

Питання клінічної офтальмології

УДК 617.711-06:617.7-007.681:617.764.1-008.811.4]-091.8

Цитологічні особливості бульбарної кон'юнктиви у хворих із первинною відкритокутовою глаукомою та хворобою сухого ока

Т. М. Жмудь¹, канд. мед. наук; В. Ю. Тетарчук¹, студент; О. О. Андрушкова¹, канд. мед. наук;
А. В. Демчук², лікар; К. Ю. Гріжимальська¹, канд. мед. наук; С. П. Веретельник¹, канд. мед. наук

¹ Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова;

² Комунальне некомерційне підприємство «Вінницьке обласне патологоанатомічне бюро Вінницької обласної ради»
Вінниця (Україна)

Мета: вивчити цитологічні особливості бульбарної кон'юнктиви у хворих із первинною відкритокутовою глаукомою та хворобою сухого ока після медикаментозного лікування.

Матеріал і методи: використовували метод імпресійної цитології, який полягає в нанесенні фільтра із целюлози ацетату на поверхню ока двічі в одному місці для видалення поверхневих шарів епітелію темпоральної ділянки кон'юнктиви. Смужки видаляли через кілька секунд експозиції, переносили у фіксуючий розчин із подальшим гістологічним фарбуванням і дослідженням під світловим мікроскопом. Наявність плоскоклітинної метаплазії оцінювали за шкалою Нельсона на основі морфології клітин, їх забарвлення та цілісності, нуклеоплазматичного співвідношення. Дослідження включало основну групу – 80 хворих на первинну відкритокутову глаукому та хворобу сухого ока (середній вік – 63,8±6,7 років), яку поділено на 4 підгрупи. Підгрупи 1 (40 пацієнтів) і 2 (40 пацієнтів) становили пацієнти зі стажем глаукоми менше й більше ніж 5 років відповідно. Підгрупу а становили 40 пацієнтів, що приймали один препарат для зниження внутрішньоочного тиску, підгрупу б – 40 пацієнтів, які використовують для цього два та більше препаратів. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб (середній вік – 67,9±8,9 років). Усім учасникам проводили загальне офтальмологічне обстеження.

Результати. За даними OSDI (OcularSurfaceDiseaseIndex – міжнародного опитувальника для оцінювання стану поверхні ока), усі пацієнти з глаукомою мали симптоми сухого ока (15 і більше балів). У підгрупі 1 у 60% пацієнтів виявлено I ступінь метаплазії кон'юнктиви за класифікацією Нельсона й у 40% – II ступінь. У підгрупі 2 – 10% пацієнтів мали Нельсон I, 60% – Нельсон II, у решти пацієнтів виявлено Нельсон III. 20% пацієнтів із підгрупи а мали Нельсон I, 60% – Нельсон II та 30% – Нельсон III. У підгрупі б у 10% пацієнтів виявлено Нельсон I, у 60% – II ступінь Нельсона й у решти 30% – III ступінь Нельсона.

Висновки. У 80% пацієнтів із глаукомою спостерігалися зміни в кон'юнктиві, що відповідають II–III ступеням плоскоклітинної метаплазії за класифікацією Нельсона. Виразність метаплазії корелювала зі стажем глаукоми й, відповідно, більшою тривалістю використання гіпотензивних препаратів ($r_1=0,15$, $p_1=0,02$, $p_2=0,01$). За результатами, які ми отримали, а також за міжнародними даними, для тривалого лікування глаукоми рекомендовано обирати препарати без консервантів та інших потенційно токсичних компонентів.

Ключові слова:

глаукома, хвороба сухого ока, імпресійна цитологія, бульбарна кон'юнктива, гіпотензивні краплі, консерванти

Вступ. Більшість пацієнтів із первинною глаукомою повинні отримувати медичне лікування протягом більшої частини свого життя. Хронічні побічні ефекти привертають усе більше уваги, серед яких – відносно поширені порушення очної поверхні. Гіпотензивні краплі, що містять консерванти, можуть спричинити пошкодження ока, наприклад, сквамозну метаплазію, субкон'юнктивальний фіброз і зменшення келихоподібних клітин [1]. Здоров'я очної поверхні залежить від нормального функціонування келихоподібних та

епітеліальних клітин, а також достатнього кількісного і якісного складу сльози. Основне джерело муцину – це келихоподібні клітини, які є надзвичайно вразливими до дії токсичних речовин і запальних реакцій.

Первинна відкритокутова глаукома – хронічна, прогресуюча, незворотна нейропатія з потенційним розвитком сліпоти, яку викликає втрата обідка зоро-

вого нерва й шару нервових волокон із відповідними дефектами поля зору (Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern) [13]. Медикаментозне лікування є методом вибору сьогодні, вимагає пожиттєвого застосування гіпотензивних препаратів, що можуть викликати дистрофічні зміни в структурах очного яблука, зокрема передньої поверхні ока. Здебільшого ці зміни зумовлені токсичною дією як активних речовин, так і консервантів [7, 9]. Проведено кілька досліджень для оцінювання токсичності антиглаукоматозних препаратів на епітелій кон'юнктиви в пацієнтів, які перебувають на тривалому лікуванні [10, 12], і повідомлялося про пряму токсичність препарату на епітеліальні клітини або непряму дію на слізну плівку. У всіх звітах, наявних у літературі, широко й ексклюзивно висвітлено токсичні зміни кон'юнктиви, спричинені місцевою терапією [8, 9, 10, 12, 20]. Тим не менше сьогодні не проведено жодного дослідження для аналізу можливих змін кон'юнктиви [5].

Метааналіз багатьох досліджень показує поширеність хвороби сухого ока (ХСО) 5–30% у людей старших за 50 років [17]. На цей широкий діапазон поширеності ХСО можуть вплинути різні визначення ХСО, які використовують у різних дослідженнях [17]. Глаукома – поширена патологія, поширеність якої зростає з віком від 1% в осіб 40–49 років до 8% в осіб старших за 80 років [3].

Глаукома й сухість очей є хронічними захворюваннями, і важливо правильно лікувати обидва, що може бути складним завданням. Лікування ХСО дуже важливо як для комфорту пацієнта, так і для довгострокового здоров'я поверхні ока. Однак, коли в пацієнта є й ХСО, і глаукома, яка може спричинити втрату зору, остання зазвичай лікується передусім, маючи перевагу над лікуванням сухого ока, навіть якщо сухість ока турбує пацієнта більше.

ХСО й глаукома – це дві поширені хвороби, які часто зустрічаються в одного й того самого суб'єкта. Лікування глаукоми може викликати численні зміни на поверхні ока внаслідок порушення секреції сльози, що відіграє особливу роль у захворюваності на ХСО [15]. З іншого боку, ці патологічні зміни впливають на комплаєнс пацієнта через появу подразнення очей, а отже, на ефективність лікування глаукоми, як медикаментозного лікування (через проблеми, пов'язані з переносимістю очних гіпотензивних препаратів), так і хірургічного (через ускладнення фільтраційної операції, які визначаються фіброзом кон'юнктиви) [8, 20]. Зниження комплаєнсу є основною проблемою та однією з причин розвитку нейропатії зорового нерва в пацієнтів із глаукомою. Це пояснює необхідність своєчасного виявлення ХСО у хворих на глаукому, а також початку відповідного специфічного його лікування [15].

Одним із методів, який використовують в офтальмології для верифікації морфологічних змін тканин очної поверхні, у тому числі при ХСО, є імпресійна цитологія. Ця технологія включає перенесення за допомогою міліпорового фільтра клітинного матеріалу з

слизової кон'юнктиви на предметне скло, з подальшим його фарбуванням і дослідженням у світловому мікроскопі [7, 9]. Перевагами імпресійної цитології є малоінвазивність, безболісність, простота та швидкість виконання, можливість взяття повторного зразка. Імпресійна цитологія являє собою не- або малоінвазивну біопсію епітелію поверхні ока без побічних ефектів чи проти показань. Цей метод показав себе корисним діагностичним засобом для найрізноманітніших процесів, пов'язаних зі станом поверхні ока. Протягом останнього десятиліття його широко використовували як дослідницький інструмент, що значною мірою сприяло розумінню патології очної поверхні [4]. Так, у хворих із ХСО цитологічні зміни виявляються як в епітеліальних, так і в келихоподібних клітинах. Так, за даними J.D. Nelson (1984) [11], у пацієнтів із різними патогенетичними типами ХСО виявлено зменшення щільності келихоподібних клітин у середньому на 17% [11].

Т. М. Жмудь та ін. проводили імпресійно-цитологічне дослідження епітелію бульбарної кон'юнктиви у хворих із цукровим діабетом II типу, визначили зміни, які проявлялися в більшості випадків (94,1%) плоскоклітинною метаплазією II–III ступеня за класифікацією Нельсона, причому у 80% хворих із метаплазією III ступеня з тривалістю цукрового діабету II типу більше ніж 5 років [21].

Імпресійна цитологія є важливим діагностичним інструментом під час дослідження кон'юнктиви. Клітинна щільність і характеристики поверхні кон'юнктиви можуть відрізнитися залежно від локалізації. Зміни внаслідок різних ушкоджень раніше можуть спостерігатися в бульбарній кон'юнктиві, а з часом – у кон'юнктиві повік [6]. Метод імпресійної цитології кон'юнктиви сьогодні породжує велику зацікавленість багатьох науковців-офтальмологів щодо виявлення змін слизової оболонки очного яблука й повік під час діагностики різних захворювань, що супроводжуються порушенням очної поверхні.

Мета: вивчити цитологічні особливості бульбарної кон'юнктиви у хворих із первинною відкритокутовою глаукомою та хворобою сухого ока після медикаментозного лікування.

Матеріал і методи

Дизайн дослідження включав дві групи: основну групу (n=80) – пацієнти з глаукомою та ХСО (середній вік – 63,8±6,7 років), контрольну групу (n=20) – практично здорових осіб (середній вік – 67,9±8,9 років).

Критеріями виключення для обох груп були оперативні втручання на очах в анамнезі, наявне системне захворювання, яке вважається незалежним фактором ризику розвитку ХСО (синдром Шегрена, анкілозуючий спондиліт тощо).

Пацієнти основної групи поділені на 4 підгрупи залежно від стажу глаукоми. Підгрупи 1 та 2 становили по 40 пацієнтів зі стажем глаукоми менше й більше ніж 5 років відповідно. Також пацієнти дослідної гру-

пи були поділені на 2 підгрупи залежно від кількості інстильованих гіпотензивних препаратів з консервантом: а – один препарат (40 пацієнтів), б – 2 й більше препаратів (40 пацієнтів).

З усіма пацієнтами провели загальноклінічні офтальмологічні та спеціальні дослідження: визначення загальної сльозопродукції (проба Ширмера I), часу розриву слізної плівки (проба Норна), тест із флуоресцеїном (оцінювання за Оксфордською шкалою), а також суб'єктивного дискомфорту (стандартний опитувальник OSDI для оцінювання стану поверхні ока) [16,18].

Проведені дослідження цілком відповідали основним біоетичним нормам Гельсінкської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), а також відповідним положенням ВООЗ і МОЗ України від 01.11.2000 № 281.

Також провели імпресійне цитологічне дослідження кон'юнктиви темпоральної ділянки одного ока кожного пацієнта таким чином: смужку целолюзно-ацетатного фільтра (HATH, Millipore) за допомогою оригінального інструменту притискали до кон'юнктиви з наступним видаленням через декілька секунд. Потім знову в цьому самому місці брали відбиток із кон'юнктиви. Його фіксували в 95% спирті, забарвлювали гематоксилін-еозинном, переносили на предметне скло й укладали в полістирол з покривним склом [25] (авторське свідоцтво № 111941. Методика проведення імпресійної цитології кон'юнктиви у пацієнтів з хворобою сухого ока при цукровому діабеті 2 типу, 2022). Препарати аналізували за допомогою світлового мікроскопа LeicaDM 500 LED під 100-, 200- і 400-кратними збільшеннями. Дослідження зразків при мікроскопії включало оцінювання форми й розташування епітеліальних клітин, стану їх ядер і цитоплазми, ядерно-цитоплазматичного співвідношення, збереженості міжклітинного простору, наявності келихоподібних клітин у полі зору та запальної інфільтрації.

Наявність змін епітелію бульбарної кон'юнктиви оцінювали за допомогою класифікації Нельсона [11]:

0 ступінь – епітеліальні клітини округлі й маленькі з еозинофільною цитоплазмою, ядра великі, рівні, ядерно-цитоплазматичне співвідношення – 1:2, наявні пухкі, рясні овальні келихоподібні клітини, збережений міжклітинний простір;

I ступінь – округлі епітеліоцити трохи збільшені, з'являються полігональні клітини, цитоплазма еозинофільна, ядра зменшені, ядерно-цитоплазматичне співвідношення – 1:3, келихоподібні клітини в зменшеній кількості, ще зберігають свою пухку овальну форму, в окремих ділянках міжклітинний простір розширений;

II ступінь – епітеліальні клітини більші, ніж клітини I ступеня, полігональні, іноді багатоядерні, з еозинофільною цитоплазмою, ядерно-цитоплазматичне співвідношення – 1:4–1:5, маленькі поодинокі келихоподібні клітини зі збідненою цитоплазмою, міжклітин-

ний простір розширений, у деяких місцях спостерігається втрата міжклітинних зв'язків;

III ступінь – визначаються великі полігональні епітеліоцити з базофільною цитоплазми та невеликими, навіть пікнотичними ядрами, утрата міжклітинних зв'язків, кератинізація. Келихоподібні клітини повністю відсутні.

Ступені 0 та I відображають стан нормального епітелію кон'юнктиви, II і III – характерні для патологічних змін. Трансформація форми, забарвлення цитоплазми, розміру ядер епітеліоцитів, зменшення й відсутність келихоподібних клітин, розширення міжклітинного простору є ознаками плоскоклітинної метаблазії слизової оболонки кон'юнктиви.

Результати

За даними OSDI, у всіх пацієнтів із глаукомою були симптоми сухого ока (15 і більше балів). Проведені морфологічні й морфометричні дослідження бульбарної кон'юнктиви показали суттєві відмінності між контрольною та дослідними групами. У підгрупі 1 у 40% випадків виявлена метаблазія кон'юнктиви I ступеня за класифікацією Нельсона, II ступеня – у 60% хворих ($p=0,02$ статистично достовірні значення для контрольної групи й підгрупи 1).

I ступінь метаблазії супроводжувався мінімальними змінами з боку епітелію кон'юнктиви, а саме появою невеликих полігональних клітин із ядерно-цитоплазматичним співвідношенням не більше ніж 1:3 серед пластів округлих епітеліоцитів зі збереженими пухкими келихоподібними клітинами до 1–5 в полі зору, незначного розширення міжклітинного простору. За рахунок цього ще зберігаються функціональні властивості слизової оболонки (рис. 1 – див. 2 стор. обкладинки).

При II ступені метаблазії відмічали зниження кількості келихоподібних клітин до 0–3 в полі зору, цитоплазма яких була збідненою, трансформацію форми епітеліоцитів у полігональну зі збільшенням ядерно-цитоплазматичного співвідношення до 1:5, утрату міжклітинних зв'язків, розширення міжклітинного простору та, як наслідок, зменшення розташування клітин у пластах. Ці зміни знижують щільність поверхневих шарів кон'юнктиви й призводять до втрати захисних властивостей епітелію (рис. 2 – див. 2 стор. обкладинки).

У цих пацієнтів тест Ширмера становив у середньому $(8,6 \pm 0,2)$ мм/хв, тест Норна у середньому становив $(10,5 \pm 0,1)$ с.

У підгрупі 2 – II ступінь метаблазії кон'юнктиви за Нельсоном відмічали в 60% пацієнтів, III ступінь – у 30% ($p=0,01$) (табл. 1).

Найбільш значні патологічні процеси в епітелії кон'юнктиви спостерігали при III ступені, вони характеризувалися наявністю великих полігональних епітеліоцитів із базофільною цитоплазми й невеликими, іноді пікнотичними ядрами, дво-, триядерністю, утратою міжклітинних зв'язків, кератинізацією, повною

Таблиця 1. Кількість і відсоток пацієнтів із глаукомою тривалістю менше й більше ніж 5 років, які мають різні стадії сквамозної метаплазії за Нельсоном, що оцінені методом імпресійної цитології бульварної кон'юнктиви

Ступінь сквамозної метаплазії за Нельсоном	Пацієнти (n=40) із глаукомою тривалістю менше ніж 5 років, n (%)	Пацієнти (n=40) із глаукомою тривалістю більше ніж 5 років, n (%)
Нельсон I	32 (40%)	8 (10%)
Нельсон II	48 (60%)	48 (60%)
Нельсон III	0 (0%)	24 (30%)
	$p_1=0,02$	$p_2=0,01$
		$r_1=0,15$

Примітка: p_1 – рівень значущості різниці показників для контрольної групи й підгрупи 1; p_2 – рівень значущості різниці показників для контрольної групи й підгрупи 2; r_1 – кореляційний зв'язок між цитологічними змінами кон'юнктиви і тривалістю глаукоми; n – кількість хворих.

відсутністю келихоподібних клітини, дистрофічними змінами (рис. 3 а, б – див. 2 стор. обкладинки).

Дистрофічні процеси епітелію кон'юнктиви (рис. 4 – див. 2 стор. обкладинки) представлені у вигляді набряку, збільшення розмірів клітин, каріорексису, каріолізісу, вакуолізації протоплазми, паралельно з інфільтрацією лімфоцитами. Особливо виразно вони виявлялися в пацієнтів, які довготривалий час використовували медикаменти для очних інстиляцій (більше ніж 5 років).

Можна відмітити слабкий позитивний кореляційний зв'язок між тривалістю глаукоми (у групі пацієнтів зі стажем глаукоми більше ніж 5 років) і цитологічними змінами кон'юнктиви ($r=0,15$, $p=0,01$).

У пацієнтів 2 групи тест Ширмера становив у середньому ($7,6\pm 0,2$) мм/хв, тест Норна – ($8,5\pm 0,1$) с.

У підгрупі а II ступінь метаплазії спостерігали в 60%, III ступінь – у 20% пацієнтів. У підгрупі б – II ступінь відмічали в 60%, III ступінь – у 30% пацієнтів ($p_a=0,01$) (табл. 2). Причому не знайдено статистично достовірних відмінностей серед пацієнтів, які отримували різну кількість гіпотензивних крапель (між підгрупами а і б), що може вказувати на те, що навіть один топічний препарат здатний викликати суттєві зміни в кон'юнктиві очного яблука ($r_2=-0,35$).

Однак звернуло увагу на себе те, що в групі пацієнтів, які приймали один препарат не більше ніж 5 років, крім ознак плоскоклітинної метаплазії, у 43% (23 з 57 пацієнтів) виявлено нерівномірність розташування клітин базального типу. Відмічали ділянки нагромадження ядер указаних епітеліоцитів одне на одне без чіткої візуалізації країв цитоплазми, з формуванням багатошарового пласта (рис. 5 – див. 2 стор. обкладинки). Цей процес може характеризувати реактивну гіперплазію глибоких шарів епітелію як прояв збереження компенсаторно-приспосувальних механізмів із потенційними можливостями відновлення епітелію за недовготривалого перебігу глаукоми із застосуванням одного препарату.

У зразках відбитків кон'юнктиви хворих із довготривалим перебігом захворювання (більше ніж 5 років) і, відповідно, довшим використанням очних крапель, епітелій частіше виглядав потоншеним, з наявністю дистрофічно-дегенеративних змін (рис. 6 – див. 2 стор. обкладинки).

На морфологічному рівні подібні зміни підтверджують утрату захисних можливостей слизової оболонки, що призводить до розвитку синдрому сухого ока.

Таблиця 2. Кількість (n=80) і відсоток пацієнтів із глаукомою, які використовують один гіпотензивний препарат із консервантом і більше, які мають різні стадії сквамозної метаплазії за Нельсоном, що оцінені методом імпресійної цитології кон'юнктиви

Ступінь сквамозної метаплазії за Нельсоном	Пацієнти (n=80) із глаукомою, які використовують один гіпотензивний препарат, – підгрупа а, n (%)	Пацієнти (n = 80) із глаукомою, які використовують два й більше гіпотензивних препаратів, – підгрупа б, n (%)
Нельсон I	16 (20%)	8 (10%)
Нельсон II	48 (60%)	48 (60%)
Нельсон III	16 (20%)	24 (30%)
	$p_a=0,01$	$p_b=0,01$
	$r_2=-0,35$	

Примітка: p_a – рівень значущості різниці показників для контрольної групи й підгрупи а; p_b – рівень значущості різниці показників для контрольної групи й підгрупи б; r_2 – кореляційний зв'язок між цитологічними змінами кон'юнктиви й кількістю препаратів для зниження ВОТ; n – кількість хворих.

У контрольній групі обстежених спостерігали такі ступені стану епітелію бульбарної кон'юнктиви за класифікацією Нельсона: 0 – у 2 осіб (10%), I – у 16 осіб (80%), II – у 2 осіб, що становило 10%. Таким чином, більшість відбитків слизової оболонки відображали її нормальний стан.

0 ступінь характеризувався наявністю пластів клітин округлої форми, маленьких за розміром, з еозинофільною цитоплазмою, уміщували великі рівні ядра, мали ядерно-цитоплазматичне співвідношення 1:2, з пухкими, рясними овальними келихоподібними клітинами та збереженням міжклітинного простору (рис. 7 – див. 2 стор. обкладинки). В інших учасників цієї групи відмічали незначні явища плоскоклітинної трансформації (I–II ст. – описані вище), що можуть розглядатися як нормальна компенсаторна реакція на різноманітні подразники або вікові процеси.

Обговорення

У дослідженні Aparajita Richhariya, Anshu Sahai зі співавторами [14] виявлено більш серйозні результати цитологічного дослідження в пацієнтів, які отримували антиглаукомну терапію, ніж у контрольній групі. Пацієнти, які отримували гіпотензивні краплі, мали більші зміни в цитологічних відбитках, ніж хворі контрольної групи (медіана [діапазон]: 1,0 [1:2 до 1:6] проти 0,6 [1:2 до 1:4] ; $p < 0,001$). Також у цьому дослідженні повідомляли, що пацієнти, які отримували монотерапію, мали менші зміни в кон'юнктиві, ніж пацієнти, які отримували фіксовану комбіновану терапію [6].

Marco Ciancaglini та ін. досліджували щільність мікрокіст у пацієнтів із глаукомою, які використовували нефіксовану комбінацію β -блокатор/простагландин порівняно з користувачами простагландину. Результати показали, що кількість мікрокіст у кон'юнктиві була більшою в пацієнтів, які отримували комбіновану терапію β -блокатором/простагландином, порівняно з пацієнтами, що використовують монотерапію [5].

Крім того, необхідно ретельно розглянути потенційний токсичний ефект консервантів, що містяться в офтальмологічних розчинах (головним чином бензалконію хлорид), як потенційний фактор, що впливає на структурні зміни тканин. Цікаво, що наявність мікрокіст у кон'юнктиві не завжди пов'язана з використанням крапель із БАХ. З іншого боку, ми не можемо повністю виключити, що більш висока доза БАХ у пацієнтів, які отримують комбіновану терапію, є додатковим фактором, залученим до розвитку більшої площі мікрокіст, як це спостерігалось в дослідженнях Marco Ciancaglini. З огляду на цю гіпотезу, можемо припустити, що місцева токсичність консервантів може діяти як додатковий механізм, який сприяв і, можливо, посилював утворення мікрокіст у кон'юнктиві [5].

Однак не можна виключити участь активних інгредієнтів у препараті або взаємодію з патологічними тканинами поверхні ока на початку терапії [2]. Y. Yang та ін. в експериментальних дослідженнях показали, що

місцеве застосування латанопросту без консервантів зменшує вироблення сльози, індукує втрату келихоподібних клітин кон'юнктиви, порушує епітеліальний бар'єр рогівки та сприяє апоптозу клітин і запаленню поверхні ока [2]. Також показано, що β -блокатори, з консервантами або без них, викликають пошкодження поверхні ока, включаючи фарбування рогівки, утрату келихоподібних клітин кон'юнктиви та плоскоклітинну метаплазію [19].

Література

1. **Actis AG, Rolle T.** Ocular surface alterations and topical antiglaucomatous therapy: a review. *Open Ophthalmol J.* 2014 Oct 3;8:67-72.
2. **Baudouin C, Kolko M, Melik-Parsadaniantz S, Messmer EM.** Inflammation in Glaucoma: From the back to the front of the eye, and beyond. *Prog Retin Eye Res.* 2021 Jul;83:100916.
3. **Bulat N, Cuşnir VV, Procopciuc V, Cuşnir V, Cuşnir NV.** Diagnosing the Dry Eye Syndrome in modern society and among patients with glaucoma: a prospective study. *Rom J Ophthalmol.* 2020 Jan-Mar;64(1):35-42.
4. **Calonge M, Diebold Y, Sáez V, Enríquez de Salamanca A, García-Vázquez C, Corrales RM, Herreras JM.** Impression cytology of the ocular surface: a review. *Exp Eye Res.* 2004 Mar;78(3):457-72.
5. **Ciancaglini M, Carpineto P, Agnifili L, Nubile M, Fasanella V, Mastropasqua L.** Conjunctival modifications in ocular hypertension and primary open angle glaucoma: an in vivo confocal microscopy study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Jul;49(7):3042-8.
6. **Citirik M, Berker N, Haksever H, Elgin U, Ustun H.** Conjunctival impression cytology in non-proliferative and proliferative diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol.* 2014 Apr 18;7(2):321-5.
7. **Dartt DA.** Regulation of mucin and fluid secretion by conjunctival epithelial cells. *Prog Retin Eye Res.* 2002 Nov;21(6):555-76.
8. **De Saint Jean M, Brignole F, Bringuier AF, Bauchet A, Feldmann G, Baudouin C.** Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999 Mar;40(3):619-30.
9. **Gipson IK.** The ocular surface: the challenge to enable and protect vision: the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007 Oct;48(10):4390; 4391-8.
10. **Holló G, Katsanos A, Boboridis KG, Irkec M, Konstas AGP.** Preservative-Free Prostaglandin Analogs and Prostaglandin/Timolol Fixed Combinations in the Treatment of Glaucoma: Efficacy, Safety and Potential Advantages. *Drugs.* 2018 Jan;78(1):39-64.
11. **Nelson JD, Wright JC.** Conjunctival Goblet Cell Densities in Ocular Surface Disease. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(7):1049–1051.
12. **Pérez-Bartolomé F, Martínez-de-la-Casa JM, Arriola-Villalobos P, Fernández-Pérez C, Polo V, García-Feijó J.** Ocular Surface Disease in Patients under Topical Treatment for Glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2017 Nov 8;27(6):694-704.
13. **Gedde SJ, Vinod K, Wright MM, Muir KW, Lind JT, Chen PhP, et al.** Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern. *Ophthalmology.* 2021 Jan;128(1):P71-P150.
14. **Richhariya Aparajita, Sahai Anshu, Shamshad Mohammad Abid, Kumar Pukhrabam Ratan, Ansari Maryem.**

- Effects Of Long-Term Use of Topical Antiglaucoma Drugs on Ocular Surface: A Cross Sectional Study. Delhi Journal of Ophthalmology 32(3):p 45-49, Jan–Mar 2022.
15. **Singh R, Joseph A, Umopathy T, Tint NL, Dua HS.** Impression cytology of the ocular surface. Br J Ophthalmol. 2005 Dec;89(12):1655-9.
 16. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). Ocul Surf. 2007 Apr;5(2):75-92.
 17. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). Ocul Surf. 2007 Apr;5(2):93-107.
 18. **Winebrake JP, Drinkwater OJ, Brissette AR, et al.** The TFOS Dry Eye Workshop II: Key Updates. Ophthalmic Pearls. CORNEA. 2017.
 19. **Yang Y, Huang C, Lin X, Wu Y, Ouyang W, Tang L, Ye S, Wang Y, Li W, Zhang X, Liu Z.** 0.005% Preservative-Free Latanoprost Induces Dry Eye-Like Ocular Surface Damage via Promotion of Inflammation in Mice. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018 Jul 2;59(8):3375-3384.
 20. **Zhang X, Vadoothker S, Munir WM, Saeedi O.** Ocular Surface Disease and Glaucoma Medications: A Clinical Approach. Eye Contact Lens. 2019 Jan;45(1):11-18.
 21. **Zhmud T, Drozhzhyna G, Malachkova N.** Evaluation and comparison of subjective and objective anterior ocular surface damage in patients with type 2 diabetes mellitus and dry eye disease. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2023 Feb;261(2):447-452.
 22. **Жмудь ТМ, Малачкова НВ, Дрожжина ГІ.** Методика проведення імпресійної цитології кон'юнктиви у пацієнтів з хворобою сухого ока при цукровому діабеті 2 типу. Свідоцтво від 21.02.22 № 111941.

Відомості про авторів та розкриття інформації
Внесок кожного автора в роботу.

Жмудь Т. М. – концепція; методологія; написання – підготовка початкового проекту, рецензування й редагування; формальний аналіз; *Тетарчук В. Ю.* – написання – проектування й редагування; формальний аналіз; *Демчук А. В.* – написання – підготовка фото, оцінювання цитологічного матеріалу; *Андрушкова О. О.* – формальний аналіз; рецензування й редагування; *Гріжимальська К. Ю.* – формальний аналіз; рецензування й редагування; *Веретельник С. П.* – концепція; методологія. Усі автори проаналізували результати і схвалили остаточний варіант рукопису.

Відмова від відповідальності. Автори заявляють, що висловлені у поданій статті думки є їх власними, а не офіційними позиціями установи.

Заява про етичні норми. Проведені дослідження повністю відповідають основним біоетичним нормам Гельсінкської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), а також відповідним положенням ВООЗ і МОЗ України від 01.11.2000 № 281.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Джерела підтримки: відсутні.

Абревіатури: OSDI – OcularSurfaceDiseaseIndex; БАХ – бензалконію хлорид; ХСО – хвороба сухого ока

Надійшла 23.05.2023

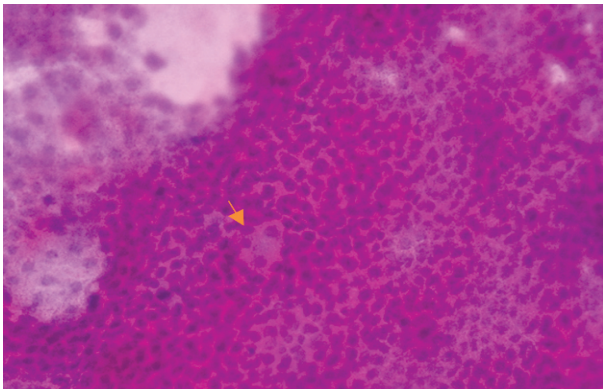


Рис. 1. I ступінь метаплазії кон'юнктиви за Нельсоном. Пласт округлих епітеліальних клітин із наявністю полігональних клітин (лівий бік мікрофотографії) і келихоподібних клітин (відмічено стрілкою). Забарвлення гематоксилін-еозином, об. x20

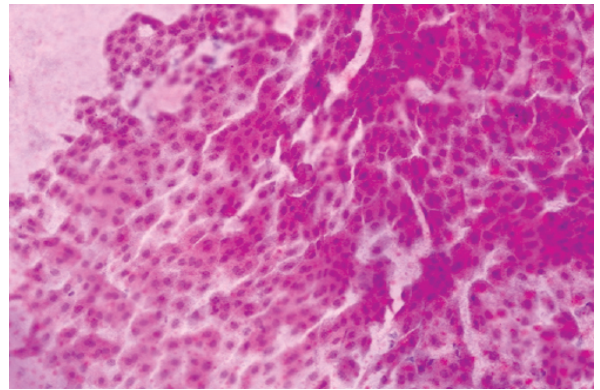


Рис. 2. II ступінь метаплазії за Нельсоном. Полігональні й округлі клітини з утратою міжклітинних зв'язків. Забарвлення гематоксилін-еозином, об. x20

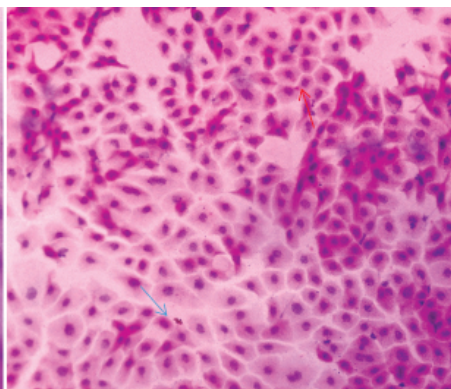
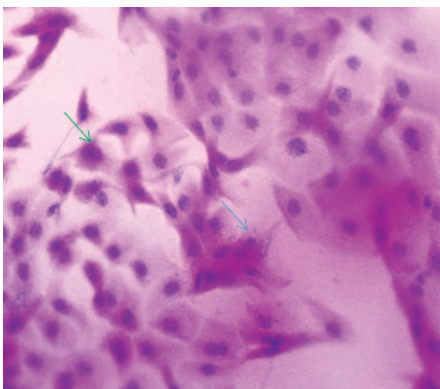


Рис. 3. А, Б. III ступінь метаплазії кон'юнктиви за Нельсоном. Широкі полігональні клітини, переважно окремо розташовані (а – синя стрілка вказує на двоядерну клітину, права – клітини з кератинізацією, б – червона – клітини з базофілією цитоплазми). Забарвлення гематоксилін-еозином, об. x40, x20

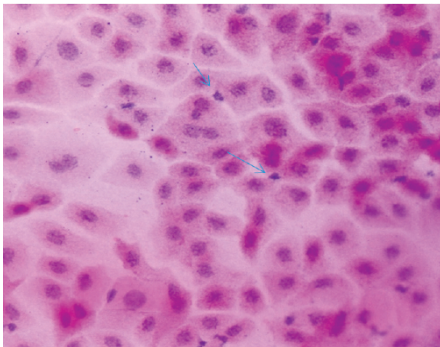


Рис. 4. Дистрофічні зміни епітелію кон'юнктиви, лімфоцити (стрілка). Забарвлення гематоксилін-еозином, об. x40.

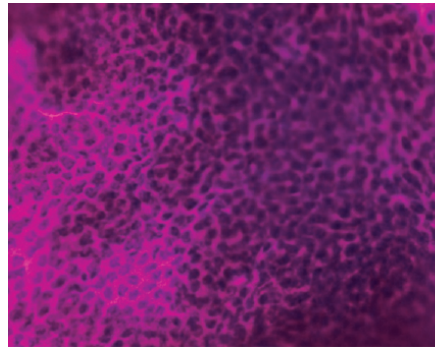


Рис. 5. Ознаки гіперплазії глибоких шарів епітелію кон'юнктиви. Забарвлення гематоксилін-еозином, об. x20, x40

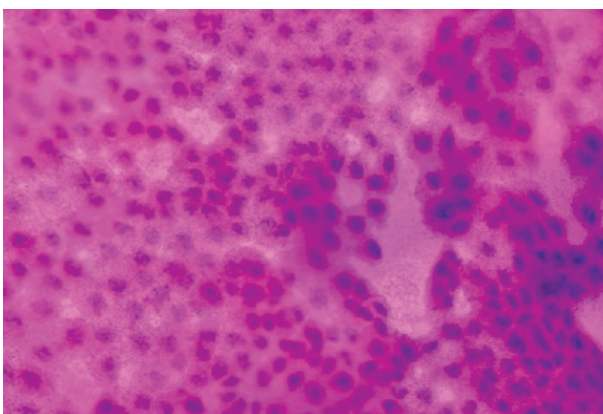
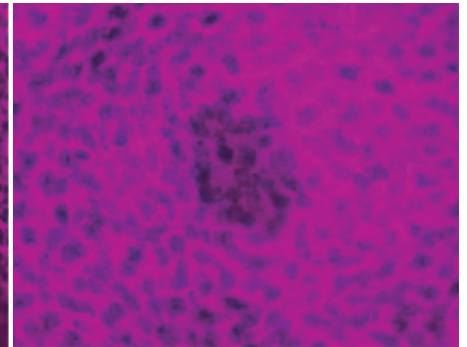


Рис. 6. Потоншений шар слизової оболонки кон'юнктиви з дистрофічними змінами. Забарвлення гематоксилін-еозином, об. x40

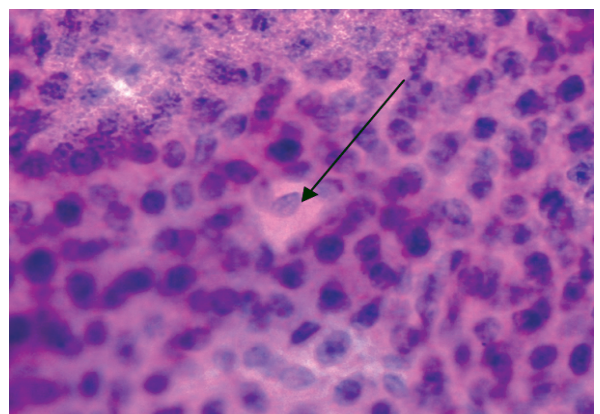


Рис. 7. Нормальний епітелій бульбарної кон'юнктиви 0 ступеня за Нельсоном. По центру келихоподібна клітина. Забарвлення гематоксилін-еозином, об. x40