

Вплив лактоферину на епітелізацію рогівки при непроникних травмах ока

Резюме. Актуальність. Травма ока є однією з найпоширеніших причин монокулярного порушення й необоротної втрати зору в усьому світі. Терапія непроникних пошкоджень рогівки направлена на лікування й профілактику інфекційних ускладнень, зменшення запальних реакцій, регенерацію рогівки й відновлення слізної плівки. Останнім часом широко вивчається можливість використання лактоферину місцевої дії для лікування захворювань передньої поверхні ока. **Мета:** вивчити ефективність застосування лактоферину при травматичних ерозіях рогівки. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 68 пацієнтів (68 очей) з непроникними пошкодженнями рогівки. Контрольну групу становили 24 пацієнти (24 ока), які отримували стандартне місцеве лікування, що включало очні краплі з антибіотиком широкого спектра дії місцевого застосування й декспантенол. Основна група — 44 пацієнти (44 ока), які додатково отримували очні краплі на основі лактоферину. Усім пацієнтам проведено стандартне офтальмологічне обстеження: вимірювання гостроти зору, біомікроскопія, забарвлення рогівки флюоресцеїном, офтальмоскопія, оптико-когерентна томографія переднього відділу ока. **Результати.** За даними обстеження в пацієнтів основної й контрольної групи відзначалося підвищення гостроти зору: основна група — з $0,62 \pm 0,21$ до $0,92 \pm 0,09$ ($p < 0,05$) і контрольна — з $0,57 \pm 0,20$ до $0,87 \pm 0,11$ ($p < 0,05$). В основній групі спостерігалось відновлення гостроти зору до початкової на $2,3 \pm 1,4$ дня раніше, ніж у контрольній групі. Отримані результати оптико-когерентної томографії свідчать про відновлення рогівкового дефекту гіпорекфлексним епітелієм ($536,0 \pm 3,8$ мкм). Спостерігалось скорочення періоду лікування в основній групі порівняно з контрольною на $2,3 \pm 0,6$ днів ($p < 0,05$). Застосування лактоферину в комплексному лікуванні пацієнтів із травматичними пошкодженнями рогівки дало стабільні клінічні й функціональні результати в основній групі порівняно з контрольною (зменшення набряку рогівки, відновлення епітелію, зменшення проявів запалення рогівки й суб'єктивних ознак рогівкового синдрому). **Висновки.** Застосування лактоферину як антибактеріального, протівірусного й імуномодуючого препарату може бути прийняте в комбінації з іншими методами лікування для досягнення максимальної ефективності при травмах рогівки і запальних захворюваннях поверхні ока.

Ключові слова: непроникні пошкодження рогівки; травматична ерозія рогівки; епітелізація рогівки

Вступ

Травма ока є однією з найпоширеніших причин монокулярного порушення й необоротної втрати зору в усьому світі. Частота сліпоти внаслідок травм становить від 9 до 75 на 100 000 осіб у різних країнах [1, 2]. На травми ока припадає 3 % від усіх відвідувань відділень невідкладної допомоги, 80 % з них — з приводу травматичних ерозій і сторонніх предметів рогівки [3]. Поширеність травми рогівки вища серед людей працездатного віку, вона призводить до тимчасової втрати працездатності й становить важливу медико-соціальну проблему [4].

Рогівка, як зовнішня оболонка ока, найчастіше піддається впливу несприятливих факторів навколишнього середовища й швидко залучається до патологічного процесу, що обумовлено особливістю структури, відсутністю власних кровоносних судин і уповільненими обмінними процесами [1, 4]. Розвиток запальних процесів може призводити до морфологічних і функціональних порушень рогівки [4, 5].

За даними авторів D. Willmann і Scott W. Melanson, найчастіше зустрічаються травматичні ерозії, при яких пошкоджується поверхневий шар рогівки, представле-

ний багат шаровим плоским неороговілим епітелієм [1, 2]. Поверхневі ерозії в більшості випадків епітелізуються протягом перших 24–48 годин завдяки швидкій регенерації епітелію з відновленням початкової гостроти зору [1, 2, 6]. При пошкодженнях глибоких шарів рогівки виникає виразковий дефект, який, на відміну від ерозії, викликає в більшості випадків необоротні зміни нормальної будови й фізіології рогівки, що проявляється стійким помутнінням рогівки, яке різниться за величиною і формою [2, 4, 6].

Терапія непроникних пошкоджень рогівки направлена на лікування й профілактику інфекційних ускладнень, зменшення запальних реакцій, регенерацію рогівки й відновлення слізної плівки. Використовують досвід застосування альтернативних препаратів: антиоксидантів, імуномодуляторів, пробіотиків. Віддають перевагу препаратам, що впливають на декілька ланок патогенезу захворювання одночасно. Одним з цих препаратів є лактоферин, якому властива антимікробна, протівірусна й імуномодулююча дія.

Лактоферин є негемовим залізов'язуючим білком родини трансферинів. Це глобулярний глікопротеїн з молекулярною масою близько 80 кДа, який наявний у різних секреторних рідинах, таких як молоко, слина й сльози [7]. Уперше виділений у коров'ячому молоці, він природним чином виробляється й секретується епітеліальними клітинами слизової оболонки й нейтрофілами в різних видів ссавців, включно з людиною [8]. Лактоферин становить близько 25 % білків сльози із середньою концентрацією в здорових осіб 1,42 мг/мл. Проведені дослідження показують зниження рівня лактоферину сльози в пацієнтів із синдромом сухого ока, кератитами й кон'юнктивітами різної етіології [9]. Останніми роками вивчається можливість використання лактоферину місцевої дії для лікування захворювань поверхні ока [10, 11].

Широкий спектр протимікробної активності лактоферину пояснюється секвестрацією вільного заліза в сльозі і, внаслідок цього, блокуванням субстрату для росту бактерій. Інший механізм впливу полягає в безпосередній взаємодії з поверхнею бактеріальної

стілки, що відповідає за бактеріостатичний ефект [11, 12]. Як багатфункціональний білок, лактоферин також виявляє ефективність при вірусних інфекціях. Зокрема, протівірусна активність лактоферину відіграє ключову роль у ранній фазі інфікування, коли він перешкоджає проникненню вірусу в клітину-хазяїна. Пригнічення вірусної інфекції лактоферином відбувається за рахунок взаємодії з глікозаміноглікановими рецепторами клітин вірусу або через безпосередню взаємодію з вірусними частинками. Зв'язування з поверхневими компонентами вірусу пригнічує взаємодію «вірус — клітина-хазяїн» і відповідає за протівірусну активність [13].

В експерименті показано, що місцеве застосування лактоферину зменшує пошкодження епітелію рогівки, спричинене опроміненням, на моделях мишей, а також сприяє загоєнню рани рогівки після опіку лугом [14].

Мета: вивчити ефективність застосування лактоферину при травматичних ерозіях рогівки.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 68 пацієнтів (68 очей) з непроникними пошкодженнями рогівки, які спостерігалися на базі Національного медичного університету імені О.О. Богомольця — у клініці «Олександрівська клінічна лікарня» м. Києва.

Пацієнти розподілені на групи залежно від проведеного лікування. Контрольну групу становили 24 пацієнти (24 ока), які отримували стандартне лікування, що включало очні краплі з антибіотиком широкого спектра дії і декспантенол у формі очного гелю. Основну групу становили 44 пацієнти (44 ока), які додатково отримували очні краплі на основі лактоферину.

У пацієнтів кожної групи вивчали анамнез, визначали механізм травми й час з моменту її отримання, період звернення по спеціалізовану офтальмологічну допомогу, демографічні дані (вік, стать). В етіології травми переважав механічний фактор: удар металевим стороннім тілом (на виробництві чи в побуті), пальцем дитини, гілкою дерева, листком рослини. Найпоширенішими скаргами були почервоніння очей з болем, від-

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів з травматичним пошкодженням рогівки

Характеристика	Показники	
	Основна група (n = 44)	Контрольна група (n = 24)
Стать (%) :		
— чоловіки	59,1	58,3
— жінки	40,9	41,7
Вік, Mean ± SD	43,5 ± 2,4	40,4 ± 2,1
Вид травми (%) :		
— виробнича	22,7	33,3
— побутова	77,3	66,7
Локалізація ураження (%) :		
— центрально (оптична зона)	40,9	41,7
— парацентрально	31,8	33,3
— периферично	27,3	25,0
Глибина пошкодження (%) :		
— поверхневе	63,6	62,5
— глибоке	36,4	37,5

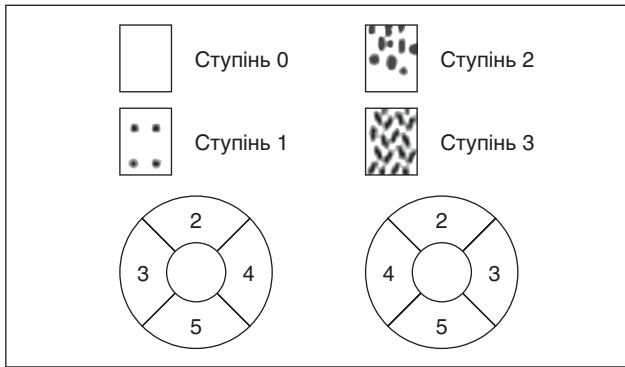


Рисунок 1. Схема рогівки National Eye Institute і шкала забарвлення флюоресцеїном

чуття стороннього предмета, слезотеча, світлобоязнь і зниження гостроти зору.

Усім пацієнтам проведено стандартне офтальмологічне обстеження: вимірювання гостроти зору, біомікроскопію, забарвлення рогівки флюоресцеїном, офтальмоскопію. Огляд пацієнтів у динаміці проводився на першу, третю й сьому добу.

Виконувалась оцінка за такими критеріями:

1. Ступінь прояву рогівкового синдрому (слезотеча, світлобоязнь, блефароспазм), відчуття стороннього предмета: 0 — немає, 1 — слабо виражений, 2 — помірно виражений, 3 — значно виражений.

2. Ступень гіперемії та ін'єкція кон'юнктиви очного яблука: 0 — норма; 1 — незначна змішана ін'єкція очного яблука; 2 — помірна ін'єкція очного яблука; 3 — виражена ін'єкція очного яблука.

3. Пошкодження рогівки за шкалою 5-зонної моделі рогівки National Eye Institute [12]. Зона 1 відповідає центру рогівки й має круглу форму, а 4 сегменти рівно-

мірно розділені навколо центральної зони — це зони 2–5 (верхня, темпоральна, назальна й нижня). Ступінь забарвлення кожного сектора в 5-зонній моделі рогівки: 0 — відсутнє забарвлення; 1 — поодинокі точкове забарвлення; 2 — множинне точкове забарвлення; 3 — зливне забарвлення.

Для оцінки глибини пошкодження й моніторингу відновлення шарів рогівки проводилася оптико-когерентна томографія переднього відрізка ока.

Дослідження проведено після отримання інформованої письмової згоди пацієнтів відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації WMA — «Етичні принципи медичних досліджень із залученням людей» і «Загальній декларації з біоетики та прав людини» (ЮНЕСКО). Локальний біоетичний комітет Національного медичного університету імені О.О. Богомольця схвалив дослідження (протокол засідання № 138 від 10.11.2020).

Статистична обробка проводилася за допомогою програми в пакеті EZR (Free statistical software: EZR on R Commander: R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Значення подані як середнє значення \pm SD, $p < 0,05$ вважалося значущим для всіх статистичних аналізів.

Результати та обговорення

За даними обстеження в пацієнтів основної і контрольної групи відзначалося підвищення гостроти зору: основна група — з $0,62 \pm 0,21$ до $0,92 \pm 0,09$ ($p < 0,05$) і контрольна — з $0,57 \pm 0,20$ до $0,87 \pm 0,11$ ($p < 0,05$). Оцінка гостроти зору пацієнтів проводилася на першу, третю і сьому добу. У табл. 2 наведена динаміка гостроти зору пацієнтів основної і контрольної груп залежно від локалізації пошкодження.

Таблиця 2. Динаміка гостроти зору пацієнтів із травматичними пошкодженнями рогівки (Mean \pm SD, $p < 0,05$)

Групи	Локалізація пошкодження	1-ша доба	3-тя доба	7-ма доба	Кількість пацієнтів
Основна	Центральна	0,39 \pm 0,03	0,62 \pm 0,02	0,84 \pm 0,02	18
	Парацентральна	0,69 \pm 0,06	0,89 \pm 0,07	0,96 \pm 0,04	14
	Периферична	0,86 \pm 0,05	0,94 \pm 0,07	0,98 \pm 0,03	12
Контрольна	Центральна	0,37 \pm 0,09	0,51 \pm 0,08	0,77 \pm 0,08	10
	Парацентральна	0,66 \pm 0,05	0,70 \pm 0,11	0,94 \pm 0,06	8
	Периферична	0,80 \pm 0,06	0,86 \pm 0,07	0,95 \pm 0,04	6

Таблиця 3. Динаміка клінічної оцінки пацієнтів із травматичними пошкодженнями рогівки (Mean \pm SD, $p < 0,05$)

Групи	Критерії	1-ша доба	3-тя доба	7-ма доба	Кількість пацієнтів
Основна	Бальна оцінка кон'юнктиви	2,07 \pm 0,79	0,93 \pm 0,69	0,39 \pm 0,62	44
	Бальна оцінка рогівки	5,68 \pm 2,15	2,79 \pm 1,60	0,48 \pm 0,66	
	Рогівковий синдром	1,96 \pm 0,75	0,86 \pm 0,55	0,61 \pm 0,54	
Контрольна	Бальна оцінка кон'юнктиви	2,25 \pm 0,74	1,91 \pm 0,78	0,88 \pm 0,54	22
	Бальна оцінка рогівки	6,33 \pm 2,05	5,54 \pm 1,67	1,38 \pm 0,77	
	Рогівковий синдром	2,13 \pm 0,79	1,75 \pm 0,74	0,79 \pm 0,41	

В основній групі спостерігалось відновлення гостроти зору до початкової на $2,3 \pm 1,4$ дня раніше ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі. Отримані результати оптико-когерентної томографії свідчать про відновлення роговкового дефекту гіпоректорним епітелієм ($536,0 \pm 3,8$ мкм), наявність демаркаційної лінії між відновленою і здоровою стромою. Спостерігалось скорочення періоду лікування в основній групі порівняно з контрольною групою на $2,3 \pm 0,6$ дня ($p < 0,05$).

Застосування лактоферину в лікуванні пацієнтів із травматичними пошкодженнями рогівки показало стабільні клінічні й функціональні результати в основній групі порівняно з контрольною (зменшення набряку рогівки, відновлення епітелію, зменшення проявів запалення рогівки й суб'єктивних ознак роговкового синдрому). Дані обстеження наведені в табл. 3.

Вплив лактоферину на патогенез запалення при травматичних пошкодженнях рогівки має декілька основних аспектів. Відомо, що лактоферин є ключовим білком природного імунітету, бере участь у захисті організму від бактеріальних і вірусних агентів. Антимікробна дія визначається високою авідністю лактоферину до заліза. Відзначається активне сполучення цього протейну з вільними іонами заліза, що приводить до окиснювального стресу, порушення проникності мембран і лізису клітин, що сповільнює ріст мікроорганізмів. Також доведено, що лактоферин має здатність зв'язуватися із зовнішньою мембраною грамнегативних бактерій, що приводить до загибелі мікроорганізмів. За допомогою такої взаємодії лактоферин здатний безпосередньо пошкоджувати бактеріальну мембрану й запобігати надходженню нейтрофілів, що в подальшому призводить до пригнічення виробництва супероксид-аніону й зниження запальної реакції [9, 10]. Отже, лактоферин запобігає інфікуванню ерозії рогівки на початкових стадіях запалення. Крім того, було показано, що лактоферин запобігає активації комплементу й утворенню шкідливих гідроксильних радикалів і впливає на функції моноцитів, гранулоцитів і лімфоцитів. У дослідженні U. Pattamatta продемонстровано позитивний ефект застосування лактоферину коров'ячого молока на епітелізацію індукованих лугом ран рогівки мишей шляхом зменшення інфільтрації клітин, пригнічення продукції IL-1a та IL-1b [14]. Ці дані свідчать про те, що лактоферин, окрім його протимікробної дії, також може брати участь у регуляції запальних захворювань. У фазі запалення, у ранній стадії процесу загоєння ран лактоферин регулює експресію запальних цитокінів, посилює міграцію і проліферацію фібробластів і сприяє епітелізації ран [15].

Висновки

Використання очних крапель на основі лактоферину скорочує період лікування, а також зменшує ризики виникнення наслідків травми рогівки. Завдяки унікальній протизапальній, антиоксидантній та антимікробній активності місцеве використання лактоферину відіграє важливу роль у підтримці здорової системи поверхні ока. Застосування лактоферину як

антибактеріального, противірусного й імуномодулюючого препарату може бути прийняте в комбінації з іншими методами лікування для досягнення максимальної ефективності при травмах рогівки й запальних захворюваннях поверхні ока.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Willmann D., Fu L., Melanson S.W. Corneal Injury. [Updated 2022 Jul 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
2. Kwok S.S., Shih K.C., Bu Y., Lo A.C., Chan T.C., Lai J.S., Jhanji V., Tong L. Systematic Review on Therapeutic Strategies to Minimize Corneal Stromal Scarring After Injury. *Eye Contact Lens*. 2019 Nov. 45(6). 347-355. doi: 10.1097/ICL.0000000000000584. PMID: 30724841.
3. Lim C.H., Turner A., Lim B.X. Patching for corneal abrasion. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016 Jul 26. 7(7). CD004764. doi: 10.1002/14651858.CD004764.pub3. PMID: 27457359; PMCID: PMC6457868.
4. Barrientez B., Nicholas S.E., Whelchel A., Sharif R., Hjortdal J., Karamichos D. Corneal injury: Clinical and molecular aspects. *Exp. Eye Res.* 2019 Sep. 186. 107709. doi: 10.1016/j.exer.2019.107709. Epub 2019 Jun 22. PMID: 31238077; PMCID: PMC6703935.
5. Ljubimov A.V., Saghizadeh M. Progress in corneal wound healing. *Prog. Retin. Eye Res.* 2015 Nov. 49. 17-45. doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.07.002.
6. Wipperman J.L., Dorsch J.N. Evaluation and management of corneal abrasions. *Am. Fam. Physician.* 2013 Jan 15. 87(2). 114-20. PMID: 23317075.
7. Kell D.B., Heyden E.L., Pretorius E. The biology of lactoferrin, an iron-binding protein that can help defend against viruses and bacteria. *Front. Immunol.* 2020. 11. 1221. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01221>.
8. Alexander D.B., Iigo M., Yamauchi K., Suzui M., Tsuda H. Lactoferrin: an alternative view of its role in human biological fluids. *Biochem. Cell. Biol.* 2012. 90(3). 279-306. <https://doi.org/10.1139/o2012-013>.
9. Vagge A., Senni C., Bernabei F., Pellegrini M., Scoria V., Traverso C.E., Giannaccare G. Therapeutic effects of lactoferrin in ocular diseases: from dry eye disease to infections. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. 21(18). 6668. <https://doi.org/10.3390/ijms21186668>.
10. Flanagan J.L., Willcox M.D. Role of lactoferrin in the tear film. *Biochimie.* 2009. 91(1). 35-43. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2008.07.007>.
11. Rusciano D., Pezzino S., Olivieri M., Cristaldi M., Gagliano C., Lupo G., Anfuso C.D. Age-Related Dry Eye Lactoferrin and Lactobionic Acid. *Ophthalmic Res.* 2018. 60. 94-99.
12. Pellegrini M., Bernabei F., Moscardelli F., Vagge A., Scotto R., Bovone C., Scoria V., Giannaccare G. Assessment of Corneal Fluorescein Staining in Different Dry Eye Subtypes Using Digital Image Analysis. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2019 Dec 12. 8(6). 34. doi: 10.1167/tvst.8.6.34. PMID: 31857917; PMCID: PMC6910610.
13. Zimecki M., Actor J.K., Kruzel M.L. The potential for Lactoferrin to reduce SARS-CoV-2 induced cytokine storm. *Int. Im-*

munopharmacol. 2021. 95. 107571. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107571>.

14. Pattamatta U., Willcox M., Stapelton F., Garrett Q. Bovine lactoferrin promotes corneal wound healing and suppresses IL-1 expression in alkali wounded mouse cornea. *Curr. Eye Res.* 2013. 38(11). 1110-1117. <https://doi.org/10.3109/02713683.2013.811259>.

15. Takayama Y., Aoki R. Roles of lactoferrin on skin wound healing. *Biochem. Cell. Biol.* 2012 Jun. 90(3). 497-503. doi: 10.1139/o11-054. Epub 2012 Feb 14. PMID: 22332789.

Отримано/Received 10.11.2022

Рецензовано/Revised 16.11.2022

Прийнято до друку/Accepted 25.11.2022 ■

I.V. Gavrylyak, N.K. Hreben, D.H. Zhaboiedov
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Effect of lactoferrin on corneal epithelialization in non-penetrating eye injuries

Abstract. Background. Eye injuries are one of the most common causes of monocular impairment and irreversible vision loss in the world. The therapy of non-penetrating corneal injury is aimed at the treatment and prevention of infectious complications, reduction of inflammatory reactions, regeneration of the cornea and restoration of the tear film. Recently, the possibility of using topical lactoferrin for the treatment of the anterior segment diseases has been widely studied. The aim: to study the effectiveness of lactoferrin in traumatic corneal erosions. **Materials and methods.** Sixty-eight patients (68 eyes) with non-penetrating corneal injuries participated in the study. The control group consisted of 24 patients (24 eyes) who received standard treatment, which included eye drops with a broad-spectrum local antibiotic and dexpanthenol. The main group — 44 patients (44 eyes) who additionally received lactoferrin-based eye drops. All patients underwent a standard ophthalmological examination: visual acuity test, biomicroscopy, corneal fluorescein staining, ophthalmoscopy, optical coherence tomography of the anterior part of the eye. **Results.** In patients of the main group and controls, an increase in visual acuity was noted, respectively:

in the main group, from 0.62 ± 0.21 to 0.92 ± 0.09 ($p < 0.05$) and in the controls, from 0.57 ± 0.20 to 0.87 ± 0.11 ($p < 0.05$). In the main group, the recovery of visual acuity to the baseline level was observed 2.3 ± 1.4 earlier days than in the controls. The obtained results of optical coherence tomography indicate restoration of the corneal defect of hyporeflexive epithelium ($536.0 \pm 3.8 \mu\text{m}$). There was a reduction in the treatment period in the main group by 2.3 ± 0.6 days ($p < 0.05$) compared to the controls. The use of lactoferrin in the comprehensive treatment of patients with traumatic corneal erosion showed stable clinical and functional results in the main group compared to the controls (reduction of corneal edema, restoration of the epithelium, reduction in the manifestations of corneal inflammation and subjective signs of corneal syndrome). **Conclusions.** The use of lactoferrin as an antibacterial, antiviral and immunomodulating drug can be taken in combination with other treatment methods to achieve maximum effectiveness in corneal injuries and ocular surface inflammatory disorders.

Keywords: non-penetrating corneal injuries; traumatic corneal erosion; corneal epithelialization