

Вопросы клинической офтальмологии

УДК 617.711-004.1-085.355

Перспективы местного применения N- ацетилцистеина в комплексном лечении синдрома сухого глаза тяжелой степени

О. Н. Иванова, канд. мед. наук; Г. И. Дрожжина, д-р мед. наук, профессор;
Л. Ф. Тройченко, канд. мед. наук; В. В. Вит, д-р мед. наук, профессор;
А. Б. Абрамова, научн. сотрудник; Т. Д. Лотош, канд. биол. наук, ст. научн. сотр.

ГУ «Институт
глазных болезней и
тканевой терапии им.
В.П.Филатова НАМНУ»;
Одесса (Украина)

E-mail: ion2009@ukr.net

Актуальность. В обеспечении увлажнения и гладкой поверхности роговицы основную роль играет прекоorneальная слезная пленка. В результате дисбаланса секреции водно-муциновой фазы слезной пленки, слущенные с поверхности глаза включения собираются в «слизистый комок» в нижнем конъюнктивальном своде. Повышенная вязкость слизи препятствует ее выведению через слезные точки, что способствует развитию синдрома сухого глаза (ССГ) тяжелой степени. Клинический опыт показывает, что слезозаместительной терапии в таких случаях недостаточно. В клинической практике известен ингибитор коллагеназы N-ацетилцистеин (N-АЦ). За рубежом представлены единичные работы по использованию N-АЦ при ССГ, в качестве препарата обладающего муколитическим, детоксицирующим, антиоксидантным, противовоспалительным действием.

Цель. Оценить эффективность инстилляций 5% раствора N-ацетилцистеина, в комплексном лечении синдрома сухого глаза тяжелой степени с повышенным образованием слизи.

Материал и методы. Обследовано и проведено лечение 15 больных. При биомикроскопии в конъюнктивальной полости было выявлено наличие вязкого слизистого отделяемого, эпителиопатии роговицы с десквамацией эпителия в виде нитей, что соответствовало ССГ тяжелой степени.

Результаты. При поступлении тест Ширмера составлял от 2 до 6 мм (M=3,4 мм). Время разрыва слезной пленки – от 2 до 8 секунд (M=4,2 с). Импрессионная цитология (ИЦ) поверхностных слоев конъюнктивы выявляла фокальную дегенерацию эпителиального пласта.

Больным на фоне комплексной терапии, назначали местно инстилляций N- АЦ в виде 5% водного раствора, 4 раза в день на протяжении 3 месяцев.

Через 3 месяца местного применения 5% N-АЦ, 86,6% пациентов отмечали хорошую переносимость препарата, улучшение субъективной симптоматики. Биомикроскопически было отмечено значительное уменьшение слизи в конъюнктивальной полости, уменьшение десквамации эпителия роговицы в виде нитей. Незначительное точечное окрашивание поверхности роговицы флуоресцеином. Тест Ширмера увеличился до 8 мм (M=5,0 мм). Время разрыва слезной пленки увеличилось до 9 секунд (M=6,4 с).

Картина ИЦ через 3 месяца применения 5% N-АЦ показала наличие мукоидного вещества, с образованием диффузно распределенных дифференцированных эпителиоцитов без признаков дегенерации, и формированием полноценного пласта эпителиальных клеток поверхностных слоев конъюнктивы.

Выводы. Местное применение N-ацетилцистеина в виде инстилляций 5% водного раствора, 4 раза в день у больных с синдромом сухого глаза тяжелой степени, сопровождающимся густым, слизистым отделяемым в конъюнктивальной полости, показало значительный муколитический эффект с образованием полноценного пласта эпителиальных клеток поверхностных слоев конъюнктивы.

Полученные данные позволяют рекомендовать 5% раствор N-ацетилцистеина в комплексном лечении синдрома сухого глаза тяжелой степени, осложненного повышенным образованием вязкого слизистого отделяемого в конъюнктивальной полости.

Ключевые слова:
синдром сухого глаза,
лечение, N-ацетилцистеин

Введение. Нормальное функционирование роговицы, возможно при условии, что ее поверхность будет идеально гладкой, сферичной, прозрачной. Это возможно, если поверхность эпителия будет увлажнена, поскольку даже локальное подсыхание переднего эпителия в пределах 0,3 мкм по площади, и 0,5 мкм вглубь способно нарушить зрительное восприятие [1, 3, 4, 5, 16, 51].

В обеспечении увлажнения и гладкой поверхности роговицы основную роль играет прекорнеальная слезная пленка, которая выполняет защитную, оптическую, трофическую функции, а также осуществляет смазывание век во время мигания и обладает антибактериальным действием. Толщина слезной пленки в среднем составляет 2–5,5 мкм, и состоит из трех слоев: наружного липидного, среднего водянистого, и внутреннего слизистого или муцинового [2, 53]. Согласно данным DEWS II (2017) слезная пленка имеет двухфазную модель, в виде липидной и водно-муциновой фаз [19, 53].

В литературе обсуждается роль муцинового слоя у лиц с нормальной слезной пленкой и при ССГ, что вызывает нарастающий интерес у исследователей [17, 36, 37, 41, 46, 48, 53]. Муциновый слой, контактирующий непосредственно с эпителием роговицы и конъюнктивы, образуется из муцина, который продуцируют в основном бокаловидные клетки конъюнктивы Бехера, крипты Генле и железы Манца, а также синтезируется эпителием роговицы и конъюнктивы. Толщина его – 0,02–0,05 мкм, что составляет лишь 0,5% всей толщины слезной пленки. У человека идентифицированы 20 генов муцина (MUC) [11, 24, 11, 20, 25, 42, 30, 35, 36, 52].

Основная функция муцинового слоя заключается в преобразовании поверхности роговицы из гидрофобной в гидрофильную. Это происходит за счет того, что полярные молекулы муцинов своими липофильными группами связываются с поверхностным слоем эпителия, а гидрофильными – притягивают воду. В результате, на гидрофобной мембране эпителиальных клеток роговицы образуется гидрофильная, вязкая пленка муцина, способная удерживаться на поверхности [2, 7, 10, 26, 27].

Еще в 1975 году Ральф [47] подчеркнул, что потеря бокаловидных клеток конъюнктивы является характерной чертой всех форм сухого глаза, что позже было подтверждено, при синдроме Шегрена, рубцовом пемфигоиде, щелочном ожоге, постлучевом кератите, верхнем лимбальном кератоконъюнктивите, трахоме, а также после рефракционных операций [9, 12, 33, 43]. В соответствии с этим, с помощью иммунофлуоресцентных методов исследования, было показано уменьшение MUC5AC в конъюнктиве у пациентов с ССГ [9, 18, 44, 50, 55].

Известно, что водно-муциновая фаза слезной пленки выполняет смазочную функцию между веками и глазным яблоком, [21, 54], а также задерживает слу-

щенные с поверхности глаза эпителиальные клетки, твердые включения и микроорганизмы, которые в норме выводятся со слезой из конъюнктивальной полости [14, 40]. В результате дисбаланса секреции водно-муциновой фазы эти частицы собираются в «слизистую нить» в нижнем конъюнктивальном своде. Увеличенный объем и повышенная вязкость «слизистой нити» приводит к образованию «слизистого комка», что не препятствует его выведению через слезные точки, вызывая ощущение инородного тела в глазу и усиливает субъективные симптомы ССГ.

Таким образом, слезная пленка является важнейшей структурой. Изменение гомеостаза и функционирования одного из ее слоев может провоцировать развитие нарушений в других слоях, поэтому чаще встречаются комбинированные формы сухого глаза [5, 19], что особенно важно учитывать при подборе терапии ССГ.

Традиционно в лечении ССГ используют слезозаместительную, противовоспалительную, метаболическую терапию, однако клинический опыт показывает, что при лечении ССГ тяжелой степени с наличием в конъюнктивальном своде значительного количества слизи повышенной вязкости, такой терапии недостаточно.

В мировой клинической практике с середины 60-х годов известен ингибитор коллагеназы N-ацетилцистеин (N-АЦ). Первооткрывателем этого химического соединения был A.L. Sheffer. В результате его экспериментов N-АЦ был отобран как идеальное лекарственное средство, которое эффективно снижает вязкость слизи при низкой общей токсичности [49]. В медицинской базе данных PubMed с момента первой публикации в 1963 г. до настоящего времени N-АЦ упоминается в 12727 статьях. Показания к применению N-АЦ с каждым годом значительно расширяются. Помимо нарушения мукоцилиарного клиренса при заболеваниях дыхательных путей [6], N-АЦ используется в кардиологии [13, 34], онкологии, трансплантологии [28]; при отравлениях различными веществами; в терапии ВИЧ инфекции [15, 22, 23, 39].

На сегодняшний день, за рубежом, кроме применения слезозаместительной терапии при ССГ тяжелой степени с повышенной вязкостью слизистой нити, представлены единичные исследования по использованию ингибитора коллагеназы – N-ацетилцистеина в качестве препарата, обладающего муколитическим, детоксицирующим, антиоксидантным, противовоспалительным действием [31]. За счет наличия свободной сульфгидрильной группы N-АЦ разрывает дисульфидные связи кислых мукополисахаридов, тормозит полимеризацию мукопротеидов и уменьшает вязкость слизи, разжижая ее, снижает адгезию бактерий на эпителиальных клетках конъюнктивы. N-АЦ оказывает стимулирующее действие на мукозные клетки, секрет которых лизирует фибрин. Кроме этого, N-АЦ увеличивает синтез глутатиона и активирует процессы де-

токсикации. Противовоспалительные свойства N-АЦ обусловлены подавлением образования свободных радикалов и реактивных кислородных метаболитов, ответственных за развитие воспаления на поверхности глаза [31].

Пилотное клиническое исследование, проведенное у больных с синдромом Шегрена, показало, что пероральный прием деполимеризующих муцин препаратов уменьшал симптомы сухости глаз [29]. В другом исследовании был представлен положительный эффект от местного применения N-АЦ в сравнении с препаратами искусственной слезы. Пациенты отмечали, значительное снижение субъективных симптомов синдрома сухого глаза, но результаты не оказали влияния на объективные признаки [32, 45].

За рубежом были представлены клинические случаи лечения нитчатого кератита, где наряду с циклоспорином, слезозаместительной и кортикостероидной терапией, применяли 10 % р-р N-АЦ [10, 38].

Однако до настоящего времени выраженные муколитические, детоксицирующие, антиоксидантные, противовоспалительные свойства N-ацетилцистеина не отражены в показаниях для использования в офтальмологии.

Цель. Оценить эффективность инстилляций 5% раствора N-ацетилцистеина в комплексном лечении синдрома сухого глаза тяжелой степени с повышенным образованием слизи.

Материал и методы

Проведение исследования было одобрено биоэтическим комитетом ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины» (Протокол №1 от 26.02.2019.). Обследовано и проведено лечение 15 больных, в возрасте от 31 до 81 года ($M=55,6$), из них 5 мужчин, и 10 женщин, которые находились на стационарном лечении в отделении патологии роговицы. Все больные включались в исследование после получения информированного согласия.

При поступлении пациенты предъявляли жалобы на светобоязнь; постоянный, мучительный дискомфорт со стороны глаз; чувство инородного тела; сухость и в тоже время слезотечение из глаз; нестабильную (ограничивающую трудоспособность) остроту зрения. У всех больных в конъюнктивальной полости было выявлено наличие, от умеренного до значительного, вязкого слизистого отделяемого в виде слизистых нитей или комочков слизи, эпителиопатии роговицы в виде интенсивного точечного прокрашивания поверхности флуоресцеином с десквамацией эпителия в виде нитей. Был установлен диагноз – синдром сухого глаза тяжелой степени тяжести, нитчатый кератит (рис. 1, 2, 3 – см. 3 стр. обложки).

Больные имели следующие сопутствующие заболевания: 10 человек – ревматоидный артрит, полиартрит; 1 – идиопатическая легочная артериальная гипертензия; 1 – пемфигOID; 1 – состояние после лучевой терапии по поводу ретинобластомы; 1 – синдром Рейтера; 1

– состояние после оперированной отслойки сетчатки, афакии, осложненной миопии. До поступления в отделение все больные получали слезозаместительную, противовоспалительную терапию (кортикостероиды, а также препараты циклоспорина А), однако лечение оказалось недостаточно эффективным.

Всем больным проводили офтальмологические исследования, которые включали визометрию, пневмотонометрию, периметрию, диагностические тесты ССТ (тест Ширмера, тест Норна), биомикроскопию переднего и заднего отрезка глаза, исследование отделяемого конъюнктивальной полости, фоторегистрацию (HS-5000 (HLG), Huvitz, Южная Корея), а также импрессионную цитологию (Jenamed 2).

Исследование цитологического статуса конъюнктивы методом импрессионной цитологии проводили по следующей методике: 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 $0,4 \mu\text{m}$ (BioporeMillicell® CM $0,4 \mu\text{m}$ ICM1250 MILLIPORE USA). Фильтры с полученным материалом фиксировали в смеси Никифорова, окрашивали гематоксилин-эозином. Готовый препарат покрывали полистиролом и изучали методом световой микроскопии «Jenamed 2» при увеличении $\times 120$. Исходную цитологическую картину поверхностных слоев конъюнктивы определяли при первичном обследовании пациентов, которая являлась контролем.

Результаты

Исходная гистологическая картина поверхностных слоев конъюнктивы выявляла фокальную дегенерацию эпителиального пласта, единичные группы разрозненных клеток с выраженными разрывами между ними, отсутствием ядер. В 80% случаев эпителиальные клетки находились в состоянии вакуольной дегенерации. Бокаловидные клетки и слизь отсутствовали (рис. 4 – см. 3 стр. обложки).

Тест Ширмера составлял $M=3,4 \text{ мм} (\pm SD 1,6)$. Время разрыва слезной пленки $M=4,2 \text{ с} (\pm SD 2,0)$.

Всем больным на фоне слезозаместительной (бесконсервантные формы гиалуроновой кислоты), репаративной (декспантенол) и метаболической (витамины А, Е) терапии назначали местно инстилляцию N-ацетилцистеина в виде 5% водного раствора, 4 раза в день на протяжении трёх месяцев. Учитывая довольно частое высеивание патологической микрофлоры из конъюнктивальной полости при синдроме сухого глаза тяжелой степени, всем больным до назначения N-АЦ проводили санацию в соответствии с выявленной микрофлорой и ее чувствительностью.

Через 3 месяца местного применения 5% N-АЦ 13 пациентов, отмечали хорошую переносимость препарата, улучшение субъективной симптоматики, уменьшение светобоязни и чувства инородного тела в глазах, продолжительные периоды стабильности остроты зрения. Двое пациентов (с сопутствующим диагнозом

рубцующийся пемфигоид и нейротрофический кератит после лучевой терапии ретинобластомы), выбыли из исследования в связи с повышенной чувствительностью к препарату, которая проявлялась в раздражающем действии на слизистую оболочку глаза, гиперемией конъюнктивы после инстилляций.

Биомикроскопически было отмечено значительное уменьшение слизи в конъюнктивальной полости, эпителизация поверхности роговицы с уменьшением десквамации эпителия в виде нитей, при этом незначительное точечное окрашивание поверхности роговой оболочки флюоресцеином сохранялось (рис. 5, 6, 7 – см. 3 стр. обложки). Тест Ширмера незначительно изменился $M=5,0$ мм ($\pm SD$ 1,7). Время разрыва слезной пленки увеличилось $M=6,4$ с ($\pm SD$ 1,7).

При проведении импрессионной цитологии через 3 месяца комплексного лечения с применением 5% N-АЦ, в гистологических препаратах определялось наличие секрета мейбомиевых желез, мукоидного вещества (секрет бокаловидных клеток), с образованием полноценного пласта эпителиальных клеток поверхностных слоев конъюнктивы (рис 8 – см. 3 стр. обложки).

Обсуждение

Местное применение N-ацетилцистеина в виде инстилляций 5% водного раствора, 4 раза в день у больных с синдромом сухого глаза тяжелой степени, сопровождающимся выраженным густым, слизистым отделяемым в конъюнктивальной полости, показало хорошую переносимость препарата, уменьшение субъективных жалоб, значительный муколитический эффект с уменьшением «слизистой нити», частичную резорбцию нитеподобной десквамации эпителия с эпителизацией поверхности роговицы. Импрессионная цитология через 3 месяца местного применения 5% N-АЦ, показала образование полноценного пласта эпителиальных клеток поверхностных слоев конъюнктивы.

Остается спорным вопрос о более тщательном выборе пациентов, у которых целесообразно применение N-АЦ, поскольку в наших исследованиях в двух случаях инстилляции вызвали раздражение, связанное с индивидуальной чувствительностью к препарату.

Таким образом, полученные данные позволяют рекомендовать 5% раствор N- ацетилцистеина в комплексном лечении синдрома сухого глаза тяжелой степени, осложненного повышенным слизистым отделяемым в конъюнктивальной полости с образованием вязкой слизистой нити.

Литература

1. Бржеский В. В., Сомов Е. Е. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение) / Изд. 2-е, част. перераб. и доп. – СПб.: «Левша. Санкт-Петербург», 2003. – 120с.
2. Вит В. В. Патология глаза, его придатков и орбиты. Том 1. – Одесса: Астропринт, 2019. – 952 с.

3. Голубев С. Ю., Куроедов А. В. К вопросу о выборе экономически эффективного препарата для профилактики и лечения синдрома сухого глаза // Синдром сухого глаза: Спец. издание Московской ассоциации офтальмологов. – 2002. – № 3. – С. 12 – 14.
4. Егоров Е. А., Басинский С. Н. Клинические лекции по офтальмологии. Москва: ГЭОТАР, 2007. – 288 с.
5. Полунин Г. С., Полунина Е. Г. От «сухого глаза» к «болезни слезной пленки» // Офтальмология. – 2012. – Т. 9, № 2. – С. 4–7.
6. Сахарова Г. М., Антонов Н. С. Оказание помощи по отказу от курения в терапевтической практике: Учебное пособие для врачей. – М., 2010.
7. Сомов Е. Е. Слеза. Физиология, методы исследования, клиника / Сомов Е. Е. Бржеский В. В. – СПб.: Наука, 1994. – 156 с.
8. Сомов Е. Е. Этиопатогенетические основы синдрома «сухого глаза» и принципы подхода к его лечению // «Невские горизонты-2010», Т. 2. – Санкт-Петербург, 15-16 октября 2010 г. – С. 482–487.
9. Abreau K, Callan C, Kottaiyan R, Zhang A, Yoon G, Aquavella JV, et al. Temperatures of the Ocular Surface, Lid, and Periorbital Regions of Sjogren's, Evaporative, and Aqueous-Deficient Dry Eyes Relative to Normals. *Ocul Surf* 2016;14:64e73.
10. Albiez J, Sanfilippo P, Troutbeck R, Lenton LM. Management of filamentary keratitis associated with aqueous-deficient dry eye. *Optom Vis Sci* 2003;80(6):420e30.
11. Aragona P, Di Pietro R, Spinella R, Mabrini M. Conjunctival epithelium improvement after systemic pilocarpine in patients with Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2006;90(2):166e70.
12. Baudouin C, Messmer EM, Aragona J P, Geerling G, Akova YA, Benitez-Del-Castillo J, et al. Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol* 2016;100:300e6.
13. Baker W. L. et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2009. V. 35. № 3. P. 521.
14. Barabino S, Chen Y, Chauhan S, Dana R. Ocular surface immunity: homeostatic mechanisms and their disruption in dry eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2012;31:271e85.
15. Borges Santos M. D. et al. // *Nutrition*. 2012. V. 28. № 7–8. P. 753.
16. Bron AJ, dePaiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II Pathophysiology report. *Ocul Surf* 2017;15:438e510.
17. Cheng K. H., Spanjaard L., Rutten H. et al. Immunoglobulin A antibodies against *Pseudomonas aeruginosa* in the tear fluid of contact lens wearers // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996. Vol. 37:2081-2088.
18. Corrales RM, de Paiva CS, Li DQ, Farley WJ, Henriksen JT, Bergmanson JP, et al. Entrapment of conjunctival goblet cells by desiccation-induced cornification. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:3492e9.
19. Craig J. P, K K. Nichols, Akpek E K, Caffery B., Dua H. S., Joo C-Ki, Liu Z., Nelson J. D., Nichols J J., Tsubota K., Stapleton F. TFOS DEWS II Definition and Classification Report J.P. Craig et al. / *The Ocular Surface* 15 (2017) 276e283.
20. Downie LE, Keller PR. A pragmatic approach to dry eye diagnosis: evidence into practice. *Optom Vis Sci* 2015;92(12):1189e97.

21. **Gipson IK.** Distribution of mucins at the ocular surface. *Exp Eye Res* 2004;78: 379e88.
22. **Goossens N. et al.** // *Rev. Med. Suisse*. 2012. V. 8. № 352. P. 1646, 1650.
23. **Grant L.M., Rockey D.C.** // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2012. V. 28. № 3. P. 198.
24. **Hamano H, Hori M, Hamano T.** A new method for measuring tears // *Contact Lens Assoc Ophthalmol.* 1983. Vol. 9 : 281.
25. **Ibrahim OM, Dogru M, Kawashima S, Wakamatsu TH, Tsubota K, Fujishima H.** Visante optical coherence tomography and tear function test evaluation of cholinergic treatment response in patients with Sjogren syndrome. *Cornea* 2013;32(5):653e7.
26. **Inatomi T., Spurr-Michaud S.J., Tisdale A.S., Gipson I.K.** Human corneal and conjunctival epithelia express MUCI mucin // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1995.-Vol. 36.-P. 1818-1827.
27. **Inatomi T., Spurr-Michaud S.J., Tisdale A.S., Zhan Q., Feidman S.T., Gipson L.K.** Expression of secretory mucin genes by human conjunctival epithelia//*Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996. Vol. 37: 1684-1692.
28. **Inci I. et al.** // *J. Heart Lung Transplant.* 2010. V. 29. № 11. P. 1293.
29. **Ichikawa Y, Tokunaga M, Shimizu H, Moriuchi J, Takaya M, Arimori S.** Clinical trial of ambroxol (Mucosolvan) in Sjögren's syndrome. *Tokai J Exp Clin Med* 1988;13(3):165e9.
30. **Jordan A., Baum J.** Basic tear flow: does it exist. *Ophthalmology*. 1980. Vol. 87: 920-930.
31. **Jones L.** TFOS DEWS II Management and Therapy Report / Jones L., Downie L. E., Korb D., Benitez-del-Castillo J.M., Dana R., Deng S.X., Dong P.N., Geerling G., Hida R.Y., Liu Y., Seo K.Y., Tauber J., Wakamatsu T.H., Xu J., Wolffsohn J.S., Craig J.P. // *The Ocular Surface* 15 (2017) : 575-628.
32. **Kerksick C, Willoughby D.** The antioxidant role of glutathione and N-acetylcysteine supplements and exercise-induced oxidative stress. *J Int Soc Sports Nutr* 2005;2:38e44.
33. **Kinoshita S, Kiorpes TC, Friend J, Thoft RA.** Goblet cell density in ocular surface disease. A better indicator than tear mucin. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1284e7.
34. **Kwok C.S. et al.** Measures used to treat contrast-induced nephropathy: overview of reviews. *Br. J. Radiol.* 2013. V. 86. № 1021. doi: 10.1259/bjr.20120272.
35. **Lemp M.A.** Mucin-deficient dry eye. *Int. Ophthalmol. Clin.* 1973. Vol.13 : 185-189.
36. **Little S.A., Bruce A. S.** Postlens tear film morphology, lens movement and symptoms in hydrogel lens wearers. *Ophthalm Physiol Opt.* 1994. Vol.14: 65.
37. **Lowther G.E.** *Dryness. Tears and Contact Lens Wear.* Boston: Butterworth Heinemann, 1997 : 56.224.
38. **Mridula Pentapati, Suchi Shah.** Filamentary Keratitis: A Case Series Department of Ophthalmology, Bangalore Medical College and Research Institute, Bangalore, India *International Journal of Scientific and Research Publications*, Volume 5, Issue 3, March 2015 7 ISSN 2250-3153.
39. **Muller F. et al.** // *Eur. J. Clin. Invest.* 2000. V. 30. № 10. P. 905.
40. **Norn MS.** Dead, degenerate, and living cells in conjunctival fluid and mucous thread. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1969;47:1102e15.
41. **Ohashi Y., Motokura M., Kinoshita Y.** Presence of epidermal growth factor in human tear. *Invest. Oley K., Rismondo V.* Retinol secretion by the lacrimal gland. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1989.Vol. 30 : 18791882.
42. **Petrone D, Condemi JJ, Fife R, Gluck O, Cohen S, Dalglin P.** A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjogren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):748e54.
43. **Pflugfelder SC, Tseng SC, Yoshino K, Monroy D, Felix C, Reis BL.** Correlation of goblet cell density and mucosal epithelial membrane mucin expression with rose bengal staining in patients with ocular irritation. *Ophthalmology* 1997;104:223e35.
44. **Pflugfelder SC, Stern ME.** Mucosal environmental sensors in the pathogenesis of dry eye. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:1137e40.
45. **Pokupec R, Petricek I, Sikic J, Bradic M, Popovic-Suic S, Petricek G.** Comparison of local acetylcysteine and artificial tears in the management of dry eye syndrome. *Acta Med Croat* 2005;59:337e40.
46. **Pucker AD, Ng SM, Nichols JJ.** Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD009729..359e362.
47. **Ralph RA.** Conjunctival goblet cell density in normal subjects and in dry eye syndromes. *Invest Ophthalmol* 1975;14:299e302.434.
48. **Roth, H. W.** Studies on the etiology and treatment of giant papillary conjunctivitis in contact lens wearers. *Contactologia.* 1991. Vol. 13E : 55-60.
49. **Sheffner A.L.** // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1963. V. 106. P. 298.
50. **Shimazaki-Den S, Dogru M, Higa K, Shimazaki J.** Symptoms, visual function, and mucin expression of eyes with tear film instability. *Cornea* 2013;32: 1211e8. 425.
51. **Stapleton F. et al.** TFOS DEWS II Epidemiology Report / *The Ocular Surface* 15 (2017) 334e365.
52. **Wegener AR, Meyer LM, Schonfeld CL.** Effect of viscous agents on corneal density in dry eye disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015;31(8):504e8.
53. **Willcox et al.** TFOS DEWS II – Tear Film Report / *The Ocular Surface xxx* (2017) 369e406.
54. **Young G., Efron N.** Characteristics of the pre-lens tear film during hydrogel contact lens wear. *Ophthalm. Physiol. Opt.* 1991. Vol.1b : 53.
55. **Zhang J, Yan X, Li H.** Analysis of the correlations of mucins, inflammatory markers, and clinical tests in dry eye. *Cornea* 2013;32(7):928e32..

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, которые могли бы повлиять на их мнение относительно предмета или материалов, описанных и обсуждаемых в данной рукописи..

Поступила 18.02.2020

Перспективи місцевого застосування N-ацетилцистеїну в комплексному лікуванні синдрому сухого ока тяжкого ступеня

Іванова О. Н., Дрожжина Г. І., Тройченко Л. Ф., Віт В. В., Абрамова А. Б., Лотош Т. Д.

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України; Одеса (Україна)

Вступ. У забезпеченні зволоження і гладкої поверхні рогівки головну роль, за даними DEWS II 2017 року, відіграє прекоorneальна слізна плівка. Внаслідок дисбалансу секреції водно-муцинової фази слізної плівки, злучені з поверхні ока включення збираються в «слизовий комок» в кон'юнктивальній порожнині. Підвищена в'язкість слизу перешкоджає її виведенню через слізні точки, що сприяє розвитку синдрому сухого ока (ССО) тяжкого ступеня. Клінічний досвід свідчить, що слезозамісної терапії в таких випадках недостатньо. У клінічній практиці відомий інгібітор колагенази N-ацетилцистеїн (N-АЦ). За кордоном представлені поодинокі роботи по використанню N-АЦ при ССО у якості препарату, що має муколітичну, детоксикуючу, антиоксидантну, протизапальну дію. **Мета.** Оцінити ефективність інстиляцій 5% розчину N-ацетилцистеїну, в комплексному лікуванні синдрому сухого ока тяжкого ступеня з підвищеним утворенням слизу.

Матеріал та методи. Обстежено і проведено лікування 15 хворих. При біомікроскопії в кон'юнктивальній порожнині було виявлено наявність в'язких слизових виділень, епітеліопатію рогівки з десквамацією епітелію у вигляді ниток, що відповідало ССО тяжкого ступеня.

Результати. При надходженні тест Ширмера становив від 2 до 6 мм ($M=3,4$ мм). Час розриву слізної плівки – від 2 до 8 секунд ($M=4,2$ с). Імпресійна цитологія (ІЦ) поверхневих шарів кон'юнктиви виявляла фокальну дегенерацію епітеліального пласту. Хворим на фоні комплексної терапії, призначали міс-

цево інстиляції N- АЦ у вигляді 5% водного розчину, 4 рази на день протягом трьох місяців.

Через 3 місяці місцевого застосування 5% N-АЦ, 86,6% пацієнтів відзначали хорошу переносимість препарату, поліпшення суб'єктивної симптоматики. Біомікроскопія визначила значне зменшення слизу в кон'юнктивальній порожнині, зменшення десквамації епітелію рогівки у вигляді ниток. Незначне точкове фарбування поверхні рогівки флуоресцеїном. Тест Ширмера збільшився до 8 мм ($M=5,0$ мм). Час розриву слізної плівки збільшився до 9 секунд ($M=6,4$ с). Картина ІЦ через 3 місяці застосування 5% N-АЦ, показала наявність мукоїдної речовини з утворенням дифузно розподілених диференційованих епітеліоцитів без ознак дегенерації, і формування повноцінного пласту епітеліальних клітин поверхневих шарів кон'юнктиви.

Висновки. Місцеве застосування N-ацетилцистеїну у вигляді інстиляцій 5% водного розчину, 4 рази на день у хворих з синдромом сухого ока тяжкого ступеня, що супроводжується густими, слизовими виділеннями в кон'юнктивальній порожнині, показало значний муколітичний ефект з утворенням повноцінного пласту епітеліальних клітин поверхневих шарів кон'юнктиви. Отримані дані дозволяють рекомендувати 5% розчин N-ацетилцистеїну в комплексному лікуванні синдрому сухого ока тяжкого ступеня, ускладненого підвищеним утворенням в'язких слизових виділень в кон'юнктивальній порожнині.

Ключові слова: синдром сухого ока, лікування, N-ацетилцистеїн