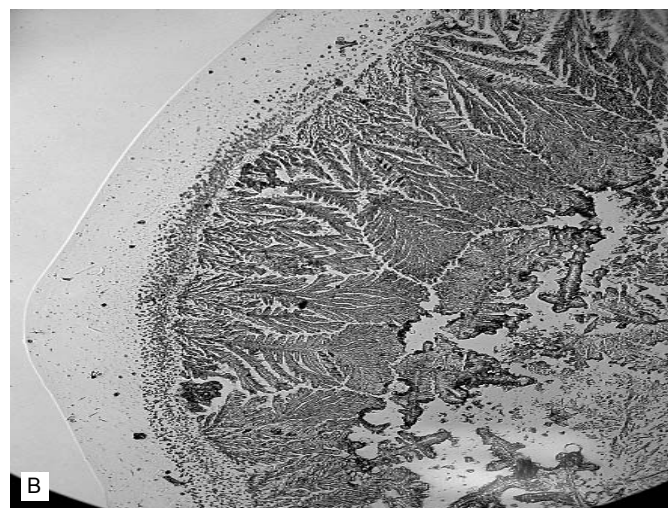


Рис. 8. Фрагмент фации слезы, правый глаз, пациентка Л., 68 лет. Д/з.: Зреющая катаракта правого глаза, незреющая катаракта левого глаза. Увеличение 40 $\times$ . А. Фрагмент фации слезы с патологическими признаками: периферический пояс достаточно выражен, хаотичное растрескивание, промежуточный пояс представлен короткими прерывистыми лучами папоротникообразных кристаллов, расположенных хаотично. В. Фрагмент фации слезы после инстилляций 0,5% левофлоксацина. Расширение периферического пояса с отложением точечных кристаллов, в промежуточном поясе – ветвистые кристаллы, исходящие из единой точки кристаллизации.



Полученные данные свидетельствуют о преимуществе иммуноопосредованного воспаления в патогенезе ССГ у обследованных пациентов. По данным специализированной литературы, распространенность ССГ в популяции коррелирует с возрастом пациентов. В.В. Бржеский и Е.Е. Сомов указывают на большую распространенность ССГ – около 67% среди пациентов старше 50 лет [4]. Ю.И. Кудряшова показала, что 8,4% пациентов с проявлениями ССГ имеют клинические проявления болезни Шегрена, а 91,6% пациентов – синдром Шегрена с клинически разными иммуноопосредованными системными заболеваниями [3]. По данным разных авторов, от 19 до 32% случаев развития ССГ ассоциируется с синдромом Шегрена. Большинство исследователей полагают, что в патогенезе ССГ у возрастных пациентов преобладают механизмы иммуноопосредованного воспаления глазной поверхности с различными механизмами развития.

ИЦ метод исследования конъюнктивы – важная составляющая в диагностике ССГ, позволяющая оценить степень и характер повреждений глазной поверхности. По результатам нашего исследования, нормальная цитологическая картина эпителия конъюнктивы у обследованных пациентов отмечена в 13,2%; в 86,8% случаев обнаружены признаки дистрофии эпителия конъюнктивы различной степени выраженности.

Так, 11 ИЦ препаратов (11 глаз, 18,2%) имеют признаки легкой степени дистрофии эпителия конъюнктивы. Отмечено уменьшение плотности эпителиальных клеток конъюнктивы, снижение количества бокаловидных клеток в поле зрения, препараты могут содержать лимфоциты и фиброциты, наличие которых говорит о воспалительном процессе в эпителиальном пласте конъюнктивы. Если лимфоциты в норме могут быть в цитологическом препарате эпителия конъюнктивы, то наличие фиброцитов в структуре эпителиального пласта конъюнктивы является признаком патологии. Функция фиброцитов в тканевой системе – восстановление ее поврежденного матрикса путем активного синтеза компонентов межклеточного матрикса. Кроме того, фиброциты могут приобретать свойства фагоцитоза при определенной иммунной стимуляции.

В 22 ИЦ препаратах (22 глаза, 42,1%) отмечена дистрофия эпителия конъюнктивы средней степени тяжести, что проявляется в виде нарушения латеральных межклеточных взаимосвязей между эпителиальными клетками, они разрознены или формируют мелкие группы, отмечают их выраженные дистрофические изменения (увеличение объема цитоплазмы, кариорексис, единично кариолизис), а также отсутствие бокаловидных клеток, активной инфильтрации лимфоцитами и фиброцитами.

В 14 ИЦ препаратах (14 глаз, 26,3%) случаев отмечены дистрофические изменения эпителия конъюнктивы критического уровня со значительной потерей эпителиальной клеточной массы, признаками активного разрушения эпителиальных клеток в виде множественного кариорексиса и кариолизиса, выраженной инфильтрации лимфоцитами и фиброцитами.

Для обнаружения диагностических признаков, позволяющих дать оценку степени выраженности дистрофических изменений эпителия конъюнктивы, выполнили ранговую корреляцию по Спирмену между данными анализа кристаллографии нативной слезы и цитологическим статусом эпителия конъюнктивы. Анализ корреляционных зависимостей показал статистически достоверную положительную связь ( $r=0,53$  по Спирмену) между наличием крестообразных кристаллов в кристаллографии СЖ и тяжелой степенью дистрофии эпителия конъюнктивы.

Формирование четкого кристаллического рисунка того или иного вещества зависит от концентрации данного вещества в растворе. Феномен крестообразной кристаллизации в фации СЖ может быть связан с высокой концентрацией маркеров воспаления (интерлейкинов, цитокинов) в СЖ на фоне тяжелых дистрофических изменений эпителия конъюнктивы, которые сопряжены с активной воспалительной инфильтрацией эпителиального пласта. Таким образом, феномен крестообразной кристаллизации в фации СЖ можно считать специфическим достоверным признаком активного разрушения эпителия конъюнктивы на фоне дистрофии тяжелой степени.

Анализ ИЦ исследования конъюнктивы пациентов после инстилляций топических ФХ показал, что инстилляцией как 0,5% левофлоксацина с консервантом, так и 0,5% моксифлоксацина без консерванта в равной мере оказывают повреждающее действие на эпителий конъюнктивы.

У пациентов первой и второй группы с нормальной цитологической картиной эпителия конъюнктивы после инстилляций препаратов отмечены изменения эпителиоцитов, соответствующие легкой степени дистрофии, что преимущественно проявляется в значительном уменьшении или отсутствии бокаловидных клеток, умеренном увеличении объема цитоплазмы эпителиальных клеток. Инстилляцией препаратов на фоне легкой и средней степени дистрофии эпителия конъюнктивы вызывают усиление дистрофических изменений до тяжелой степени, что проявляется резкими изменениями ядерно-цитоплазматического соотношения, выраженным увеличением объема цитоплазмы, активацией процессов кариорексиса, кариолизиса. Инстилляцией как 0,5% моксифлоксацина, так и 0,5% левофлоксацина только усугубляют степень тяжести дистрофии эпителия конъюнктивы у пациентов с исходно тяжелой дистрофией.

Статистическая обработка данных не показала достоверно значимой разницы между показателями первой и второй группы при использовании U критерия Манна-Уитни.

#### Выводы

1. Анализ данных кристаллографии нативной слезы показал, что при первичном обследовании 28 пациентов (30 глаз, 27,7%) определяется нормальный тип кристаллограммы. У 74 пациентов (79 глаз, 72,3%) отмечена кристаллизация нативной слезы с признаками патологии. Особенности морфологической структуры кристаллограммы нативной слезы обследованных пациентов соответствуют изменениям, характерным для пациентов с катарактой и синдромом сухого глаза.



2. У 12 пациентов (11% случаев) в кристаллограмме нативной слезы обнаружен специфический морфотип кристаллов в виде крестов с четкими короткими лучами. Наличие этого феномена имеет высокую статистически значимую связь с тяжелой степенью дистрофии эпителия конъюнктивы ( $r=0,53$  по Спирмену). Значит, феномен крестообразной кристаллизации в фазии нативной слезы может служить достоверным диагностическим критерием в оценке степени тяжести дистрофии эпителия конъюнктивы.

3. Изменения в кристаллограмме нативной слезы после инстилляций как 0,5% моксифлоксацина, так и 0,5% левофлоксацина связаны с включением в кристаллизацию молекул лекарственного вещества, а также других ком-

понентов глазных капель, как в случае с инстилляциями моксифлоксацина.

4. ИЦ картина эпителия конъюнктивы в 7 препаратах (7 глаз, 13,2%) соответствует норме, в 47 ИЦ препаратах (47 глаз, 86,8%) имеет признаки дистрофии различной степени выраженности, что свидетельствует о преимуществе иммуноопосредованного воспаления в патогенезе ССГ у обследованных пациентов.

5. Инстилляцией 0,5% моксифлоксацина без консерванта и 0,5% левофлоксацина с консервантом БАХ в равной степени ухудшают цитологический статус эпителия конъюнктивы как у пациентов с исходно нормальной цитологической картиной, так и при дистрофических изменениях эпителия конъюнктивы различной степени выраженности.

### Список литературы

1. Завгородняя Н.Г. Ранняя диагностика синдрома «сухого глаза» по оценке качественного состава слезы / Н.Г. Завгородняя, О.А. Исакова // Офтальмологический журнал. – 2005. – № 5. – С. 18–20.
  2. Колединцев М.Н. Современные методы анализа слезной жидкости / М.Н. Колединцев, Н.В. Майчук // Новое в офтальмологии. – 2002. – № 4. – С. 32–38.
  3. Кудряшова Ю.И. Роль иммуноопосредованного воспаления в развитии синдрома «сухого глаза» / Ю.И. Кудряшова // Офтальмологический журнал. – 2006. – № 4. – С. 40–43.
  4. Бржеский В.В. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение) / В.В. Бржеский, Е.Е. Сомов. – СПб.: Левша, 2003. – 119 с.
  5. Шилкин Г.А. Результаты кристаллографического анализа слезной жидкости при различных формах дистрофической патологии глаза / Г.А. Шилкин, Н.С. Ярцева, И.Б. Медведев // Офтальмохирургия. – 1997. – № 2. – С. 86–92.
  6. Малюгин Б.Э. Фармакологические сопровождение современной хирургии катаракты / [Б.Э. Малюгин, А.А. Шпак, Т.А. Морозова]. – М.: Офтальмология, 2011. – 27 с.
  7. Chang D.F. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery. Result of the 2007 ASRS member survey / [D.F. Chang, R. Braga-Mele, N. Mamalis et al.] // J. Cataract. Refract. Surgery. – 2007. – № 33. – P. 1801–1805.
  8. Donaldson K.E. The effect of moxifloxacin on the normal human cornea / K.E. Donaldson, F.B. Marangon // Current Medical Research and Opinion. – 2006. – № 10(22). – P. 2073–2078.
  9. Kim S.-Y. Comparison of effect and corneal epithelial toxicity of levofloxacin and moxifloxacin in vitro / S.-Y. Kim, J.-A. Lim // Cornea. – 2007. – № 6(26). – P. 720–725.
  10. Watanabe R. Fluoroquinolone antibacterial eye drops: effect on normal human corneal epithelium, stroma, and endothelium / R. Watanabe, T. Nakazawa // Clinical Ophthalmology. – 2010. – № 4. – P. 1181–1187.
- ### References
1. Zavgorodnyaya, N. G., & Isakova, O. A. (2005) Rannyya diagnostika sindroma «sukhogo glaza» po ocenke kachestvennogo sostava slezy [Early diagnosis of the syndrome of “dry eye” to assess the qualitative composition of tears]. *Oftal'mologicheskij zhurnal*, 5, 18–20. [in Ukrainian].
  2. Koledincev, M. N., & Majchuk, N. V. (2002) Sovremennyye metody analiza sleznoj zhidkosti [Modern methods of analysis of tear fluid]. *Novoe v oftalmologii*, 4, 32–38. [in Russian].
  3. Kudryashova Yu. I. (2006) Rol' immunooposredovannogo vospaleniya v razvitiy sindroma «sukhogo glaza» [The role of immune-mediated inflammation in the development of the syndrome of «dry eye»]. *Oftal'mologicheskij zhurnal*, 4, 40–43. [in Ukrainian].
  4. Brzheski, B. V., & Somov, E. E. (2003) *Rogovichno-conyunktivalnij kseroz (diagnostica, clinica, lechenie)* [Corneal-conjunctival xerosis (diagnosis, clinical, treatment)]. Saint-Petersburg. [in Russian].
  5. Shilkin, G. A., Yarceva, N. S., & Medvedev, I. B. (1997) Rezul'taty kristallograficheskogo analiza sleznoj zhidkosti pri razlichnykh formakh distroficheskoy patologii glaza [Results of crystallographic analysis of tear fluid in various forms of dystrophic pathology]. *Oftal'mokhirurgiya*, 2, 86–92.
  6. Malyugin, B. E., Shpak, A. A., & Morozova, T. A. (2011). *Farmatsevticheskoe soprovozhdenie sovremennoj khirurgii kataracty* [Pharmacological support of modern cataract surgery]. Moscow: *Oftal'mokogiya* [in Russian].
  7. Chang, D. F., Braga-Mele, R., Mamalis, N., et al. (2007) Prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery. Result of the 2007 ASRS member survey. *J. Cataract. Refract. Surgery*, 33, 1801–1805.
  8. Donaldson, K. E. & Marangon, F. B. (2006) The effect of moxifloxacin on the normal human cornea. *Current Medical Research and Opinion*, 10(22), 2073–2078.
  9. Kim, S.-Y., & Lim, J.-A. (2007) Comparison of effect and corneal epithelial toxicity of levofloxacin and moxifloxacin in vitro. *Cornea*, 6(26), 720–725.
  10. Watanabe, R., & Nakazawa, T. (2010) Fluoroquinolone antibacterial eye drops: effect on normal human corneal epithelium, stroma, and endothelium. *Clinical Ophthalmology*, 4, 1181–1187. doi: 10.2147/OPHT.S13672.

### Сведения об авторах:

Завгородняя Н.Г., д. мед. н, профессор, зав. каф. офтальмологии, Запорожский государственный медицинский университет.  
Брижань А.А., заочный аспирант каф. офтальмологии, Запорожский государственный медицинский университет, врач-офтальмолог, Запорожская клиника современной офтальмологии «ВІЗУС», E-mail: anna\_krivoruchko@ukr.net.

Поступила в редакцию 19.03.2014 г.