УДК 617.711-002.2-07-085.457

Рівень лактоферину в сльозі хворих на хронічний кон'юнктивіт та вплив очних крапель «Лакто» в комплексному лікуванні цієї патології

Г. І. Дрожжина, д-р мед. наук, професор; **Л. Ю. Рязанова,** аспірант;
Н. І. Храменко, канд. мед. наук, ст. наук. співр.; **Л. М. Величко,** д-р мед наук, ст. наук співр.

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

Актуальність. *Лактоферин (ЛФ) – негемовий залізозв'язуючий хелатуючий глікопротеїн сімейства трансферинів. Він є природним компонентом слізної плівки, здійснює бактериостатичну, бактеріоцідну, фунгіцидну, противірусну та антиоксидантну функції, завдяки яким забезпечує захист поверхні ока від інфекцій. Встановлено, що при деяких хворобах ока вміст ЛФ в сльозі знижується. Однак при хронічному кон'юнктивіті (ХК) рівень ЛФ в сльозі не досліджений.*

Мета: *визначити рівень лактоферину в сльозі хворих хронічним кон'юнктивітом та оцінити вплив очних крапель «Лакто» в комплексному лікуванні цих пацієнтів.*

Матеріал та методи. *У дослідженні взяли участь 11 пацієнтів (17 очей) з ХК, віком від 27 до 68 років з тривалістю захворювання 3,5-7 місяців. Офтальмологічне обстеження включало: біомікроскопію бульбарної кон'юнктиви та рогівки з флуоресцеїновим тестом (оцінка за Bijsterveld), визначення чутливості рогівки, основної сльозопродукції (тест Ширмера II), мікробіологічне дослідження кон'юнктиви. Хворі з ХК отримували місцево: розчин антисептика, сльозозамінник з гіалуроновою кислотою без консервантів по 4 рази на добу, очні краплі «Лакто» 2 рази на добу протягом місяця. Вміст лактоферину в сльозі визначали до призначення «Лакто» та на 30 добу його застосування методом твердофазного імуноферментного аналізу.*

Результати. *Після застосування «Лакто» досліджено 7 пацієнтів (11 очей), Вміст лактоферину в сльозі хворих з ХК становив 1,37 (±0,4) мг/мл з 95% ДІ (1,16-1,58). На всіх очах після застосування «Лакто» зростання мікрофлори виявлено не було. Відсутність скарг спостерігалась у 6 з 7 хворих. Показники тесту Ширмера II достовірно не змінилися, покращення чутливості рогівки відмічено на 6 очах. При вихідному рівні ЛФ 1,65 (±0,45) мг/мл після застосування очних крапель «Лакто» рівень ЛФ знижувався та дорівнював 1,05 (±0,33) мг/мл (p=0,04). При вихідному рівні ЛФ 1,52 (±0,21) він підвищувався і складав 2,03 (±0,41) мг/мл (p=0,04), У хворих з ХК з низьким вихідним рівнем ЛФ 0,85 (±0,17) після застосування «Лакто» він підвищувався до 1,18 (±0,27) мг/мл (p=0,07).*

Висновки. *Встановлено імуномоделюючий ефект очних крапель «Лакто», який полягає в тому, що чим нижче був вихідний рівень лактофрину в сльозі, тим більшою мірою він підвищувався, досягаючи рівня, необхідного для нормалізації мікрофлори в кон'юнктивальній порожнині.*

Після застосування очних крапель «Лакто» протягом 30 діб у складі комплексної терапії ХК встановлено сануючий ефект препарату, що підтверджує відсутність зростання мікрофлори та скарг у всіх пацієнтів.

Ключові слова:
хронічний кон'юнктивіт, лактоферин, сльоза, антимікробні властивості

Вступ. Кон'юнктивіти в структурі офтальмологічних захворювань за частотою посідають одне з найперших місць. [1]. Останнім часом кількість хворих з кон'юнктивітами збільшується і він часто набуває характеру хронічного процесу. Відомо, що хронічний кон'юнктивіт (ХК) на відміну від гострого, частіше вражає людей середнього та похилого віку. Проте останніми роками ХК омолодився і часто зустрічається у людей середнього та молодого віку. [2, 3]. Враховуючи збільшення кількості пацієнтів з системним і місцевим імунодефіцитом особливо після COVID -19, запалення кон'юнктиви може бути пов'язане як з патогенними збудниками, та і з активацією сапрофітів, які знаходяться у кон'юнктивальній порожнині. [4].

Хронічний кон'юктивіт (ХК) зазвичай розвивається як наслідок недолікованого гострого запального процесу, помилок в його лікуванні або може розвиватися самостійно під впливом негативних факторів довкілля. Серед основних причин захворювання можна виділити інфекційні (бактеріальні – переважно збудниками виступають стафілококи, стрептококи, хламідії; вірусні

© Дрожжина Г. І., Рязанова Л. Ю., Храменко Н. І., Величко Л. М., 2023

– внаслідок зараження аденовірусами, вірусами герпесу, ентеровірусами: грибкові – при тривалому неконтрольованому використанні антибіотиків, або ураженні кандидами, актиноміцетами, та ін.) та неінфекційні фактори. [5]. Неінфекційними чинниками ХК можуть виступати подразнення кон'юнктиви різними фізичними та хімічними факторами: пилом, димом, іншими дрібними забрудненнями; парами кислот та лугів; вплив ультрафіолетового опромінювання та алергенів, тривала робота на вітрі та в приміщеннях із сухим повітрям; неякісна косметика; порушення правил користування м'якими контактними лінзами. [2, 4].

Причиною ХК також можуть бути місцеві фактори: некориговані аномалії рефракції, порушення відтоку сльози, захворювання повік, трихіаз. До ХК можуть призвести деякі системні фактори: гіповітаміноз (зокрема нестача вітамінів А, Е, С та групи В), захворювання шлунково-кишкового тракту, хронічні захворювання носа та його придаткових пазух, цукровий діабет, системні захворювання сполучної тканини та інші. [4, 5].

. Хронічні кон'юнктивіти як правило розвиваються поступово, протікають повільно, з періодами тимчасового поліпшення стану, частіше до процесу залучені обидва ока. Хворі скаржаться на свербіж, печіння, почуття стороннього тіла; почервоніння очей, підвищену світлочутливість та зорову стомлюваність; тяжкість повік, підвищену сльозогінність або, навпаки, сухість очей. [5, 6].

Відомо, що кон'юнктива виконує захисну, живильну та зволожуючу функцію. При запаленні її можливості автоматично знижуються, що призводить до порушення гомеостазу поверхні ока, появи вище перелічених скарг. Наявність тривалого очного дискомфорту суттєво знижує якість життя пацієнтів з ХК.

Зазначають, що застосування традиційних медикаментозних засобів, в першу чергу антибіотиків, при гострих кон'юнктивітах не завжди призводить до одужання, не запобігає появі рецидивів, зумовлює токсичну, імуносупресивну дію та пригнічує місцеві механізми неспецифічного захисту, сприяє розвитку резистентних штамів мікроорганізмів та активізує грибкову флору. [7, 8, 9]. Це обґрунтовує необхідність пошуку сполук патогенетичної дії на запальний процес у кон'юнктиві при ХК. Однією з таких сполук є лактоферин – негемовий катіонний залізозв'язуючий хелатуючий глікопротеїн сімейства трансферинів. Лактоферин є природним компонентом слізної плівки, що забезпечує захист поверхні ока від інфекцій. Відомо, що ЛФ здійснює бактеріостатичну, бактеріоцидну, фунгіцидну, противірусну, антиоксидантну та транспортну функції, перешкоджає утворенню вільних гідроксильних радикалів, інгібує перекисне окиснення ліпідів, активує ферменти антиокислювальної системи. [10, 11]. Він секретується переважно основною слізною залозою, а також епітеліальними клітинами рогівки, кон'юнктиви та мейбомієвими залозами. [12, 13]. Лактоферин становить близько 25% білків сльози із середньою концентрацією 1,42 мг/мл у здорових людей . Протимікробна активність ЛФ пов'язана з його хелатуючою здатністю до заліза, яка запобігає утворенню залізозалежних гідроксильних радикалів, що утворюються під час запальної реакції та мікробних інфекцій. [14-16].

Останнім часом дослідженню функцій та рівня ЛФ в сльозі присвячено багато публікацій. Кілька досліджень повідомляють про концентрацію ЛФ у сльозі здорових суб'єктів та пацієнтів з очними захворюваннями, такими як хвороба сухого ока (ХСО) та кератоконус. [17, 18, 19]. Зокрема, пацієнти з цими очними захворюваннями мають нижчий рівень ЛФ порівняно зі здоровими суб'єктами. Було припущено, що змінені концентрації ЛФ можуть бути потенційним біомаркером для діагностики деяких очних захворювань і в першу чергу ХСО, при якої виявлено значне зниження концентрації ЛФ у сльозі суб'єктів з сухим оком. [17, 23].

Відомо, що ЛФ активний щодо грампозитивних та грамнегативних бактерій, а також деяких актиноміцетів. Серед механізмів антимікробної активності ЛФ виділяють; хелатування вільного заліза, внаслідок чого відбувається видалення ключового субстрату необхідного для росту бактерій; ушкодження стінки бактерій шляхом зв'язування іонів заліза, що веде до окислювального стресу та погіршення проникності клітинної мембрани. [10, 20]. Через залізонезалежний механізм ЛФ здійснює бактерицидний ефект прямо взаємодіючи з поверхнею бактеріальної стінки (позитивно заряджений N-термінальний домен його молекули зв'язується з негативно зарядженими ліпідами мембрани бактерій, що призводить до деполяризації мембрани та виходу з бактеріальної клітини іонів К): підвищує чутливість до топічних антибактеріальних препаратів. [21].

В основі бактеріостатичних властивостей ЛФ лежить здатність зв'язування бактеріальних компонентів, що відповідають за прикріплення, пригнічуючи їхню взаємодію з рецепторами клітини. Бактерицидна дія здійснюється шляхом прямої взаємодії білкової молекули ЛФ з поверхнею бактерій. [14, 16, 22]. Такі властивості ЛФ роблять перспективним його застосування в лікуванні хронічних кон'юнктивітів.

Найбільша кількість досліджень присвячена визначенню рівня ЛФ в сльозі хворих з хворобою сухого ока різної етіології, при синдромі Шегрена, користувачів м'якими контактними лінзами, діабетичній ретинопатії, кератоконусі, але даних про дослідження цього показника в сльозі хворих з хронічним кон'юнктивітом ми не знайшли.

Мета дослідження: визначити рівень лактоферину в сльозі хворих хронічним кон'юнктивітом та оцінити вплив очних крапель «Лакто» в комплексному лікуванні цих пацієнтів.

Матеріали та методи

Дослідження проводили на базі відділу патології рогівки та лабораторії імунології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН

України» в період із січня по грудень 2021 року, його схвалив місцевий комітет з біоетики. Отримано інформативні згоди в усіх учасників. Дослідження проведено згідно з Гельсінською декларацією.

У дослідженні взяли участь 11 пацієнтів (17 очей) із ХК, віком від 27 до 68 років. Хронічним уважали кон'юнктивіт, клінічні ознаки якого існували протягом не менше трьох місяців і під час мікробіологічного дослідження кон'юнктиви якого, незважаючи на попередню антимікробну терапію, виявлена патогенна або умовно-патогенна мікрофлора та/або залишалися скарги.

Офтальмологічне дослідження пацієнтів включало біомікроскопію бульбарної кон'юнктиви та рогівки з флуоресцеїновим тестом, визначення чутливості рогівки й основної сльозопродукції (тест Ширмера II), мікробіологічне дослідження кон'юнктиви.

Показник ксерозу кон'юнктиви й рогівки визначали за методикою O. P. Bijsterveld, 1969; за 9-бальною шкалою. Під час фарбування розчином флюоресцеїну ступень фарбування розраховували за допомогою традиційного візуального аналізу в трьох зонах: темпоральної та назальної бульбарної кон'юнктиви, а також рогівки. Оцінювання виконували за 3-бальною системою (3 бали-найтяжче пошкодження) після чого бали в кожній анатомічній зоні підсумовували. Максимальна сума балів – 9. За загальної суми балів до 3,5 стан епітелію рогівки й кон'юнктиви оцінювали як нормальний, більше ніж 3,5 – патологічне фарбування.

Основну сльозопродукцію оцінювали за тестом Ширмера II (модифікація Джонес із попередньою анестезією та видаленням умісту кон'юнктивальної порожнини перед дослідженням): зволоження стандартної смужки ≥ 10 мм за 5 хвилин – норма.

Чутливість рогівки оцінювали за допомогою ватного ґнотика, кінцем якого обережно торкалися центру рогівки, а потім 4 точок в різних квадрантах. За нормальної чутливості хворий відчуває різке подразнення та намагається заплющити очі. Якщо цього не відбувається, то використовують більш товсті частини того ж гнотика, у такому випадку оцінюють зниження чутливості рогівки. Якщо в разі дотику корнеальний рефлекс не виникає, то чутливість рогівки вважають відсутньою. Оцінювання виконували за шкалою від 0 (відсутня чутливість) до 2 (норма) балів у кожній точці. Максимальна кількість балів – 10. За загальної суми балів 10 – чутливість рогівки в нормі, від 9 до 1 – свідчить про зниження чутливості й/або її відсутність в одній із зон рогівки, 0 – повна відсутність чутливості [24].

Для бактеріологічного аналізу мазок із кон'юнктивальної порожнини проводили сухим ватним стерильним тампоном уранці до закапування крапель і «туалету очей». Біоматеріал отримували з внутрішньої поверхні нижньої повіки рухом до внутрішнього кута очної щілини. Тампон поміщали в стерильну пробірку. Матеріал забирали з дотриманням правил асептики.

Хворі з хронічним кон'юнктивітом отримували місцево розчин антисептика мірамістину, або хлоргексидину 0,02% 4 рази на добу, сльозозамінник із гіалуроновою кислотою без консервантів 4 рази на добу, краплі «Лакто» (НОВАКС® ФАРМА, діюча речовина: лактоферин) 2 рази на добу протягом місяця. Уміст лактоферину в сльозі визначали до призначення «Лакто» й на 30 добу його застосування.

Вплив очних крапель «Лакто» оцінювали за такими показниками: відсутністю зростання патологічної мікрофлори в кон'юнктивальній порожнині під час контрольного дослідження на 30 добу лікування, відсутністю негативної динаміки тесту Ширмера II, позитивною динамікою стану епітелію кон'юнктиви та рогівки, поліпшенням чутливості рогівки (на основі збільшення загальної суми балів), покращенням суб'єктивних відчуттів.

Критеріями виключення хворих із дослідження були хірургічні втручання на очах за останні 6 місяців; системні аутоімунні захворювання; цукровий діабет, інші захворювання очей, які потребують постійного використання очних крапель; наявність неінфекційних кон'юнктивітів будь-якої етіології.

Для визначення рівня лактоферину забір слізної рідини проводили вранці до виконання лікувальних і діагностичних процедур за допомогою стерильної пластикової насадки, яка закріплюється на піпетковому дозаторі. Відібрану слізну рідину зберігали при температурі -20°C до проведення імунологічних досліджень.

Концентрацію ЛФ у сльозі визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням тест-системи та відповідної інструкції щодо застосування набору реагентів для кількісного визначення лактоферину людини (виробник Elabscience Biotechnology Inc., Китай). Результати оцінювали фотометрично на мікропланшетному імуноферментному аналізаторі Stat Fax 2100 (виробник – Awareness Technology INC, США) за довжини хвилі – 450 нм.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою пакету програм STATISTICA 9.0 і SPSS 11.0. Кількісні показники оцінювали відповідно до нормального розподілу за критерієм W (Shapiro-Wilk′s test). Для визначення відмінності числових показників розраховували середні арифметичні величини (M) і стандартні відхилення (SD), межі 95% довірчого інтервалу (95% ДІ) з використанням t-критерію Стьюдента для залежних і незалежних вибірок. Частотний аналіз проводили шляхом порівняння номінальних даних за критерієм χ^2 Пірсона. Відмінності показників уважали статистично значущими за рівня значущості $p \leq 0,05$.

Результати

Тривалість ХК в дослідженій групі хворих становилаТривалість ХК в дослідженій групі хворих становила від 3,5 до 7 місяців.

Уміст лактоферину в сльозі хворих із ХК коливався від 0,65 мг/мл до 2,25 мг/мл і становив у середньому 1,37 (±0,4) мг/мл із 95% ДІ (1,16–1,58) мг/мл.

Тест фарбування кон'юнктиви й епітелію рогівки флуоресцеїном виявив у 3-х випадках патологічне фарбування (бал = 4, точкова епітеліопатія), а на 14 очах був у межах норми (бал від 0 до 3).

Чутливість рогівки (ЧР) була знижена на 11 очах (3–8 балів), у нормі – на 6 очах. Зниження чутливості рогівки у хворих на ХК може бути пов'язано з нейротоксичним впливом на епітелій рогівки великої кількості місцевих антибактеріальних препаратів, які застосовували в лікуванні хронічного кон'юнктивіту. За нормальної ЧР середня концентрація ЛФ у сльозі становила 1,55(±0,5) мг/мл, у разі порушення ЧР концентрація ЛФ мала явну тенденцію до зниження і становила 1,27(±0,29) мг/мл (p=0,07).

Середнє значення тесту Ширмера II становило 17,3 (±8,3) мм.

Варто відмітити, що в групі хворих із хронічним кон'юнктивітом, незважаючи на попередню антимікробну терапію, під час мікробіологічного дослідження до призначення «Лакто» лише в 1 випадку зростання мікрофлори не виявлено. На 16 очах хворих цієї групи висівалася умовно патогенна або патогенна мікрофлора, що свідчить про зниження активності місцевих імунологічних захисних механізмів. У пацієнтів із ХК в одному випадку виявлено зростання Staphylococcus epidermidis, на 4 очах – Candida albicans; на 5 очах – Staphylococcus haemolyticus; на 4 очах – Escherichia coli; Staphylococcus aureus та Enterococcus – по одному випадку.

Після застосування «Лакто» досліджено 7 пацієнтів (11 очей) (табл. 1).

Як видно з даних таблиці 1, під час мікробіологічного дослідження в усіх 11 очах після застосування «Лакто» зростання мікрофлори не виявлено. Відсутність будь-яких скарг спостерігалася в 6 із 7 хворих. Покращення суб'єктивних відчуттів після застосування «Лакто» відмітили всі пацієнти.

Після застосування «Лакто» стан епітелію рогівки та кон'юнктиви на всіх 11 очах показав результат у межах норми (бал фарбування – від 1 до 3).

Загальне середнє значення тесту Ширмера II достовірно не змінилося і становило 16,4 (±11,1) мм.

Таблиця 1. Рівень лактоферину (мг/мл) в сльозі хворих з хронічним кон´юнктивітом та характер мікрофлори кон´юнктивальної порожнини до та після застосування «ЛАКТО»

	Група	Рівень лактоферину	Посів	Проба Ширмера	Чутливість рогівки	Флюоресцеїновий тест
1	До	1,34	Escherichia coli	13	8	2
	Після	0,76	чистий	31	9	3
2	До	1,26	Escherichia coli	13	5	1
	Після	0,94	чистий	11	3	3
3	До	1,76	Staphylococcus aureus	21	10	2
	Після	1,53	чистий	22	9	3
4	До	2,25	Escherichia coli	10	10	2
	Після	1,0	чистий	10	10	4
5	До	0,96	Staphylococcus haemolyticus	12	7	1
	Після	1,34	чистий	14	8	1
6	До	1,54	Staphylococcus haemolyticus	30	4	4
	Після	2,37	чистий	30	5	2
7	До	1,23	Escherichia coli	13	10	1
	Після	1,53	чистий	13	10	2
8	До	1,75	Candida albicans	9	7	2
	Після	1,87	чистий	11	10	2
9	До	0,94	Staphylococcus haemolyticus	14	7	1
	Після	1,34	Чистий	14	8	1
10	До	0,65	Staphylococcus epidermidis	3	10	3
	Після	0,86	чистий	4	9	3
11	До	1,56	Staphylococcus haemolyticus	28	4	4
	Після	2,37	чистий	30	5	2

Чутливість рогівки була в нормі в 6 випадках, залишалася зниженою (3–8 балів) – у 5 випадках. На 6 очах спостерігалося покращення чутливості на 1–3 бали (випадки 1, 5, 6, 8, 9 та 11).

Варто відмітити, що за відносно високого рівня лактоферину 1,25–2,25 мг/мл до призначення «Лакто» (випадки 1–4) – у середньому 1,65 (±0,45) мг/мл, після застосування очних крапель «Лакто» рівень ЛФ знижувався та дорівнював 0,76–1,0 мг/мл – у середньому 1,05 (±0,33) мг/мл (p=0,04). Це може бути зумовлено зниженням продукції власного лактоферину за інстиляцій його ззовні.

В інших 4-х випадках із початково високим рівнем ЛФ у сльозі 1,23–1,75 мг/мл до призначення «Лакто» (випадки 6–8, 11) – у середньому 1,52 (±0,21), у яких висівалася патогенна мікрофлора (E. Coli, Candida Albicans та Staph. Haemolyticus), після застосування очних крапель «Лакто» рівень ЛФ зростав ще вище і становив 1,53–2,37 мг/мл – у середньому 2,03 (±0,41) мг/мл (p=0,04), що може бути пов'язано з активацією захисних механізмів поверхні ока, спрямованих на усунення (ліквідацію – убрала) патогенної мікрофлори. У хворих із ХК з низьким до призначення «Лакто» рівнем ЛФ 0,65–0,94 мг\мл (випадки 5, 9, 10) – у середньому 0,85 (±0,17), після застосування «Лакто» він підвищувався і становив 0,85–1,34 мг/мл – у середньому 1,18 (±0,27) мг/мл (p=0,07).

Обговорення

Незважаючи на поширеність ХК, його патогенез повністю не розкрито. З'ясування причин переходу кон'юнктивіту в хронічну форму, а також запобігання її розвитку має вагоме медико-соціальне значення, з огляду на те що захворювання зумовлює низку медичних, соціальних та економічних проблем [25, 26].

За даними літератури, найбільш часто бактеріальні кон'юнктивіти спричинюють стрептококи і стафілококи [25, 27]. У наших пацієнтів із ХК збудниками, згідно з результатами мікробіологічного дослідження, були Staphylococcus Haemoliticus, E.Coli., Candida Albicans, що може бути пов'язано з пригніченням місцевих захисних імунологічних реакцій унаслідок тривалого використання антибіотиків, кортикостероїдів, НПВС і консервантів, які входять до їх складу.

Аналіз даних літератури виявив, що рівень лактоферину в сльозі здорових людей відрізняється значною гетерогенністю результатів, яка залежить від багатьох факторів: методу забору сльози, обраного методу аналізу концентрації ЛФ, розміру вибірки, географічного регіону проживання досліджених хворих тощо [17, 18]. Так, P. Versura зі співавт. (2020) повідомляють про концентрацію ЛФ у сльозі досліджених хворих із сухим оком на рівні 1,3±0,17 мг/мл, а в здорових індивідуумів – 2,43 (±0,34) мг/мл [32]. У результаті метааналізу публікацій із досліджень рівня ЛФ у сльозі хворих і здорових людей E. Ponzini зі співавт. розрахували, що середня концентрація ЛФ у сльозі здорових людей становить 1,42 мг/мл [17].

Лактоферин, як відомо, відіграє важливу роль в імунному захисті слизових оболонок організму, у тому числі кон'юнктиви. ЛФ міститься в сльозі в найвищій концентрації (близько 2 мг/мл – 25% білків сльози). У разі відповіді на запальні стимули експресія ЛФ підвищується в цих ділянках, щоб інгібувати продукцію запальних цитокінів і здібність зв'язування ліпополісахаридного ендотоксину із запальними клітинами. [23, 28]. Також показано, що концентрація ЛФ підвищується в крові під час запальних процесів. [10, 22].

Проведені нами дослідження щодо вивчення рівня ЛФ у сльозі у хворих із ХК та наявністю патологічної мікрофлори в кон'юктивальній порожнині виявили рівень ЛФ у середньому 1,37±0,4 мг/мл.

Отримані результати мікробіологічного дослідження після застосування крапель «Лакто» протягом 30 днів у складі комплексної терапії хронічного кон'юнктивіту продемонстрували сануючий ефект препарату. Це може бути зумовлено здатністю ЛФ інгібувати зростання різних бактеріальних патогенів, таких як S. mutans, S. epidermidis, E. Coli тощо. [14, 21]. Висловлено припущення про кілька механізмів, які пояснюють бактерицидну дію ЛФ. Зокрема, доведено, що його зв'язувальна здатність із залізом перешкоджатиме утилізації заліза бактеріями та пригнічуватиме їх зростання. [28]. Загибель бактерій може бути зумовлена руйнуванням їх клітинних стінок, унаслідок взаємодії між N-кінцевою ділянкою ЛФ і спорідненими рецепторами, наприклад, лактоферин-зв'язувальним білком А та/або В на грамнегативних бактеріях. [20, 22], або через електростатичну взаємодію з грампозитивними бактеріями. [28]. Також з'ясовано, що ЛФ має вроджені антибактеріальні властивості, завдяки яким пригнічує формування біоплівки. [29].

Відомо, що на клітинному рівні ЛФ стимулює збільшення титру природних клітин-кілерів, посилює фагоцитарний ефект, активує нейтрофіли. Взаємодія ЛФ із ліпополісахаридами мобілізує та спрямовує лейкоцити в осередки запалення [16, 20]. ЛФ відіграє істотну роль в активації імунних клітин: він модулює диференціювання, дозрівання, активацію, міграцію та проліферацію імунних клітин, сприяє міжклітинній взаємодії й активації поліморфноядерних нейтрофілів і природних клітин-кілерів (підсилює імунну відповідь), модулює активність Т-лімфоцитів і макрофагів у протидії бактеріальним і вірусним інфекціям, стимулює фагоцитоз. [30, 31], а також збільшує чутливість клітин-мішеней до лізису клітинами-кілерами. [31].

До недоліків дослідження можна зарахувати невелику кількість пацієнтів і відсутність контрольної групи, що зумовлено тим, що дослідження проводилося в період пандемії COVID-19, ми не мали можливості зібрати сльозу здорових індивідуумів порівняти їхній рівень ЛФ у сльозі з рівнем ЛФ у сльозі хворих на ХК.

Проведені нами дослідження виявили хорошу переносимість і терапевтичну ефективність препарату «Лакто» в лікуванні ХК. Отже, дослідження підтвер-

джує, що завдяки багатогранним властивостям молекула ЛФ у сльозі відіграє важливу роль у підтримці локального гомеостазу очної поверхні від відновлення інтегральності епітелію до антибактеріального ефекту.

Висновки

Установлено імуномоделюючий ефект очних крапель «Лакто», який полягає в тому, що, чим нижчий був вихідний рівень лактоферину в сльозі, тим більшою мірою він підвищувався, досягаючи рівня, необхідного для нормалізації мікрофлори в кон'юнктивальній порожнині.

Після застосування очних крапель «Лакто» протягом 30 діб у складі комплексної терапії хронічного кон'юнктивіту встановлено сануючий ефект препарату, що підтверджує відсутність зростання мікрофлори та покращення суб'єктивних відчуттів у всіх пацієнтів.

Отримані результати дають змогу рекомендувати використання очних крапель «Лакто» в комплексному лікуванні хронічної запальної патології кон'юнктиви.

Література

1. **Schneider JE, Scheibling CM, Segall D, Sambursky R, Ohsfeldt RL, Lovejoy L.** Epidemiology and economic burden of conjunctivitis: a managed care perspective. // J. Manag Care Med. 2014;17(1):78–83.
2. **Селіванова ОВ.** Клініко-експериментальне обгрунтування корекції рівня тіолових сполук в тканині кон'юнктиви та слізній рідині при медикаментозному лікуванні кон' юнктивітів. Дис. канд. мед наук, Київ 2011. 166 с
3. **Моісеєнко РО, Михальчук ВМ, Риков СО.** Офтальмологічна допомога в Україні за 2014-2017 роки. Аналітично статистичний довідник. КР-й: ПОЛІУМ». 2018. 314с.
4. **Azari A.A, Arabi A.,** Conjunctivitis: a systematic review. J Ophthalmic Vis Res. 2020 July-September; 15(3): 372–395.
5. **Benza D.** Blephariris and conjunctivitis: Guidelines for diagnosis and Treatment . Barselona: Editoreal Glosa; 2006. 245 c.
6. **Дрожжина Г.И.** Конъюнктивит. Клиника, диагностика, лечение, Одесса Астропринт, 2010. 31с .
7. **Поляк МС, Околов ИН, Пирогов ЮИ.** Повреждающее действие антибиотиков. Антибиотики в офтальмологии. С.Петербург, 2015: 125-141
8. **Брижань ГА.** Профілактика ускладнень місцевої антибіотикотерапії у пацієнтів з синдромом сухого ока. Дис. канд. мед наук, Одесса 2017. 154 с.
9. **Завгородняя НГ, БрижаньАА.** Влияние профилактической антибиотикотерапии в хирургии катаракты на цитологический статус эпителия конъюнктивы. Офтальмолгия. Восточная Европа. 2016; 6(1): 14-27
10. **Борзенкова НВ, Балабушевич НГ.** Лактоферин: фізико-хімічні властивості, біологічні функції, системи доставки, лікуючі засоби та біологічно активні речовини. Біофарм. журн. 2010; 3: 3-19
11. **Дрожжина ГИ, Великсар ТА.** Невидимый защитник глаза – лактоферрин. Український журнал «Офтальмологія». 2021; 1 (12).
12. **Janssen PT, van Bijsterveld OP.** Origin and biosynthesis of human tear fluid proteins. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1983;24:623-630.
13. **Tsai PS, Evans JE, Green KM, Sullivan RM, Schaumberg DA, Richards SM et al.** Proteomic analysis of human meibomian gland secretions. Br. J. Ophthalmol. 2006; 90: 372-377.
14. **McDermott AM**. Antimicrobial compounds in tears. Exp Eye Res. 2013;117:53-61.
15. **Flanagan JL., Willcox MD.** Role of lactoferrin in the tear film. Biochimie. 2009;91:35-43.
16. **Weinberg ED.** Human lactoferrin: a novel therapeutic with broad spectrum potential. J. Pharm. Pharmacol. 2001;53:1303-1310.
17. **Ponzini E, Scotti L, Grandori R, Tavazzi S, Zambon A.** Lactoferrin Concentration in Human Tears and Ocular Diseases: A Meta-Analysis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2020;61(12):9. doi: https://doi.org/10.1167/iovs.61.12.9.
18. **Kijlstra A, Jeurissen SH, Koning KM.** Lactoferrin levels in normal human tears. Br J Ophthalmol. 1983; 67(3): 199–202, doi:10.1136/bjo.67.3.199.
19. **Jensen OL, Gluud BS, Birgens HS.** The concentration of lactoferrin in tears of normals and of diabetics. Acta Ophthalmol (Copenh). 1986 Feb;64(1):83-7. doi: 10.1111/j.1755-3768.1986.tb06877.x.
20. **Ellison 3rd RT, Giehl TJ, La Force FM.** Damage of the outer membrane of enteric gram-negative bacteria by lactoferrin and transferrin. Infect. Immun. 1988;56: 2774-2781.
21. **Oram JD, Reiter B**. Inhibition of bacteria by lactoferrin and other iron-chelating agents. Biochim. Biophys. Acta. 1968;170:351-365
22. **Jagat R, Kanwar I, Kislay R.** Multifunctional Iron Bound Lactoferrin and Nanomedicinal Approaches to Enhance Its Bioactive Functions. Molecules. 2015;20:9703-9731.
23. **Vagge A, Senni C, Bernabei F, et al.** Therapeutic effects of lactoferrin in ocular diseases from dry eye disease to infections. Int. Journ. of Mol. Sci. 2020;21(66884):1-8
24. **Faulkner WJ, Varley GA.** Corneal diagnostic tecnique. Cornea: Foundamentals of Cornea and External Disease. Mosby: St Louis, MO. 1997: 275–281.
25. **Yasinska E, Bogut A,** Assessment of the role of staphylococci in the pathomechanism of conjunctivitis. Int Ophthalmol. 2021; 41(7): 2585–2600.
26. **Jay S Pepose J, Sujata P, Sarda, Wendy Y Cheng, Nora McCormick, Hoi Ching Cheung et al.** Direct and Indirect Costs of Infectious Conjunctivitis in a Commercially Insured Population in the United States Klin. Ophthalmol. 2020; 14: 377–387.
27. **Epling J.** Bacterial conjunctivitis. BMJ Clin Evid 2012;2012:0704.
28. **Orsi N.** The antimicrobial activity of lactoferrin: Current status and perspectives. BioMetals. 2004; 17: 189-196.
29. **González-Chávez SA, Arévalo-Gallegos S, Rascón-Cruz Q.** Lactoferrin: structure, function and applications. Int J Antimicrob Agents. 2009; 33(4): 301.e1–301e8, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.07.020.
30. **Siqueiros-Cendón T, Arévalo-Gallegos S, Iglesias-Figueroa B, García-Montoya I. A, Salazar-Martínez J, Rascón-Cruz Q.** Immunomodulatory effects of lactoferrin. Acta. Pharmacol. Sin. 2014;35:557-566.
31. **Legrand D, Elass E, Carpentier M, Mazurier J.** Lactoferrin: a modulator of immune and inflammatory responses. Cell. Mol. Life Sci. 2005;62:2549-2559.
32. **Versura P, Bavelloni A, Grillini M, Fresina M, Campos EC.** Diagnostic performance of a tear protein panel in early dry eye. Mol.Vis. 2013; 19: 1247–1257.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Автор листування: *Дрожжина Галина Іванівна – serp2002@ukr.net*

Внесок кожного автора в роботу: *Дрожжина Г.І. – розробка концепції, проектування, аналіз, узагальнення та обговорення результатів, написання статті; Рязанова Л.Ю. – збір даних та їх аналіз, підготовка до написання статті; Храменко Н.І. – аналіз та статистична обробка даних; Величко Л.М. – організація, проведення та аналіз рівня лактоферину в сльозі. Усі автори проаналізували результати та схвалили остаточний варіант рукопису.*

Відмови від відповідальності: *Висловлені у поданій статті думки є власними думками авторів.*

Джерела підтримки: *стаття написана за підтримки фірми "ФОРС-ФАРМА ДИСТРИБЮШЕН"*

Конфлікт інтересів: *Автори засвідчують про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.*

Учасники дослідження. *Дослідження проводилося з участю людей. Це дослідження було схвалено місцевим комітетом з біоетики. У всіх пацієнтів, які брали участь в дослідженні були отримані форми інформативної згоди. Дослідження було проведено згідно з Гельсінською декларацією.*

Абревіатури: *ХК – хронічний кон юнктивіт; ЛФ – лактоферин; ПШ – проба Ширмера; ЧР – чутливість рогівки; ФТ – флуоресцеіновий тест.*

Надійшла 18.01.2023