

Вопросы клинической офтальмологии

УДК 617.713–002.3.44–089.843.168

Результаты лечебной кератопластики с использованием «Кератоксеноимплантата» свиньи при тяжелых деструктивных воспалительных процессах роговицы человека

Г. И. Дрожжина, Т. Б. Гайдамака, Е. В. Ивановская, В. В. Осташевский, Б. М. Коган, В. Я. Усов, Н. В. Пасечникова

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии НАМН Украины»; Одесса (Украина)

E-mail: cornea @ te.net.ua

Вступ. Одним з основних методів хірургічного лікування хворих з тяжкими деструктивними запальними процесами (ТДВП) рогівки є кератопластика. Виконана як ургентне втручання при ТДВП рогівки, кератопластика є єдиним методом, що дозволяє зберегти око як орган і в ряді випадків створити перспективи для виконання хірургічних втручань з оптичною метою. У зв'язку з недосконалістю правової бази, що забезпечує забір донорського матеріалу для трансплантації, а також в результаті збільшення військового, дорожньо-транспортного і побутового травматизму, проблема дефіциту донорського матеріалу особливо актуальна. Величезний дефіцит донорського матеріалу для кератопластики (КП) змушує шукати додаткові джерела трансплантаційного матеріалу. Одним з таких матеріалів є рогівка свині, яка за своєю структурою і біомеханічними параметрами має схожість з рогівкою людини. **Матеріал і методи.** Проведено клінічний аналіз результатів 32 ксенокератопластик, виконаних з лікувальною метою у відділі патології рогівки Інституту ім. В. П. Філатова з січня 2013 по грудень 2015 року 32 хворим з важкими деструктивними запальними процесами рогівки різної етіології з використанням «кератоксеноімплантатів», виготовлених з кріоліофілізованої рогівки свині.

Результати. В результаті лікування око як орган було збережено. Прозорого приживлення ксенотрансплантатів у віддалені терміни після операції не спостерігалось. З 27 хворих, яким проведена поширена і наскрізна ксенокератопластика, напівпрозоре приживлення ксенотрансплантата отримано в 9 випадках (33,3 %), мутне — в 18 (66,7 %). «Біологічне покриття» в двох випадках прижилося мутно, в 3 випадках розмокталося через 2–8 тижнів після операції.

У віддалені терміни після кератоксенотрансплантації на 7 очах (21,9 %) спостерігався частковий лізис ксенотрансплантата, з них в 5 випадках була проведена повторна кератопластика донорською рогівкою людини, в одному випадку одномоментно з антиглаукоматозною операцією і в другому випадку — з екстракцією мутного кристалика. Антиглаукоматозні операції у віддалені терміни проведені на 5 очах (15,6 %). В результаті проведеної ксенотрансплантації гострота зору покращилась на 5 (15,6 %) очах, не змінилася на 24 (75 %) очах, погіршилася на 3 (9,6 %) очах. При деструктивних процесах невеликого діаметра парацентральної і периферичної локалізації вдалося зберегти і підвищити зорові функції.

Перспективи виконання оперативних втручань з оптичною метою були збережені у 20 пацієнтів (62,5 %).

Висновок. Таким чином, як показали проведені клінічні спостереження, за відсутності донорської рогівки людини в ургентних випадках можливе використання «кератоксеноімплантата» для лікувальної кератопластики з метою усунення запального процесу і збереження ока.

Ключевые слова: деструктивные воспалительные процессы роговицы, лечебная кератопластика, кератоксеноимплантат.

Ключові слова: деструктивні запальні процеси рогівки, лікувальна кератопластика, кератоксеноімплантат.

Введение. Заболевания роговицы занимают одно из ведущих мест среди причин слепоты и слабовидения. По данным ВОЗ, слепота вследствие патологии роговицы входит в число первых трех причин снижения зрения [1, 2]. Наиболее частыми причинами поражения роговицы являются кератиты и язвы роговицы вследствие тяжелых воспалительных процессов [3, 4, 5].

Консервативное лечение при язвах роговицы не всегда обеспечивает лечебный эффект, что обусловлено рядом причин: вирулентностью возбудителя, вторичными изменениями в ткани роговицы, вызванными инфильтрацией роговицы полиморфно-ядерными лейкоцитами, активацией протеолитических ферментов, нарушением репаративно-регенераторных процессов, которые осложняются деструкцией ткани, приводят к перфорации роговицы и гибели глаза [6, 7]. Поэтому такая патология роговицы требует выполнения неотложного хирургического вмешательства, особенно при прогрессирующем лизисе ткани роговицы и угрозе перфорации. Одним из основных методов хирургического лечения больных с тяжелыми деструктивными воспалительными процессами (ТДВП) роговицы является кератопластика. Выполненная как urgentное вмешательство при ТДВП роговицы, кератопластика является единственным методом, позволяющим сохранить глаз как орган и в ряде случаев создать перспективы для хирургических вмешательств с оптической целью [2, 7, 8, 9].

Выполнение этой операции напрямую зависит от обеспеченности донорским материалом для кератопластики. В Украине в связи с несовершенством правовой базы, обеспечивающей забор донорского материала для трансплантации, а также в результате увеличения военного, дорожно-транспортного и бытового травматизма, проблема дефицита донорского материала особенно актуальна. Огромный дефицит донорского материала для кератопластики (КП) заставляет искать дополнительные источники трансплантационного материала. Одним из таких материалов является роговица свиньи, которая по своей структуре и биомеханическим параметрам имеет сходство с роговицей человека [2, 10, 11]. Несмотря на проведенные ранее экспериментальные исследования по изучению возможности использования для кератопластики человеку роговицы свиньи, интерес к этой проблеме не ослабевает [2, 11, 12]. В настоящее время возможности использования донорских тканей свиньи и в частности роговицы активно изучаются [2, 12, 13, 14, 15]

В 2010 г.в ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины» совместно с Тернопольским государственным мед. университетом им. И. Я. Горбачевского разработана технология изготовления «кератоксеноимплантата» из роговицы свиньи, на которую полу-

чен Патент Украины (Пат. 52278 У, 25.08.2010) [16]. При разработке технологии консервирования роговицы свиньи использован многолетний опыт клинического применения криолиофилизированной ксеногенной кожи свиньи для лечения больных с тяжелыми ожогами тела [17]. Результаты экспериментального изучения свойств «кератоксеноимплантата» и реакции глаза на аллотрансплантацию (при пересадке в роговицу вьетнамской свиньи) и ксенотрансплантацию (при пересадке в роговицу кролика) позволили перейти к изучению возможности его использования в клинике [15, 18, 19]. Клинические данные о применении «кератоксеноимплантата» для лечебной тектонической КП у больных с тяжелыми последствиями ожогов глаз 3Б — 4Б стадий показали возможность его применения с органосохраняющим эффектом и последующим проведением кератопротезирования у части больных. Относительно возможности использования кератоксеноимплантата для кератопластики у больных с осложненными воспалительными процессами другой этиологии имеются лишь единичные неубедительные сведения [15, 19].

Целью исследования явился анализ результатов лечебной кератопластики у больных с тяжелыми деструктивными воспалительными процессами роговицы с использованием «кератоксеноимплантатов», изготовленных из *криолиофилизированной* роговицы свиньи.

Материал и методы

Ретроспективно проанализированы результаты 32 ксенокератопластик, произведенных с лечебной целью в отделе патологии роговицы Института им. В. П. Филатова с января 2013 по декабрь 2015 года 32 больным с тяжелыми деструктивными воспалительными процессами роговицы разной этиологии. Из них было 17 мужчин и 15 женщин в возрасте от 19 до 86 лет ($M=53,4 \pm SD13,5$) лет. Этиология деструктивных воспалительных процессов: бактериальная на 12 глазах, герпетическая — на 7, смешанная (бактерии + грибки) — на 3, аутоиммунная — на 6, грибковая — на 2, розацеа — на одном, субтотальный острый кератоконус — на одном глазу.

Клинические формы поражения роговицы у пациентов были следующие: язвы роговицы — 27, абсцессы — 4 (в одном случае с выпадением хрусталика), субтотальный острый кератоконус — 1. Гнойный экссудат в передней камере наблюдался на 11 глазах. В 17 случаях воспалительный процесс роговицы был осложнен перфорацией, в 2 случаях — десцеметоцеле, в 4 случаях — эндофтальмитом. Вторичная гипертензия (Т+, Т++) была диагностирована у 8 пациентов и в одном случае (сл.3.) — вторичная глаукома.

При микробиологическом исследовании содержимого конъюнктивальной полости и соскоба с поверхности роговицы рост микрофлоры выявлен в 14 случаях (43,8 %). Из них *Staphylococcus epidermidis* выявлен в 3 случаях, *Staphylococcus haemolyticus* — 1, *Staphylococcus aureus* — 1, *Esherichia coli* — 2, *Pseudomonas aeruginosa* — 2, *Pseudomonas aeruginosa* + *Candida albicans* — 1, *Enterococcus* + дрожже-

подобные грибки — 1, *Staphylococcus epidermidis* + дрожжеподобные грибки — 1, плесневые грибки — 2. В остальных 18 случаях (56,2 %) микробиологическое исследование роста микрофлоры не выявлено.

В 25 случаях локализация ТДВП роговицы была центральной или парацентральной, в 7 случаях — периферической.

Всем больным проводили общеклиническое офтальмологическое обследование, включающее сбор анамнеза, биомикроскопию роговицы с использованием флюоресцеинового теста, визометрию, исследование поля зрения, электрофизиологические исследования (исследование электрической чувствительности и лабильности зрительного нерва), ультразвуковое сканирование заднего отдела глаза.

У всех больных было получено информированное согласие на оперативное вмешательство.

Кератоксеноимплантаты

Кератопластика произведена с использованием «кератоксеноимплантатов», изготовленных в Институте биомедицинских технологий г. Тернополя по разработанной технологии (Пат. 52278 U, 25.08.2010) [16].

Технология изготовления «кератоксеноимплантата» состояла в удалении роговицы со склеральной каймой у здоровой, выращенной в специальных условиях только что забитой свиньи, обработке роговицы криопротектором и консервировании в жидком азоте при температуре (-196 °С) с последующим высушиванием в вакууме. После этого «кератоксеноимплантат» подвергался технологическому контролю, герметичной упаковке изделия в полиэтиленовый пакет и стерилизации радиационным методом.

Поведенными гистоморфологическими исследованиями установлено, что такая консервация роговицы позволяет сохранить ее гистоморфологическую структуру [14, 15].

Криолиофилизированный «кератоксеноимплантат» зарегистрирован в МОЗ Украины как изделие медицинского назначения (Наказ Держлікслужби України від 09.12.2011, № 495. Свідоцтво про госреєстрацію № 9967/2010) и разрешен к использованию в медицинской практике.

Подготовка кератоксеноимплантата к операции

За 1,5–2 часа до хирургического вмешательства в условиях операционной с соблюдением правил асептики и антисептики «кератоксеноимплантат» извлекали из полиэтиленовой упаковки и помещали в стерильный изотоничный 0,9 % раствор хлорида натрия на 90–120 минут при температуре 18–20° Цельсия. После завершения процесса размачивания проводили этап подготовки «кератоксеноимплантата» для реципиента путем формирования необходимого по размерам и форме трансплантата.

В зависимости от площади, глубины и локализации воспалительного процесса в роговице произведены следующие виды КП: послойная КП–17, сквозная кератопластика — 10 (классическая — 4, ступенчатая — 6), «биологическое покрытие» по Н. А. Пучковской — 5.

При выполнении сквозной КП предварительно размоченный «кератоксеноимплантат» помещали в ложе вакуумного панш-трепана необходимого диаметра и высекали диск трансплантата, на 0,25–0,5 мм превышающий размер трепанационного отверстия в роговице реципиента. После выполнения всех необходимых реконструктивных манипуляций в передней камере, трансплантат укладывали в трепанационное отверстие и фиксировали швами.

При выполнении ступенчатой сквозной КП трепаном большего диаметра, соответствующего площади поражения роговицы, производили насечку на 85–90 % толщины ро-

говицы и послойно удаляли пораженные слои роговицы. Затем трепаном меньшего диаметра, соответственно размерам воспалительно-деструктивного очага в глубоких слоях роговицы, выполняли сквозное иссечение пораженной ткани. Через сквозное отверстие в задних слоях роговицы производили все необходимые реконструктивные вмешательства в передней камере, направленные на восстановление анатомической структуры глазного яблока — разделение передних и задних синехий, иссечение ретрокорнеальной и зрачковой пленок, удаление (при наличии показаний) мутного хрусталика, выполнение иридэктомии и др. Из «кератоксеноимплантата» выкраивали сквозной трансплантат диаметром, на 0,25 мм превышающим послойное ложе, укладывали его в подготовленное послойное ложе и фиксировали швами найлон 10\0.

Для выполнения послойной кератопластики и получения послойного трансплантата «кератоксеноимплантат» фиксировали на специальном шаблоне и расслаивали его на необходимую глубину (обычно 1/2 или 2/3 толщины). Затем трепаном необходимого диаметра вырезали диск из передних слоев «кератоксеноимплантата». Трансплантат, состоящий из передних и средних слоев «кератоксеноимплантата», укладывали в предварительно сформированное ложе, фиксировали швами найлон 10\0.

Послойные и сквозные ксенотрансплантаты в 23 случаях (85,2 %) фиксировали узловыми швами, в 4 случаях (14,8 %) произведена смешанная фиксация (непрерывный + узловые швы).

При подготовке «кератоксеноимплантата» для «биологического покрытия» роговицы по методу Н. А. Пучковской «кератоксеноимплантат» фиксировали на специальном шаблоне и расслаивали на 1/2–2/3 его толщины. На склеральной кайме делали отметки склеральных язычков (от 2 до 4), соответственно на 12, 3, 6 и 9 часах шириной 2–2,5 мм и длиной 1,5–2 мм для фиксации к склере глаза реципиента шовным материалом. Лишнюю ткань склеры срезали ножницами.

У пациентов с диагностированной до операции вторичной гипертензией, во время ксенотрансплантации производили базальную иридэктомию. У пациента Т. (сл. 3) с вторичной глаукомой одновременно с послойной ксенотрансплантацией произведена синусотрабекулэктомия.

В двух случаях произведена блефароррафия, из них в одном — одновременно с «биологическим покрытием» роговицы кератоксеноимплантатом (больной Н., сл.30). Во втором случае (больная М-к, сл.17) блефароррафия с покрытием ксенотрансплантата конъюнктивой выполнена на 13 сутки после послойной ксенотрансплантации в связи с частичным лизисом трансплантата.

Диаметр послойного ксенотрансплантата составлял от 3,5 до 10,0 мм ($M=6,35\pm SD1,83$), сквозного — от 4,5 до 9,0 мм ($M=8,25\pm SD1,46$) мм.

В послеоперационном периоде все больные местно и системно получали противовоспалительную терапию, при наличии показаний — антибиотики, противогрибковые, противовирусные, гипотензивные препараты и др. Больные после послойной и сквозной ксенокератопластики с диаметром трансплантата 8,0 мм и более с пятого послеоперационного дня системно получали дексаметазон по 0,05 мг 5 раз в сутки с постепенным снижением дозы каждые пятые-седьмые сутки или внутривенно капельно по 4 мг № 10–15. После завершения эпителизации ксенотрансплантата больные получали местно 0,1 % р-р дексаметазона 4–6 раз в сутки по убывающей схеме в течение 6 месяцев.

Воспалительную реакцию в послеоперационном периоде оценивали как умеренно выраженную (+) — если она проявлялась умеренной гиперемией конъюнктивы, расширением сосудов лимба и окружающей трансплантат роговицы реципиента, умеренно выраженным отеком трансплантата; выраженную воспалительную реакцию (++) — если она характеризовалась выраженной гиперемией конъюнктивы, расширением сосудов лимба и окружающей трансплантат роговицы реципиента, васкуляризацией пограничного кольца трансплантата, сопровождалась выраженным отеком трансплантата, через который слабо визуализировались структуры передней камеры, частичным лизисом трансплантата; резко выраженная воспалительная реакция (+++) — характеризовалась резко выраженной гиперемией конъюнктивы, сосудов лимба и окружающей трансплантат роговицы реципиента, васкуляризацией и отеком трансплантата, за которым не визуализировались структуры передней камеры, лизисом трансплантата в послеоперационном периоде.

Результаты лечебной КП с использованием кератоксеноимплантата оценивали в ранние (1–30 сутки) и отдаленные (3, 6, 12 месяцев) сроки после операции.

Критериями оценки эффективности было купирование воспалительного процесса и сохранение глаза.

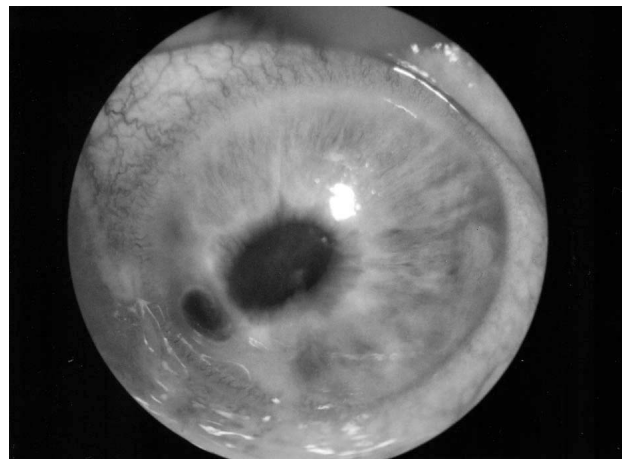
Результаты и их обсуждение

Течение послеоперационного периода отличалось у разных пациентов и зависело от тяжести исходного состояния глаза, вида кератопластики и диаметра трансплантата (табл. 1).

Результаты лечебной послойной ксенокератопластики

Наиболее благоприятное течение послеоперационного периода отмечено у 12 пациентов, которым была произведена послойная ксенокератопластика диаметром трансплантата 3,5–6,5 мм ($M=5,42 \pm SD1,08$). Локализация деструктивного очага на роговице в 26 случаях была центральной или парацентральной, в 6 (18,8 %) — периферическая. У этих пациентов на 4–5 сутки после операции наблюдалась умеренно выраженная воспалительная реакция (+). Эпителизация поверхности трансплантата была замедленной и завершалась на 6–9 сутки. Во всех случаях трансплантаты в ранние сроки после операции прижили полупрозрачно. (Рис. 1, 2). В отдаленном периоде наблюдения (через 2 месяца) в двух случаях с перфоративными язвами герпетической этиологии послойные ксенотрансплантаты помутнели.

У пяти пациентов с диаметром послойного ксенотрансплантата от 7,0 до 10,0 мм ($M=8,6 \pm SD1,08$) наблюдалась выраженная воспалительная реакция (++), в 4 случаях с частичным лизисом ксенотрансплантата, которая закончилась мутным приживлением ксенотрансплантата в раннем послеоперационном периоде, у двух из них с частичным лизисом ксенотрансплантата потребовалось проведение повторного оперативного вмешательства: в одном случае — трансплантации криоконсервированной амниотической оболочки, во втором случае — по-



а



б

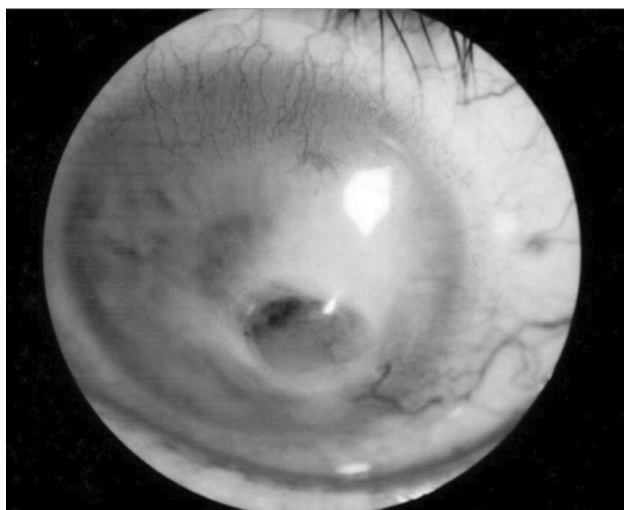
Рис. 1. А. Больная П-р (случай 1). Периферическая перфоративная язва роговицы, острота зрения — 0,2. В. Больная П-р (случай 1). 28 сутки после периферической послойной ксенокератопластики, полупрозрачный трансплантат, острота зрения 0,3.

крытия ксенотрансплантата конъюнктивой и частичной блефароррафии.

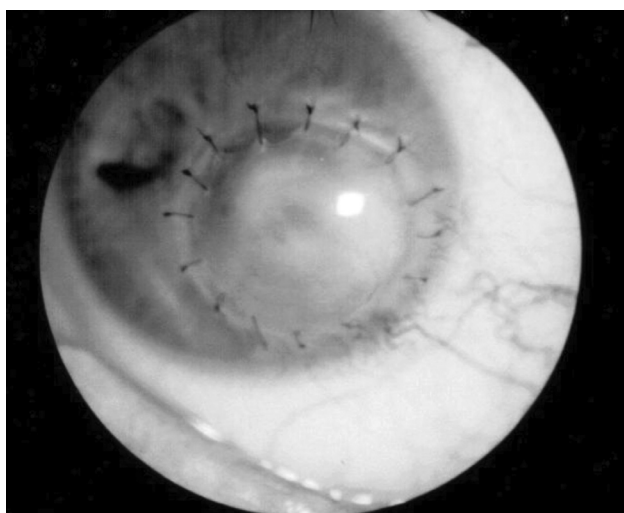
Таким образом, в группе больных, которым произведена послойная кератопластика с использованием «кератоксенобиоимплантата», в отдаленные сроки прижило полупрозрачно 9 трансплантатов (52,9 %), мутно — 8 (47,1 %). У больного X. с мутным приживлением ксенотрансплантата в отдаленные сроки, спустя 10 месяцев, произведена сквозная кератопластика донорской роговицей человека с одномоментной антиглаукоматозной операцией.

Результаты сквозной ксенокератопластики

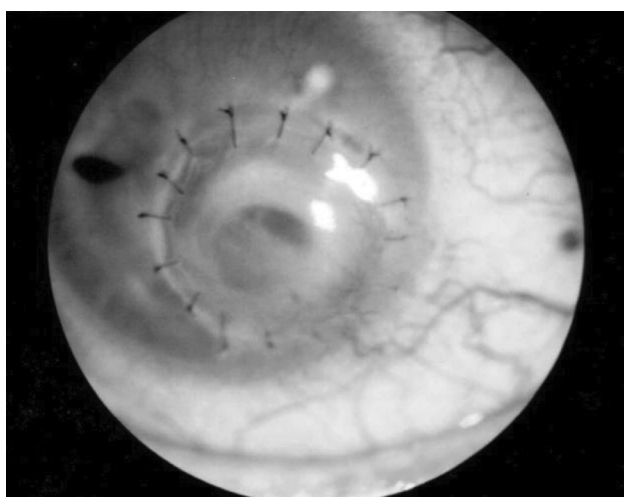
У пациентов, которым была произведена сквозная кератопластика и использованием «кератоксеноимплантата», в послеоперационном периоде на 7–14 сутки наблюдалась выраженная воспалительная реакция. Наименее выраженная



а



б



в

Рис. 2. А — Больная Л-к (случай 6) Язва роговицы герпетической этиологии, осложненная десцеметоцеле и микроперфорацией, острота зрения 0,02. Б — 1 месяц после послойной ксенокератопластики, полупрозрачный трансплантат; В — 6 месяцев после послойной ксенокератопластики, полупрозрачный трансплантат, острота зрения 0,06

воспалительная реакция (+) в этой группе наблюдалась у пациента Т. (табл. 1, сл. 26), у которого диаметр сквозного ксенотрансплантата составлял 4,5 мм. Наиболее значительная воспалительная реакция (+++) наблюдалась у пациентов с диаметром сквозного ксенотрансплантата 8,5–10,0 мм. Эпителизация поверхности трансплантата во всех случаях была замедленной и завершалась после ступенчатой КП на 14–16 сутки, после классической сквозной КП — на 17–21 сутки. В двух случаях сохранялись персистирующие дефекты эпителия ксенотрансплантата на 27–30 сутки после операции.

В раннем послеоперационном периоде — на 30 сутки наблюдения — 4 ксенотрансплантата прижили полупрозрачно, 6 — мутно. В 4 случаях в раннем послеоперационном периоде наблюдался частичный лизис ксенотрансплантата, из них в двух случаях потребовалось проведение ретрансплантации с использованием донорской роговицы человека. В отдаленные сроки наблюдения — спустя 3–6 месяцев после операции — все сквозные ксенотрансплантаты были мутными. Сквозные ксенотрансплантаты диаметром 8,5–10,0 мм отличались выраженной васкуляризацией как самого трансплантата, так и окружающей трансплантат собственной роговицы и были бесперспективными для последующей кератопластики с оптической целью (рис. 3).

В отдаленные сроки в этой группе больных в двух случаях произведены антиглаукоматозные операции по поводу вторичной глаукомы.

Результаты лечебной ксенокератопластики «биологического покрытия» по Н. А. Пучковской.

В группе больных, которым было произведено «биологическое покрытие» роговицы «кератоксеноимплантатом», течение послеоперационного периода определялось этиологией воспалительного процесса и обширностью поражения роговицы.

У больного Л. с обширной гнойной язвой и расплавлением роговицы в послеоперационном периоде наблюдалась резко выраженная воспалительная реакция (+++), ксенотрансплантат лизировался на 10 сутки, что потребовало проведения послойной кератопластики с использованием донорской роговицы человека (рис. 4).

У больного С. с язвой на фоне стафиломы роговицы также наблюдалась резко выраженная воспалительная реакция (+++), ксенотрансплантат лизировался спустя 2 месяца. Площадь и глубина язвы существенно не изменились.

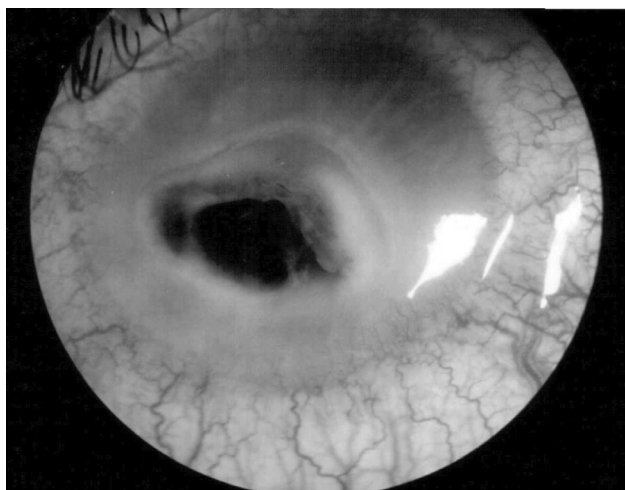
У больного Н. с гнойной язвой и посттравматическим эндофтальмитом в послеоперационном периоде имела выраженный воспалительная реакция (++) с отеком ксенотрансплантата, что можно было наблюдать в просвете сшитых век. Через 2,5 месяца ксенотрансплантат лизировался, веки расширили. В нижней половине роговицы сформирова-

Таблица 1. Характеристика клинических случаев

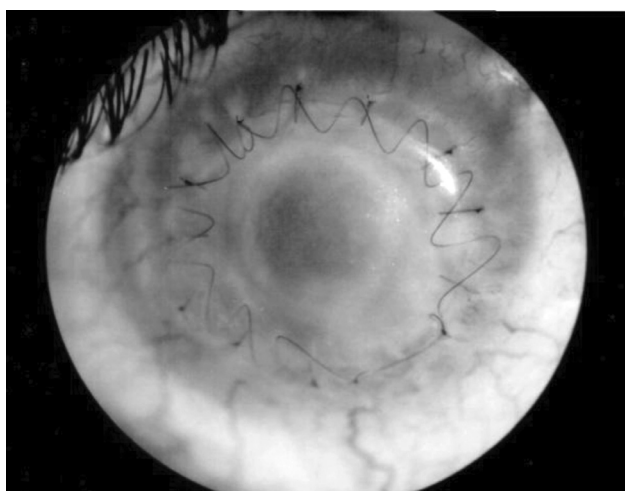
№	ФИО	Пол	Возраст	Диагноз	Этиология	Осложнения	ВГД	Сопутств. системная патология	Вид КП	Диаметр трансплантата	Воспалит. реакция	Биологические результаты ранние	Биологические результаты поздние	Повторная операция	Vis до	Vis после
1.	П-р	ж	73	Я*	Б	Перф	(-)	-	ПКП	5,0	+	П	П	-	0,2	0,3
2.	К-к	ж	61	Я*	А	Перф	(-)	РА	ПКП	6,5	+	П	П	-	0,5	0,5
3.	Т-ц	м	27	Я	Б	Перф	Вт. гл.	-	ПКП + АГ	9,0	++	М	М + Л	-	Pr.f. certa	Pr.f. certa
4.	Н-о	ж	54	Я	Герп	Перф	(-)	-	ПКП	6,0	+	П	П	-	0,02	0,02
5.	Я-и	м	81	Я	Б	-	(-)	-	ПКП	6,5	+	П	П	-	0,01	0,01
6.	Л-к	м	54	Я*	Герп	ДЦ + перф	(-)	-	ПКП	6,0	+	П	П	-	0,02	0,06
7.	Р-ва	ж	47	Я	Б	-	N	-	ПКП	8,5	++	М	М + Л	-	Pr.f. certa	Pr.f. certa
8.	К-ц	м	62	Я	Р	Перф	(-)	Розацеа	ПКП	5,5	+	П	П	-	0,05	0,05
9.	Б-я	ж	57	Я	А	Перф	(-)	РА	ПКП	3,5	+	П	П	-	0,06	0,2
10.	Х-о	м	61	Я	Герп	Перф	(-)	-	ПКП	6,0	++	П	М + Л	СКП + АГ	0,02	0,02
11.	К-р	ж	58	Я*	А	Перф	(-)	РА	ПКП	3,5	+	П	П	-	0,07	0,07
12.	К-на	ж	32	Я	Смеш. Б + Гр	ДЦ	(+)	-	ПКП	8,5	++	М	М	-	Pr.f. certa	Pr.f. certa
13.	М-в	м	86	Я*	Б	Перф	(-)	-	ПКП	5,5	+	П	П	-	0,02	0,02
14.	Л-ко	м	54	Я	Герп	-	N	-	ПКП	4,5	+	П	П	-	0,1	0,35
15.	О-к	ж	32	Я	Герп	Перф	(-)	-	ПКП	6,5	++	П	М + Л	ТАО	0,03	0,03
16.	Тр-в	м	47	Абс	Б	Эндокф	(+)	-	ПКП	10,0	++	М	М	АГ	Pr.f. certa	Pr.f. certa
17.	М-к	ж	36	Я	Б	ДЦ	(+)	-	ПКП	7,0	++	М + Л	М	Покрытие кон-вой + блрф	Pr.f. certa	Pr.f. certa

18.	Ч-н	М	75	Я	Б	Перф	(-)	-	ССКП	8,5/4,0	++	М+Л	М	ПКП	Pr.f. certa	Pr.f. certa
19.	В-т	М	52	Я	Герп	-	N	-	ССКП	8,0/5,0	++	М	М	-	Pr.f. certa	Pr.f. certa
20.	Н-в	М	61	Я	А	-	N	РА	ССКП	10,0/5,0	++	М	М+Л	-	0,03	0,02
21.	К-ш	Ж	31	Я	Б	Перф. + lens	(--)	-	СКП	9,0	+++	М	М	-	Pr.f. incerta	Pr.f. incerta
22.	Б-ва	Ж	33	Я*	А	Перф.	(-)	РА	ССКП	8,0/4,0	++	П	М+Л	СКП	0,02	0,02
23.	К-т	Ж	65	Абс	Смеш. Б+Гр	Энд оф	(+)	-	СКП	9,0	+++	М	М	АГ	Pr.f. certa	Pr.f. certa
24.	3-ба	М	19	Я	А	Перф	(-)	-	ССКП	8,0/4,0	++	П	М	-	0,04	0,03
25.	К-н	М	53	Абс	Гриб	Энд оф	(++)	-	СКП	9,0	+++	М	М	АГ	Pr.f. certa	Pr.f. certa
26.	Т-ов	М	72	Я	Б	Перф	(-)	РА	СКП	4,5	+	П	М	-	0,01	0,01
27.	Л-ко	Ж	82	Я*	Гриб	-	N	-	ССКП	8,5/4,5	+++	П	М+Л	-	0,02	0,02
28.	Л-й	М	30	Я	Б	-	(+)	-	БП	-	+++	Лизис БП	-	ПКП	Pr.f. certa	Pr.f. certa
29.	С-дь	М	39	Я	Герп	Стафил.	(+)	-	БП	-	++	-	Лизис БП (2 мес)	-	Pr.f. incerta	Pr.f. incerta
30.	Н-т	М	62	Я	Б	Энд оф. постлuch	(+)	Облуч. кожи век, новооб-раз.	БП + блрф	-	++	Лизис БП	-	-	Pr.f. certa	Pr.f. certa
31.	Г-а	Ж	57	Окк	-	N	(-)	-	БП	-	+++	Лизис БП	Васк. бельмо	ПКП	0,02	0,01
32.	Ч-ш	Ж	58	Абс	Смеш. Б+Гр	Перф	(-)	-	БП	-	+++	БП	БП (м) сращ.	АГ, СПР+ЭК	Pr.f. certa	0,01

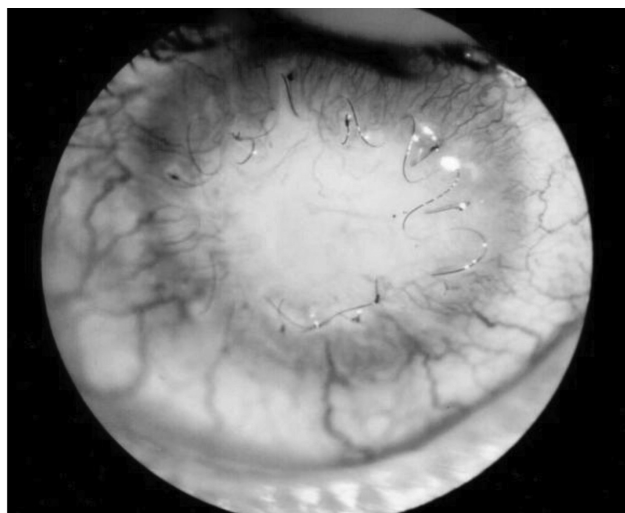
Обозначения. Ф — фамилия; пол: м — мужской, ж — женский; диагноз: Я — язва, А — абсцесс, Окк — острый кератоконус; этиология: Б — бактериальная, Герп — герпетическая, А — аутоиммунная, Гр — грибковая, Смеш — смешанная, * — периферическая локализация; Осложнения: Перф. — перфорация, ДЦ — десцеметоцеле, Энд оф. — эндофтальмит, Стафил. — стафилома; ВГД — внутриглазное давление: N — норма, (-), (--) — гипотония, (+), (++) — повышено; Сопутст. систем. патол. — сопутствующая системная патология: РА — ревматоидный артрит; Вид КР — вид кератопластики: ПКП — послойная кератопластика, СКП — сквозная кератопластика, ССКП — ступенчатая сквозная кератопластика, БП — биологическое покрытие; Воспалит. р-ция — воспалительная реакция: (+) — умеренная, (++) — выраженная, (+++) — сильная; Биологические результаты ранние: П — полупрозрачный трансплантат, М — мутный трансплантат; Л — лизис трансплантата; Биологические результаты поздние: П — полупрозрачный трансплантат, М — мутный трансплантат, Л — лизис трансплантата; Повторные операции: АГ — антиглаукоматозная, СКП — сквозная кератопластика, ПКП — послойная кератопластика, ЭК — экстракция катаракты, ТАО — трансплантация амниотической оболочки, Блрф — блефароррафия.



а



б



в

Рис. 3. А — Больная К-ш (случай 21) Обширная перфоративная язва роговицы с выпадением хрусталика, острота зрения — рr.incertae; Б — 27 суток после сквозной ксенокератосластики, полупрозрачный трансплантат, острота зрения — рr.incertae; В — 6 месяцев после сквозной ксенокератопластики, мутный васкуляризованный трансплантат, острота зрения — рr.incertae

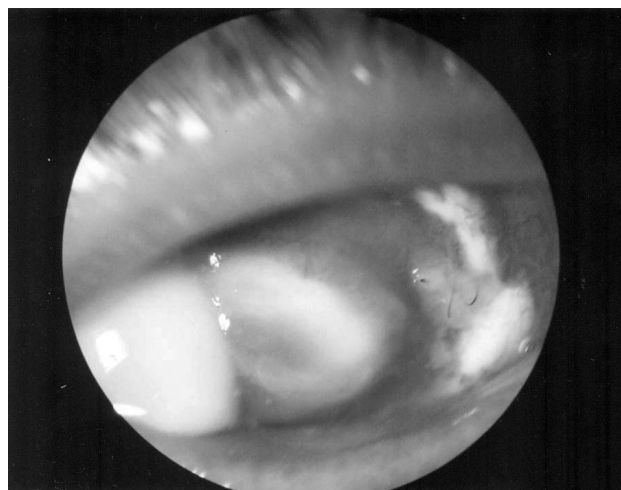


Рис. 4. Больной Л-й (случай 28) Лизис «биологического покрытия» на 10 сутки после покрытия роговицы ксенотрансплантатом по поводу язвы роговицы, острота зрения — рr.f,certae

лось умеренно васкуляризованное помутнение с участком истончения прикрытым тонким слоем стромы и эпителием (рис. 5).

У больной Г., у которой биологическое покрытие произведено по поводу субтотального острого кератоконуса, в послеоперационном периоде наблюдалась резко выраженная воспалительная реакция (+++) с лизисом ксенотрансплантата на 21 сутки после операции и врастанием сосудов в собственную роговицу. Спустя 2 месяца сформировалось васкуляризованное субтотальное помутнение, которое впоследствии потребовало проведения послойной кератопластики донорской роговицей человека.

У больной Ч. с абсцессом роговицы смешанной этиологии в результате ношения мягкой контактной линзы также отмечалась резко выраженная воспалительная реакция (+++) с отеком ксенотрансплантата, который впоследствии прижился к поверхности роговицы в области язвы и оставался плотно фиксированным к роговице на протяжении 11 месяцев. Под ним сформировалось ограниченное грубое помутнение роговицы. Через 3 месяца после ксенокератопластики больной произведена антиглаукоматозная операция, а спустя 11 месяцев ксенотрансплантат удален с поверхности роговицы хирургическим путем при выполнении сквозной кератопластики донорской роговицей человека.

В этой группе больных в отдаленные сроки произведены: 1 антиглаукоматозная операция, 2 послойные кератопластики с использованием донорской роговицы человека и одна сквозная кератопластика с экстракцией мутного хрусталика.

Анализ результатов лечебной кератопластики с использованием «кератоксеноимплантата», изготовленного из криолиофилизированной рого-



а



б

Рис. 5. А — Большой Н-т (случай 30) Язва роговицы с гипопионом, посттравматический эндофтальмит, острота зрения — рr.f.certae; Б — 6 месяцев после «биологического покрытия» роговицы ксенотрансплантатом с одновременной блефароррафией. Биологическое покрытие лизировано, в нижней половине роговицы сформировалось умеренно васкуляризованное помутнение с участком истончения, прикрытым тонким слоем стромы и эпителием.

вицы свиньи, показал, что во всех случаях глаз как орган был сохранен. Прозрачного приживления ксенотрансплантатов в отдаленные сроки после операции не наблюдалось. Из 27 больных, которым произведены послойная и сквозная ксенокератопластики, полупрозрачное приживление ксенотрансплантата получено в 9 случаях (33,3 %), мутное — в 18 (66,7 %). «Биологическое покрытие» в 2 случаях прижило мутно, в 3 случаях лизировалось через 2–8 недель после операции.

В отдаленные сроки после кератоксенотрансплантации на 7 глазах (21,9 %) наблюдался частичный лизис ксенотрансплантата, на пяти из которых была произведена повторная кератопластика донорской роговицей человека, в одном случае одновременно с антиглаукоматозной операцией и в другом случае — с экстракцией мутного хрусталика. Антиглаукоматозные операции в отдаленные сроки произведены на 5 глазах (15,6 %). В результате

проведенной ксенотрансплантации острота зрения улучшилась на 5 (15,6 %) глазах, не изменилась на 24 (75 %) глазах, ухудшилась на 3 (9,6 %) глазах. При деструктивных процессах небольшого диаметра парацентральной и периферической локализации удалось сохранить и повысить зрительные функции. Перспективы выполнения оперативных вмешательств с оптической целью были сохранены у 20 пациентов (62,5 %).

Известно, что свиньи рассматриваются сегодня как потенциальный источник получения органов, тканей и клеток для человека [2, 11, 12]. Несмотря на существующее сходство в анатомии и патофизиологии роговицы свиньи и человека, иммунологические различия между ними весьма существенны [20]. Учитывая иммунологическую привилегированность роговицы, обеспечивающую ей определенную степень защиты, полагали, что ксенотрансплантат, изготовленный из роговицы свиньи, будет вести себя иначе, чем другие тканевые или органные ксенотрансплантаты [21, 22]. Однако иммунологическая привилегированность роговицы, как известно, теряется при наличии воспаления, инфекции, травмы, неоваскуляризации, что predisposes к развитию реакции тканевой антигенной несовместимости (РТАН) [22, 24].

Все наши пациенты относились к группе высокого риска развития РТАН: ксенокератопластика выполнена по неотложным показаниям на глазах с активным воспалением, которые в 71,9 % случаев (23 глаза) имели неоваскуляризацию роговицы.

Несмотря на имеющиеся сведения о снижении иммуногенности «кератоксеноимплантата» при использовании разработанной технологии его изготовления [15, 19], она остается достаточно высокой, и в нашей группе пациентов мы ни в одном случае не получили прозрачного приживления ксенотрансплантата. В итоге полупрозрачное приживление ксенотрансплантата в отдаленные сроки наблюдения получено в 9 случаях (33,3 %), мутное — в 67,3 %. Лучшие результаты были достигнуты после послойной ксенокератопластики с диаметром «кератоксеноимплантата» 3,5–6,5 мм, что обусловлено небольшим диаметром пересеженного ксенотрансплантата, отсутствием в послойном ксенотрансплантате эндотелия и удаленностью трансплантата от сосудов лимба. Однако послойные ксенотрансплантаты большего диаметра (7,0–10,0 мм) прижили мутно, что вероятно, связано с большим диаметром ксенотрансплантата и его близостью к сосудам лимба.

Наблюдение за течением послеоперационного периода после сквозной ксенокератопластики показало, что интенсивность воспалительной реакции после ступенчатой сквозной кератопластики была несколько ниже (++) чем после классической сквозной КП(+++), что по всей вероятности, об-

условлено малым диаметром сквозного отверстия в задних слоях роговицы (4,5–5,0 мм) и, соответственно (за счет имеющейся ступеньки) меньшей площадью эндотелия ксенотрансплантата, контактирующего с влагой передней камеры реципиента. Менее выраженную воспалительную реакцию после ступенчатой сквозной кератопластики можно также объяснить хорошей адаптацией ксенотрансплантата и более быстрым восстановлением передней камеры благодаря сформированной из глубоких слоев ступеньке, повышающей биомеханическую стабильность послеоперационной раны. Однако это не оказало заметного влияния на характер приживления ксенотрансплантата в отдаленные сроки наблюдения.

Очевидно, что методы консервации ксенороговицы, включая криолиофилизацию, не могут в достаточной мере устранить антигенные свойства роговицы свиньи, что определяет развитие в послеоперационном периоде реакции тканевой антигенной несовместимости. Большинство исследователей считают, что будущее за научными исследованиями в области генетической инженерии с использованием методов селективной генетиче-

ской модификации животных, посредством которой будут выращены свиньи с тканями, устойчивыми к развитию реакции отторжения трансплантата даже в отсутствие стероидной терапии [10, 12, 25, 26, 27].

Заключение. При отсутствии донорской роговицы человека в urgentных случаях возможно использование «кератоксеноимплантата» для лечебной кератопластики с целью купирования воспалительного процесса и сохранения глаза.

Ургентная лечебная кератопластика (послойная, сквозная или ступенчатая сквозная) с использованием «кератоксеноимплантата» может быть выполнена при отсутствии другого вида роговичного трансплантата с тектонической целью при ограниченных до 6,5 мм деструктивных воспалительных процессах различной локализации (полупрозрачное приживление — 33,3 %).

При субтотальных и тотальных поражениях роговицы с перфорацией использование «кератоксеноимплантата» возможно (сквозная КП, ступенчатая сквозная или «биологическое покрытие») с целью сохранения глаза и подготовки к протезированию.

Литература

1. Мороз З. И., Тахчиди Х. П., Калинин Ю. С. Современные аспекты кератопластики // Федоровские чтения, Новые технологии в лечении заболеваний роговицы: Мат всероссийской научно-практич. конф-ренции. — М., 2004. — С.280–284
2. Lamm V., Hara H., Mammen A. Dhaliwal D. Cooper D. Corneal blindness and xenotransplantation // Xenotransplantation. — 2014. — Mar; 21 (2). — P.99–114.
3. Rachwalik D., Pleyer U., Bakterielle Keratitis // Klin. Monatsbl. Augenheilkd. — 2015. — V.232. — P. 738–744.
4. Ahn M., Yoon K., Ryu S. et al. Clinical aspects and prognosis of mixed microbial keratitis // Cornea. — 2011. — Vol.30. — P.409–413.
5. Amescua G., Miller D., Alfonso E. What is causing the corneal ulcer? Management strategies for unresponsive corneal ulceration // Eye. — 2012. — Vol.26. — P.228–236.
6. Fleizig S., Evans D. Pathogenesis of contact lens — associated microbial keratitis // Optom. Vis. Sci. — 2010. — Vol.87. — P.225–232.
7. Волкович Т. К., Королькова Н. К., Хорошенькая Н. В. Бактериальный кератит: этиология, патогенез // Вестник ВГМУ. — 2011. — Том 10, № 3. — С.5–10.
8. Ситник Г. В. Современные подходы к лечению язв роговицы // Медицинский журнал. — 2011. — № 4. — С.100–104.
9. Гурко В. В., Фабрикантов С. К., Сквозная кератопластика при перфорациях роговицы различного генеза // Офтальмология. — 2012. — Том 1. Патология роговицы и глазной поверхности.
10. Pierson R. Dorling A., Ayares D., et al. Current status of xenotransplantation and prospects for clinical application // Xenotransplantation. — 2009. — Vol.16. — P. 263–280.
11. Cooper D., Dorling A., Pierson R. et al. Alpha 1,3-galactosyltransferase gene-knockout pigs for xenotransplantation: where do we go from here? // Transplantation. — 2007. — Vol.84. — P.1–7.
12. Hara H., Cooper D. Xenotransplantation — the future of corneal transplantation? // Cornea. — 2011. — Apr; 30 (4). — P.371–378.
13. Cooper D. The case for xenotransplantation // Clin Transplant. — 2015. — Apr;29 (4). — P.288–93.
14. Пасечникова Н. В., Якименко С. А., Бігуняк В. В. и др. Клініко-експериментальні результати застосування амніотичної оболонки та криоліофілізованої рогівки свині в якості матеріалу для кератопластики // Медицина сьогодні і завтра. — 2011. — № 1–2. — С.50–51
15. Пасечникова Н. В., Якименко С. А., Бігуняк В. В., Турчин М. В. Експериментальне обґрунтування і перший досвід використання ксенорогівки при лікувально-тектонічній кератопластичі у хворих із виразками рогівки різної етіології // Газета «Новости медицины и фармации» Офтальмология. — 2012. — № 417. — С.36–38.
16. Пасечникова Н. В., Турчин М. В., Бігуняк В. В. и др. Патент UA (11) 52278 Біоімплантат 25.08.2010, бюл.№ 16, 2010 р.
17. Бігуняк В. В. Консервированные ауто-и ксенотрансплантаты при восстановлении утраченного кожного покрова у обожженных // Автореф. дис.. докт. мед. наук. Москва. — 1995.
18. Пасечникова Н. В., Турчин М. В., Якименко С. А. Патент UA (11) 60284 Спосіб оцінки оптичних властивостей біоімплантата — ксеногенної рогівки. 10.06.2011, Бюл.№ 11, 2011 р.

19. **Пасечникова Н. В., Якименко С. А., Турчин М. В.** и др. Применение «Кератоксеноимплантата» для лечебной и лечебно-тектонической кератопластики при тяжелых ожогах глаз и изъязвлениях роговицы различной этиологии // Офтальмол. журн. — 2015. — № 5. — С.13–17.
20. **Lee H. I., Kim M. K., Ko J. H.** et al. The Characteristics of Porcine Cornea as a Xenograft // J Korean Ophthalmol Soc. — 2006. — Vol.47. — P.2020–2029.
21. **Niederhorn J. Y.** The immune privilege of corneal allografts // Transplantation. — 1999. — Vol.67. — P.1503–1508.
22. **Chong E. M., Dana M. R.** Graft failure IV. Immunologic mechanisms of corneal transplant rejection // Int Ophthalmol. — 2008. — Vol.28. — P.209–222.
23. **Tai H. C., Ezzelarab M., Hara H.** et al. Progress in xenotransplantation following the introduction of gene-knockout technology // Transpl Int. — 2007. — Vol. 20. — P.107–117.
24. **Qian Y., Dana M. R.** Molecular mechanisms of immunity in corneal allotransplantation and xenotransplantation // Expert Rev Mol Med. — 2001. — Vol.3. — P.1–21.
25. **Cozzi E., White D. J.** The generation of transgenic pigs as potential organ donors for humans // Nat Med. — 1995. — Vol.1. — P.964–966.
26. **Phelps C. J., Ball S. F., Vaught T. D.** et al. Production and characterization of transgenic pigs expressing porcine CTLA4-Ig // Xenotransplantation. — 2009. — Vol.16. — P.477–485.
27. **Oropeza M., Petersen B., Carnwath J. W.** et al. Transgenic expression of the human A20 gene in cloned pigs provides protection against apoptotic and inflammatory stimuli // Xenotransplantation. — 2009. — Vol.16. — P.522–534.

Поступила 25.08.2016.