

СЪВРЕМЕННИ ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА БИОЛОГИЧНА ТЕРАПИЯ НА ПРЕДНАТА ОЧНА ПОВЪРХНОСТ

Нели Николова-Петкова¹, Елица Христова^{1,2}

¹СБОБАЛ – Варна, Медицински университет – Варна

²Катедра по физиотерапия, рехабилитация, морелечение и професионални заболявания, Факултет по обществено здравеопазване, Медицински университет – Варна

MODERN APPROACHES IN THE BIOLOGICAL THERAPY OF THE ANTERIOR OCULAR SURFACE

Nely Nikolova-Petkova¹, Elitsa Hristova^{1,2}

¹Specialized Eye Hospital, Varna, Medical University of Varna

²Department of Physiotherapy, Rehabilitation, Thalassotherapy and Occupational Diseases, Faculty of Public Health, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Цел: Да се направи анализ и да се обобщи съществуващата литература за употребата на очни капки получени от кръв при заболявания на предната очна повърхност (ПОП) през последните 10 години и да се оцени потенциалната им клинична полза.

Материал и методи: Беше извършено търсене в електронната база данни PubMed, за период от време 10 години (Ноември, 2011 – Ноември, 2021), като се използва комбинацията от следните ключови думи: „blood”, „serum”, „eye drops”, „ocular surface diseases”. В допълнение бяха проверени референтните списъци на най-подходящите статии, за да се идентифицират потенциално допустими проучвания, които не са обхванати от първоначалното търсене на литературата. Публикации само на английски език и в пълен текст бяха селектирани.

Резултати: Бяха открити 51 статии с посочените ключови думи. Пълният текст на 28 от тях, отговарящи на включващите критерии, беше прегледан. Установиха се 14 статии, свързани с приложението на серумни очни капки при заболявания на ПОП; 2 – с приложението на капки от тромбоцитни продукти, 4 – с приложението на серум от кръв от пънна връв; 7, сравняващи ефективността между трите вида кръвни деривати и конвенционалната терапия и 1 обзорна статия.

Заклучение: Употребата на кръвни продукти за лечение на заболявания на ПОП има нарастваща популярност през последните години поради до-

ABSTRACT

Aim: The aim of this article is to analyze and summarize the current literature on the use of autologous serum eye drops for ocular surface disorders in the last 10 years and to evaluate their potential therapeutic advantages.

Materials and Methods: A research in the electronic database PubMed for a 10-year period (November, 2011–November, 2021) has been performed. A combination of following keywords has been used: “blood”, “serum”, “eye drops”, “ocular surface disease”. In addition, referent lists of the most suitable articles have been checked in order to identify acceptable materials, which have not been covered by the initial literature research. Publications in English and full-text only have been selected.

Results: A total of 51 articles with the aforementioned keywords have been found. The full text of 28 of them, corresponding to the inclusion criteria, has been revised. Fourteen articles about appliance of serum eye drops for ocular surface disorders have been found; 2 articles about the use of drops from platelet-derived products, 4 with appliance of umbilical cord blood serum eye drops, 7 comparing the effectiveness between three types of blood derivatives and conventional therapy, and 1 review of the literature.

Conclusion: Use of blood products for treatment of ocular surface disorders has had growing popularity in the last years due to their good safety profile and effectiveness. For their implementation in everyday clinical practice, more randomized clinical trials and internationally admitted guidelines are needed.

брия им профил на безопасност и ефективност. За тяхното внедряване в ежедневната клинична практика, обаче, са необходими още голямо количество рандомизирани клинични проучвания и международно признати гайдлайни.

Ключови думи: кръв, серум, капки, заболявания на очна повърхност

Keywords: blood, serum, eye drops, ocular surface diseases

УВОД

Прогресът на медицината през последните десетилетия доведе до значително подобряване на качеството на живот и неговата продължителност. В резултат на това се увеличават свързаните с възрастта заболявания, както и потребността от донорски тъкани и органи. Тези и други фактори насърчават разработването на нови терапии за тъканна регенерация и предоставят възможност за нов персонализиран подход към пациентите (1).

Изясняването на механизмите на тъканна регенерация насочва вниманието на учените към въвеждането на нови биологични продукти. Целта е разработването на по-малко инвазивни процедури, които ускоряват функционалното възстановяване (1). Добре известно е, че всяка фаза на процеса на тъканна регенерация се медира и контролира от богата гама растежни фактори и цитокини: епидермален растежен фактор (EGF); трансформиращ растежен фактор β (TGF- β 1); кератиноцитен растежен фактор (KGF); хепатоцитен растежен фактор (HGF); растежен фактор, получен от тромбоцити (PDGF), и фибробластен растежен фактор (FGF). Възможността за използване на собствени растежни фактори, протеини и биоматериали при терапията на различни заболявания отваря ново поле в медицината. Базирайки се на концепцията „от вас и за вас“, учените разработват нови протоколи и технологии за използване на собствената кръв на пациента с цел стимулиране на процеса на тъканна регенерация (2).

Получените от кръв очни капки могат да бъдат автоложни – получени от собствената периферна кръв на пациента (автоложен серум; плазма, богата на тромбоцити; плазма, богата на растежни фактори; тромбоцитен

лизат) и алогенни – получени от донорска кръв (алогенен серум, серум от кръв от пъпна връв) (3). Биохимичните качества на топиалните продукти, получени от кръв, подобряват тези на слъзния филм. Те съдържат множество растежни фактори, нутриенти и витамини, които са есенциални за тъканната регенерация (3). Това обуславя нарастващата популярност на тяхната употреба при лечение на заболявания на предната очна повърхност (ПОП) през последните години.

ЦЕЛ

Целта на този систематичен преглед е да се направи анализ и да се обобщат съществуващата литература за употребата на очни капки получени от кръв при заболявания на ПОП през последните 10 години и да се оцени потенциалната им клинична полза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Беше извършено търсене в електронната база данни PubMed за период от време 10 години (Ноември, 2011 – Ноември, 2021) като се използва комбинацията от следните ключови думи: „blood“, „serum“, „eye drops“, „ocular surface diseases“. В допълнение бяха проверени референтните списъци на най-подходящите статии, за да се идентифицират потенциално допустими проучвания, които не са обхванати от първоначалното търсене на литературата. Публикации само на английски език и в пълен текст бяха селектирани.

Критерии за включване

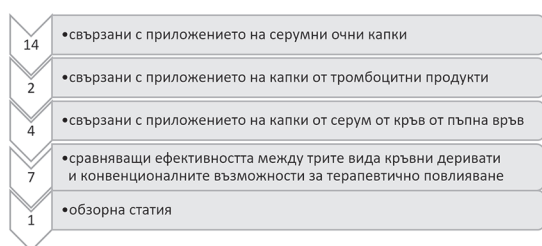
Оценката за включване беше извършена на базата на заглавието или резюмето на статията и на пълния текст. Статиите бяха включени, ако съобщаваха за употребата на очни капки, получени от кръв, при заболявания на предната очна повърхност (ПОП). Други критерии за включване на статиите бяха:

- ◆ проучването да е контролирано и рандомизирано
- ◆ да е публикувано изцяло на английски език в периода между 2011–2021 г.

Несвързани с темата или дублиращи се публикации бяха изключени след първоначалния преглед на заглавията и резюметата.

РЕЗУЛТАТИ

Бяха открити 51 статии с посочените ключови думи. Пълният текст на 28 от тях, отговарящ на включващите критерии, беше прегледан. На Фиг. 1 е представен броя на статиите в зависимост от вида на кръвния дериват използван в проучването.



Фиг. 1. Брой статии според вида на използвания кръвен дериват

Автоложни/Алогенни серумни капки

Всички прегледани статии показват положителен ефект на приложената топикална терапия при различни заболявания на ПОП, като: „сухо око“, рецидивиращи роговични ерозии, химически изгаряния, синдром Съогрен, болест на присадка срещу гостоприемник и др. López-García и сътрудници (4) изследват пациенти с различни заболявания на ПОП и съобщават за подобряване на времето на разкъсване на слъзния филм (ВРСФ), оцветяването с флуоресцеин и роз бенгал след приложената терапия. Освен това, те отчитат и сигнификантно подобрене на конюктивалната сквамозна метаплазия. Hussain (6) и Semerago (8) изследват ефекта от приложението на 50% автоложни серумни капки и отчитат значително подобрене на изследваните от тях субективни и обективни показатели. Ма (5) изследва клиничната ефикасност на автоложни серумни капки при пациенти с активна и неактивна форма на синдрома на Съогрен и установява, че въпреки разликата в съдържанието на някои компоненти (напр. по-високи нива на хиалуронова киселина и трансформиращ ра-

стежен фактор b1 в групата с активна форма), липсва сигнификантна разлика в терапевтичния ефект. Rybickova (7) установява намаляване на апоптозата на конюктивалните епителни клетки. Ali Riza Cenk Celebi и сътрудници (8) сравняват ефекта на автоложни серумни капки с изкуствени сълзи и докладват статистически значимо подобрене на ВРСФ и OSDI (Ocular Surface Disease Index) в групата със серумни капки и липса на статистически значима разлика между теста на Ширмер и скалата на OXFORD в двете групи.

Серум от кръв от пънна връв

Капки, изготвени от серум от кръв, взета от пънна връв, се използват за лечение на пациенти със „сух синдром“ и други заболявания на очната повърхност. Те водят до по-бързо възстановяване на роговичните епителни дефекти в сравнение с автоложните серумни капки (2). Giannaccare G (9) съобщава за сигнификантно подобрене на OSDI, Visual Analogue Scale (VAS), роговичната чувствителност, ВРСФ и теста на Ширмер, както и значително подобрене на морфологията на корнеалните нерви след приложение на серумни капки от пънна връв. Установена е по-бърза епителизация и намаляване на корнеалното помътняване в сравнение с автоложни серумни капки и изкуствени сълзи при пациенти с химично изгаряне (10). Yoop (11) установява, че серумните капки от кръв от пънна връв са ефективни при лечението на рецидивиращи роговични ерозии, както и че намаляват честотата на рецидивите. Съдържанието на невротрофични субстанции, като: субстанция Р, инсулиноподобен растежен фактор-1 (IGF-1) и невротрофичен растежен фактор (NGF), ги прави ефективни и при лечението на пациенти с невротрофичен кератит (10).

Тромбоцитни деривати

В клиничната практика се използват различни тромбоцитни деривати: плазма, богата на тромбоцити (PRP); плазма, богата на растежни фактори (PRGF), и тромбоцитен лизат. Клиничните резултати от терапията на пациенти със „сух синдром“ показват, че 80% от тях имат сериозно или умерено подобрене на симптомите, а останалите 20% имат минимално или липсващо такова (12). Множество ин витро проучвания демонстрират потенциала на PRGF да индуци-

ра повишаване на биологичната активност в първични клетъчни култури (корнеални епителни клетки, кератоцити, фибробласти) (13). Anitua и екип (13) установяват, че PRGF има по-голям пролиферативен и противовъзпалителен ефект в сравнение с автоложния кръвния серум. Freire (14) установява повишена експресия на множество гени, които са свързани с диференциацията на корнеалните епителни клетки, след приложение на PRGF в сравнение с други кръвни продукти. Anitua (12) докладва, че топлинно обработената (56°C за 1 час) PRGF има същите качества като PRGF, но е напълно лишена от системата на комплимента и има много ниски нива на IgE. Това я прави подходяща за лечение на пациенти с автоимунни заболявания. Alio (15) установява, че след 6-седмична терапия с PRP на пациенти със „сух синдром“ настъпва подобрене на субективните симптоми при 87.5% от тях, при 76.1% отчитат значително подобрене на OSDI, а 28.8% от пациентите имат подобрене на зрителната острота с оптимална оптична корекция (BCVA) поне с 1 ред. Sanchez-Avila (16) прилага PRGF при пациенти с 2^{-ри} и 3^{-ти} стадий на невротрофичен кератит и установява пълна резолюция на корнеалния дефект при 97.4%, статистически сигнификантна редукция на OSDI при 60.9% и подобрене на BCVA при 52.8% от пациентите.

ДИСКУСИЯ

Кръвните продукти, използвани в офталмологичната практика, съдържат биологично активни вещества с различна клинична ефикасност (17). Установено е, че нивата на EGF, TGF- α , TGF- β 2, FGF, PDGF, VEGF и NGF са сигнификантно по-високи в серума от кръв от пъпна връв в сравнение със серума от периферна кръв (17). Обратно, нивата на IGF-1, IGF-2 и TGF- β 1 са значително по-високи в серума от периферна кръв. Не е открита сигнификантна разлика в нивата на TGF- β 3 между двата кръвни деривата (17). Смята се, че съставът на другите растежни фактори варира (17). Тъй като всеки растежен фактор и интерлевкин селективно регулира определена фаза на регенеративния процес, употребата на различните кръвни продукти може да бъде целенасочена. Серумът от кръв от пъпна връв например е подходящ при лечение на корнеални епител-

ни дефекти, докато серумът от периферна кръв при роговични стромални дефекти (17).

Плазмата, богата на тромбоцити, е една от най-често използваните за лечение на ПОП (18). Тромбоцитните деривати, в сравнение с кръвния серум, съдържат по-голямо количество α -гранули, които са богати на биологично активни вещества и са есенциални за хомеостазата на очната повърхност (18). Това ги прави изключително ефективни терапевтични агенти. Освен това при лечение на автоимунни заболявания засягащи ПОП, като болест на присадка срещу реципиент, плазмата, богата на растежни фактори, има предимство пред кръвния серум, защото съдържа голямо количество растежни фактори, невротрофини, вит. А и фибронектин, а нивата на проинфламаторните цитокини са ниски (19).

Голяма част от пациентите със заболявания на ПОП отговарят добре на приложената конвенционална терапия, но при друга симптомите персistirат (8). Напредъкът на медицината и изясняването на механизмите на тъканна регенерация насочва вниманието на учените към разработването на нови методи и въвеждането на нови биологични продукти, които стимулират тъканната регенерация. Те съдържат голямо разнообразие от растежни фактори и цитокини, които стимулират клетъчната пролиферация и миграция, наподобявайки функцията на липсващите натурални съзиди (1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Употребата на кръвни продукти за лечение на заболявания на ПОП има нарастваща популярност през последните години поради добрия им профил на безопасност и ефективност. Основни пречки за тяхното широко приложение са цената и техният специфичен процес на получаване. Хомоложните източници на топикална терапия са добра възможност за персонализирано лечение на всеки един пациент в зависимост от спецификата на неговото заболяване. За тяхното внедряване в ежедневната клинична практика, обаче са необходими още голямо количество рандомизирани клинични проучвания и международно признати гайдлайни .

ЛИТЕРАТУРА

1. Anitua E, Muruzabal F, de la Fuente M, Merayo J, Durán J, Orive G. Plasma Rich in Growth Factors for the Treatment of Ocular Surface Diseases. *Curr Eye Res.* 2016 Jul 2;41(7):875–82.
2. Giannaccare G, Versura P, Buzzi M, Primavera L, Pellegrini M, Campos EC. Blood derived eye drops for the treatment of cornea and ocular surface diseases. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis.* 2017 Aug;56(4):595–604.
3. Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Marano G, Capuzzo E, Pati I, et al. Serum eye drops for the treatment of ocular surface diseases: a systematic review and meta-analysis. *Blood Transfus.* 2019 May;17(3):200–9.
4. Hussain M, Shtein RM, Sugar A, Soong HK, Woodward MA, DeLoss K, et al. Long-term Use of Autologous Serum 50% Eye Drops for the Treatment of Dry Eye Disease. *Cornea.* 2014 Dec;33(12):1245–51.
5. Ma I-H, Chen LW, Tu W-H, Lu C-J, Huang C-J, Chen W-L. Serum components and clinical efficacies of autologous serum eye drops in dry eye patients with active and inactive Sjogren syndrome. *Taiwan J Ophthalmol.* 2017;7(4):213–20.
6. Semeraro F, Forbice E, Braga O, Bova A, Di Salvatore A, Azzolini C. Evaluation of the Efficacy of 50% Autologous Serum Eye Drops in Different Ocular Surface Pathologies. *BioMed Res Int.* 2014;2014:826970.
7. Rybickova I, Vesela V, Fales I, Skalicka P, Jirsova K. Apoptosis of conjunctival epithelial cells before and after the application of autologous serum eye drops in severe dry eye disease. *Biomed Pap.* 2016 Jun 24;160(2):271–5.
8. Celebi ARC, Ulusoy C, Mirza GE. The efficacy of autologous serum eye drops for severe dry eye syndrome: a randomized double-blind crossover study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014 Apr;252(4):619–26.
9. Giannaccare G, Buzzi M, Fresina M, Velati C, Versura P. Efficacy of 2-Month Treatment With Cord Blood Serum Eye Drops in Ocular Surface Disease: An In Vivo Confocal Microscopy Study. *Cornea.* 2017 Aug;36(8):915–21.
10. Giannaccare G, Versura P, Buzzi M, Primavera L, Pellegrini M, Campos EC. Blood derived eye drops for the treatment of cornea and ocular surface diseases. *Transfus Apher Sci.* 2017 Aug;56(4):595–604.
11. Yoon KC. Use of umbilical cord serum in ophthalmology. *Chonnam Med J.* 2014 Dec;50(3):82–5.
12. Anitua E, Muruzabal F, De la Fuente M, Merayo-Lloves J, Orive G. Effects of heat-treatment on plasma rich in growth factors-derived autologous eye drop. *Exp Eye Res.* 2014 Feb;119:27–34.
13. Anitua E, de la Fuente M, Muruzabal F, Riestra A, Merayo-Lloves J, Orive G. Plasma rich in growth factors (PRGF) eye drops stimulates scarless regeneration compared to autologous serum in the ocular surface stromal fibroblasts. *Exp Eye Res.* 2015 Jun;135:118–26.
14. Anitua E, de la Fuente M, Muruzabal F, Riestra A, Merayo-Lloves J, Orive G. Plasma rich in growth factors (PRGF) eye drops stimulates scarless regeneration compared to autologous serum in the ocular surface stromal fibroblasts. *Exp Eye Res.* 2015 Jun;135:118–26.
15. Tsubota K, Goto E, Shimmura S, Shimazaki J. Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. *Ophthalmology.* 1999 Oct;106(10):1984–9.
16. Sanchez-Avila RM, Merayo-Lloves J, Riestra AC, Fernandez-Vega Cueto L, Anitua E, Begoña L, et al. Treatment of patients with neurotrophic keratitis stages 2 and 3 with plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) eye-drops. *Int Ophthalmol.* 2018 Jun;38(3):1193–204.
17. Buzzi M, Versura P, Grigolo B, Cavallo C, Terzi A, Pellegrini M, et al. Comparison of growth factor and interleukin content of adult peripheral blood and cord blood serum eye drops for cornea and ocular surface diseases. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis.* 2018 Aug;57(4):549–55.
18. Jongkhajornpong P, Numthavaj P, Anothaisintawee T, Lekhanont K, McKay G, Attia J, et al. Comparison of treatment efficacy between 100% platelet-rich plasma and 100% serum eye drops in moderate-to-severe dry eye disease: a randomised controlled trial protocol. *BMJ Open.* 2021 Jun 30;11(6):e048479.
19. Anitua E, Muruzabal F, de la Fuente M, Riestra A, Merayo-Lloves J, Orive G. PRGF exerts more potent proliferative and anti-inflammatory effects than autologous serum on a cell culture inflammatory model. *Exp Eye Res.* 2016 Oct;151:115–21.

Адрес за кореспонденция:

Нели Николова-Петкова

СБОБАЛ-Варна

ул. Дойран 15

9002 Варна

e-mail: nely_kr_nikolova@abv.bg