

DOI: <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2020-4-77-85>
УДК 617.713

Клинические результаты трансплантации аутологичного культивированного эпителия полости рта при дисфункции стволовых клеток лимба роговицы

Б.Э. Малюгин^{1, 2}, С.А. Борзенко^{1, 2}, М.Ю. Герасимов¹

¹ ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва;

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

РЕФЕРАТ

В обзоре представлен анализ результатов клинических исследований трансплантации аутологичного культивированного эпителия полости рта у пациентов с синдромом лимбальной недостаточности (СЛН) роговицы за последние 15 лет. Приведены подробная характеристика и оценка клинических исходов, динамики остроты зрения и частоты осложнений. Полученные в ходе анализа результаты подтверждают состоятельность концепции реэпителизации роговицы с помощью данной технологии. Трансплантация аутологичного культивированного эпителия полости рта способствует образованию стойкого эпителиального покрова в 81,5% случаев и увеличению остроты зрения в 78,8% у пациентов с СЛН. Технология не требует системной иммуносупрессивной терапии, а в сравнении с кератопротезированием сопровождается меньшим числом и тяжестью осложнений.

У порядка 15% пациентов регистрируется развитие поверхностной периферической неоваскуляризации роговицы, спонтанно регрессирующей к 12 мес. наблюдений. Опираясь на результаты клинических исследований, тактика ведения пациентов с двусторонним СЛН требует дальнейшей оптимизации с учетом патогенеза основного заболевания. Таким образом, трансплантация аутологичного культивированного эпителия полости рта представляется перспективным научно-практическим направлением офтальмотрансплантологии, требующим дальнейшего углубленного изучения и широкого внедрения в клиническую практику.

Ключевые слова: синдром лимбальной недостаточности, реконструкция глазной поверхности, эпителий роговицы, эпителий полости рта, трансплантация. ■

Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в отношении содержания настоящего обзора.

Офтальмохирургия. 2020;4: 77–85.

ABSTRACT

Clinical outcomes of autologous cultured oral mucosal epithelium transplantation for treatment of limbal stem cell deficiency

B.E. Malyugin^{1, 2}, S.A. Borzenok^{1, 2}, M.Y. Gerasimov¹

¹ S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow;

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

The review presents an analysis of clinical trials results for autologous cultured oral mucosal epithelium transplantation (COMET) in patients with bilateral corneal limbal stem cell deficiency (LSCD) over the past 15 years. Detailed characteristics and evaluation are given for anatomical outcomes, visual acuity changes, and complication rates. The results obtained during the analysis confirm the consistency of the concept of corneal re-epithelization by means of COMET. COMET promoted

persistent corneal re-epithelization in 81.5% of cases, and visual acuity improvement in 78.8% of patients with LSCD. COMET does not require systemic immunosuppression, and it is accompanied by much smaller numbers and significantly lower grades of complications compared with keratoprosthesis. About 15% of patients experienced developing superficial peripheral corneal neovascularization regressed spontaneously by 12 months of observation. Based on the COMET clinical trials results,

the management of patients with bilateral LSCD is under optimization by reference to the pathogenesis of the underlying disease. Thus, autologous cultured oral mucosal epithelium transplantation seems promising for further studies and introduction into routine clinical practice.

Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2020;4: 77–85.

Key words: limbal stem cell deficiency, ocular surface reconstruction, corneal epithelium, oral mucosal epithelium, transplantation. ■

No author has a financial or proprietary interest in the contents of the present review.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром лимбальной недостаточности (СЛН) роговицы при ряде заболеваний принимает форму двустороннего процесса с необратимой потерей собственных лимбальных эпителиальных стволовых клеток (ЛЭСК) [1]. Такая форма СЛН делает невозможным выполнение аутологичной реэпителизации роговицы как хирургически (лимбальная трансплантация), так и путем клеточной трансплантации культивированных ЛЭСК [2]. Тканеспецифическая реконструкция эпителия у таких пациентов может быть произведена с помощью пересадки лимба роговицы от донора [3] или родственника [4] или путем трансплантации аллогенных культивированных ЛЭСК [5] в сопровождении иммуносупрессивной терапии [6]. Однако осложнения последней являются основным препятствием для широкого применения обозначенных подходов [7].

Пересадка роговицы у пациентов с любой формой СЛН без предварительного восстановления эпителиального покрова роговицы не эффективна, так как новообразованные сосуды способствуют доставке к трансплантированной ткани иммунокомпетентных клеток [8]. В дополнение после кератопластики происходит рецидив конъюнктивализации донорского трансплантата. Согласно современным данным, вероятность прозрачного прижив-

ления донорской роговицы на глазу с СЛН значимо возрастает только при условии успешного восстановления эпителиального покрова роговицы [9, 10].

Более ранним подходом в реабилитации пациентов с двусторонним СЛН являлась имплантация кератопротеза для замещения всех слоев роговицы. Существенный вклад в разработку данной технологии, наряду со многими исследователями, внесла отечественная школа профессоров С.Н. Фёдорова, В.К. Зуева и З.И. Мороз, а также американская школа профессора С. Dolhman.

Двухкомпонентный кератопротез Фёдорова–Зуева, выполненный из титана и полиметилметакрилата (ПММА) и предназначенный для сквозного кератопротезирования, имплантируется в два этапа [11]. Общее число имплантаций данного устройства за все годы использования приближается к 2000. Наибольшей проблемой для стабильного и долгосрочного его положения в роговице является развивающаяся с течением времени протрузия опорного элемента. Для ее профилактики предлагалось проводить укрепление бельма или использовать донорскую роговицу после химического кросслинкинга и размещения в ней опорного элемента для пересадки данной конструкции как роговично-протезного комплекса [12]. Дальнейшее совершенствование кератопротеза Фёдорова–Зуева идет по пути разработки новой модели опорной пластины, выполненной из биологического инертного полимерного материала [13].

Бостонский кератопротез (Boston KPro) состоит из трех частей и имплантируется вместе с донорской роговицей в один этап. На сегодня он является наиболее часто использу-

емым медицинским изделием среди подобных (порядка 15 000 имплантаций). Однако его применение сопровождается рядом серьезных осложнений [14]. По данным метаанализа, их совокупная частота составляет (95% доверительный интервал – ДИ): ретропротезная мембрана – 36% (30,5–42,6), глаукома – 39,3% (28,8–49,7), витреоретинальная патология – 27,5% (20,9–34,2), расплавление роговицы – 14,5% (11,3–17,6), эндофтальмит – 6,1% (3,8–8,4) [15]. Авторы отмечают, что первичный ярко выраженный эффект повышения остроты зрения постепенно угасает в связи с развитием осложнений. Стабильность положения устройства в глазу с течением времени также снижается.

В попытках преодоления недостатков аллогенных пересадок и имплантаций кератопротезов при двустороннем СЛН было предложено получать в лабораторных условиях аутологичную культуру клеток эпителия полости рта и выполнять ее трансплантацию в форме тканеинженерной конструкции [16]. Целесообразность использования данных клеток обусловлена их схожестью с эпителием роговицы по гистологическому типу (неороговевающий многослойный плоский) [17].

В настоящем обзоре представлен анализ клинических исходов пересадки аутологичного культивированного эпителия полости рта, включая анатомические результаты, динамику остроты зрения и частоту осложнений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для выполнения обзора был осуществлен поиск источников литературы по реферативным базам данных PubMed и Scopus за пери-

Для корреспонденции:

Герасимов Максим Юрьевич,
врач-офтальмолог, младший
научный сотрудник
ORCID ID: 0000-0003-3433-8352
E-mail: gerasimovmy@mntk.ru

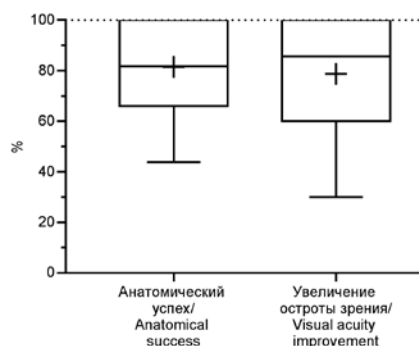


Рис. 1. Анатомические и функциональные результаты трансплантации аутологичного культивированного эпителия слизистой полости рта. Среднее значение обозначено как крест

Fig. 1. Anatomical and visual outcomes in autologous cultured oral mucosal epithelium transplantation. Mean marked as a cross

од до 2019 г. включительно, используя ключевые слова «cultivated oral mucosal epithelial transplantation» и «COMET». Из анализа были исключены статьи лабораторных и экспериментальных исследований, абстракты конференций. Всего было идентифицировано 25 статей, относящихся к теме обзора. Начало публикаций по данному вопросу относится к 2004 г. Сбор первичных данных проводился в Microsoft Excel. Статистическая обработка результатов и построение графиков выполнялись в GraphPad Prism 8.4.2.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика работ (табл. 1)

В общей сложности в 25 работах упоминается о лечении 293 пациентов (316 глаз) с СЛН, подвергшихся трансплантации аутологичного культивированного эпителия слизистой полости рта. Основными показаниями для пересадки клеток были последствия ожогов глаз, синдром Стивенса–Джонсона (ССД), глазной рубцующий пемфигоид (ГРП) и кератопатия при аниридии.

Анатомические результаты (табл. 1, рис. 1).

Анатомический успех (полная и стабильная эпителизация рогови-

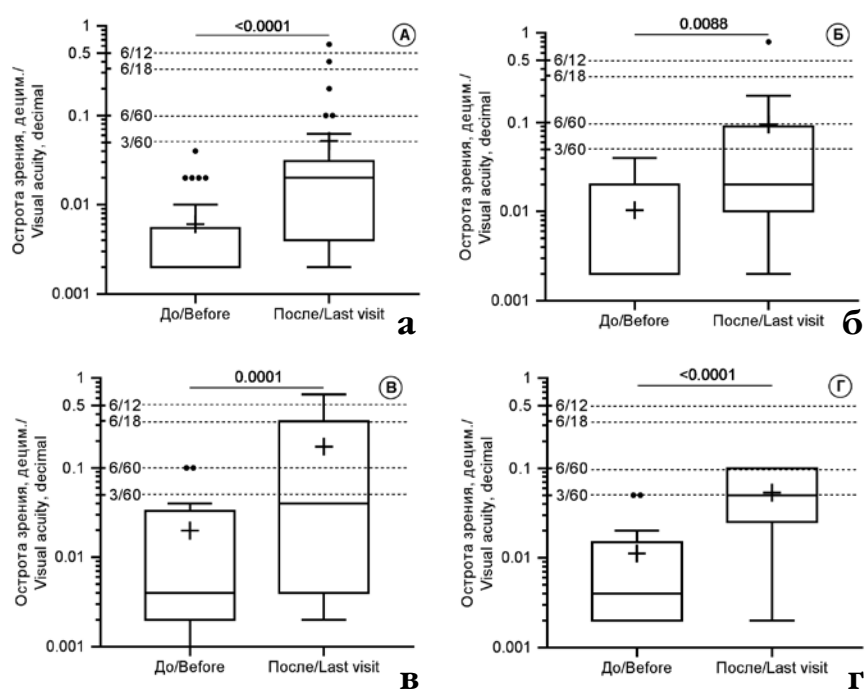


Рис. 2. Острота зрения до и после трансплантации аутологичного культивированного эпителия слизистой полости рта у пациентов с синдромом Стивенса–Джонсона (а), глазным рубцующим пемфигоидом (б), последствиями ожоговой травмы глаз (в) и кератопатией при аниридии (г). Т-критерий Уилкоксона для зависимых переменных. Острота зрения (ось Y) представлена как Log10 от десятичных величин. Среднее обозначено как крест. Пунктирными линиями отмечены градации нарушения зрения вдаль по В03 (в дробях по Снеллену): легкое – острота зрения менее 0,5 (6/12); умеренное – менее 0,3 (6/18); тяжелое – менее 0,1 (6/60); слепота – менее 0,05 (3/60) [43]

Fig. 2. Visual acuity before and after autologous cultured oral mucosal epithelium transplantation in patients with Stevens-Johnson syndrome (a), ocular cicatricial pemphigoid (b), ocular burns (c), and aniridia-associated keratopathy (d). Wilcoxon T-test for dependent variables. Visual acuity (Y axis) presented as Log10 from decimal values. Mean marked as a cross. Dashed lines indicate gradations of the distance vision impairment according to WHO (Snellen fraction): mild – presenting visual acuity worse than 0,5 (6/12), moderate – presenting visual acuity worse than 0,3 (6/18), severe – presenting visual acuity worse than 0,1 (6/60), blindness – presenting visual acuity worse than 0,05 (3/60) [43]

цы в течение сроков наблюдения) составил: 81,5%/81,7% (среднее/медиана) (95% ДИ 50,5–100,0). Увеличение остроты зрения наблюдали у 78,8%/85,7% (95% ДИ 48,0–100,0) пациентов. Срок наблюдения составил 22,8/17,3 (среднее/медиана) (95% ДИ 10,2–39,2) мес.

Y. Satake и соавт. исследовали в клинике проницаемость эпителия, сформировавшегося после трансплантации клеток. Авторы пришли к выводу, что после пересадки клеток пациентам с СЛН барьерная функция для крупных молекул и патогенов восстанавливается, но не в полном объеме, так как de novo эпителий на роговице демонстрирует некоторую степень окрашивания флюоресцеином [24].

М. Hirayama и соавт. показали, что трансплантат клеток эпителия на фибриновой пленке превосходил клинические результаты применения конструктора эпителия, культивированного на амниотической мембране, по анатомическому результату ($p=0,046$), остроте зрения ($p=0,009$) и уровню снижения неоваскуляризации ($p=0,023$) [33].

Функциональные результаты (табл. 2, рис. 2).

Острота зрения до и после трансплантации клеток была проанализирована только для статей, в которых эти данные были доступны по каждому пациенту.

При ССД ($n=39$) медианное значение остроты зрения до трансплантации клеток составило 0,002 или дви-

Таблица 1

Table 1

Клинические результаты трансплантации аутологичного культивированного эпителия полости рта

Clinical outcomes after autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation

№	Авторы, год [ссылка] Authors, year [reference]	Этиология СЛН: количество пациентов/ количество глаз Etiology of LSCE: number of patient/ number of eyes	Анатомический успех Anatomical success	Увеличение остроты зрения Visual acuity improvement	Осложнения Complications	Срок наблюдения, мес. среднее/медиана (разброс) Follow-up in months mean/ median (range)
1	Nakamura et al., 2004 [18]	Химический ожог/chemical burn: 2/3, ССД/SJS: 2/3	100%	100%	ЭД/ED – 2; ППНВ/SPNV – 4	13,8/13,5 (11–17)
2	Nishida et al., 2004 [19]	ГРП/ОСР: 3/3, ССД/SJS: 1/1	100%	100%	Отсутствовали/None	14,0/14,0 (13–15)
3	Ang et al., 2006 [20]	ССД/SJS: 7/7, химический ожог/chemical burn: 1/1, термический ожог/thermal burn: 1/1, ГРП/ОСР: 1/1	100%	90%	ЭД/ED – 4; ППНВ/SPNV – 10	12,6/11,5 (8–19)
4	Inatomi et al., 2006 [21]	ССД/SJS: 7/7, химический ожог/chemical burn: 5/5, ГРП/ОСР: 1/1, термический ожог/thermal burn: 1/1, идиопатическая/idiopathic: 1/1	87%	66,7%	ПЭР/PED – 5; ППНВ/SPNV – 15	20/23,0 (3–34)
5	Inatomi et al., 2006 [22]	Химический ожог/chemical burn: 1/1, ССД/SJS: 1/1	100%	100%	ЭД/ED – 1	22,5/22,5 (19–26)
6	Nakamura et al., 2007 [23]	ССД/SJS: 2/3, химический ожог/chemical burn: 3/3	66,7%	–	–	–
7	Satake et al., 2008 [24]	ССД/SJS: 2/2, псевдо-ГРП/ pseudo-ОСР: 2/2	100%	50%	Отсутствовали/None	16,0/17,0 (6–24)
8	Chen et al., 2009 [25]	Химический ожог/chemical burn: 3/3, термический ожог/thermal burn: 1/1	–	100%	ППНВ/SPNV – 4	31,0/31,0 (27–35)
9	Ma et al., 2009 [26]	Химический ожог/chemical burn: 3/3, термический ожог/thermal burn: 2/2	66,7%	100%	ПЭР/PED – 1; перфорация роговицы/ corneal perforation – 1; ППНВ/SPNV – 2	29,6/28,0 (26–34)
10	Nakamura et al., 2011 [27]	ССД/SJS: 11, ГРП/ОСР: 4, карцинома/carcinoma: 2, ожог/burn: 1, РТПХ/GvHD: 1, всего/in total: 17/19	100%	53%	ПЭР/PED – от 5 до 26%; глаукома/ glaucoma – 3; инфекция/infection – 1	55/- (36–90)
11	Satake et al., 2011 [28]	ССД/SJS: 12, ожог/burn: 11, ГРП/ОСР: 9, другие/ Other: 8, всего/in total: 40/36	59%	57,5%	ПЭР/PED – 19; перфорация роговицы/ corneal perforation – 8; глаукома/ glaucoma – 5; инфекция/infection – 2%; герпетический кератит/herpetic keratitis – 1	25,5/- (6–55)
12	Priya et al., 2011 [29]	Химический ожог/chemical burn: 9, ССД/SJS: 1/1	50%	30%	–	18,6/17,5 (1–38)
13	Takeda et al., 2011 [30]	Ожог/burn: 3	100%	–	Отсутствовали/None	30/29,0 (11–50)

№	Авторы, год [ссылка] Authors, year [reference]	Этиология СЛН: количество пациентов/ количество глаз Etiology of LSCD: number of patient/ number of eyes	Анатомический успех Anatomical success	Увеличение остроты зрения Visual acuity improvement	Осложнения Complications	Срок наблюдения, мес. среднее/медиана (разброс) Follow-up in months mean/ median (range)
14	Burillon et al., 2012 [31]	Ожог/burn: 9, синдром Лайела/Lyell's syndrome: 4, розацеа кератит/rosacea keratitis: 3, врожденная аниридия/Aniridia:3, другие/Other: 6, всего/in total: 26 глаз/25 пациентов	64%	65.4%	Глазной болевой синдром/eye pain – 2; кератит/keratitis – 1; перфорация роговицы/corneal perforation – 1	12.0/- (-)
15	Chen et al., 2012 [32]	Химический ожог/chemical burn: 6, термический ожог/thermal burn: 2	100%	100%	Глаукома/glaucoma – 1	40.2/41.5 (18–56)
16	Hirayama et al., 2012 [33]	Химический ожог/chemical burn: 6, псевдо-ГРП/ pseudo-OSCR: 6, ССД/SJS: 2, ГРП/OSCR: 2	62.5% – ТЧП/ TSP, 43.8% AM/ AM	100%	Глаукома/glaucoma – 3	25.08/- (-) ТЧП/TSP 33.6/- (-) AM/AM
17	Sotozono et al., 2013 [34]	ССД/SJS: 21, ГРП/OSCR: 10, ожог/burn: 7, другие/ Other: 8, всего/in total: 46/40	–	48%	ПЭР/PED – 16; инфекция/infection – 5; глаукома/glaucoma – 4; расщепление стромы/stromal melt – 2; аллергия на лекарства/allergy to medications – 1; дисфункция печени/liver dysfunction – 1	28.7/- (6.2–85.6)
18	Gaddipati et al., 2013 [35]	Ожог/burn: 1/1	–	–	–	–
19	Sotozono et al., 2014 [36]	ССД/SJS: 3, ожог/burn: 4/5, ГРП/OSCR: 2, всего/ in total: 10/9	100%	100%	Глаукома/glaucoma – 2; инфекция/ infection – 1	23.3/19.4 (5.6–39.7)
20	Kolli et al., 2014 [37]	Химический ожог/chemical burn: 2/2	100%	100%	–	16.5/16.5 (13–20)
21	Dobrowolski et al., 2015 [38]	Аниридия/aniridia: 17/14	76.4%	85.7%	–	16/17 (12–18)
22	Prabhasawat et al., 2016 [39]	Химический ожог/chemical burn: 7, ССД/SJS: 10, множественные операции/multiple surgeries: 1, птеригиум/advanced pterygium: 1, глазная травма/ocular trauma: 1, всего/in total: 20/18	75%	70%	Перфорация роговицы/corneal perforation – 1	31.9/- (8–50)
23	Baradaran-Rafii et al., 2017 [40]	Химический ожог/chemical burn: 14/14	100%	–	–	7.6/- (6–9)
24	Kim et al., 2018 [41]	ССД/SJS: 6/6, химический ожог/chemical burn: 1/1, ГРП/OSCR: 1/1	75%	62.5%	ПЭР/PED – 4	9.9/10.4 (2–15)
25	Gopakumar et al., 2019 [42]	Химический ожог/chemical burn: 2, ССД/SJS: 3	66.7%	50.0%	–	14.08/13.5 (3.3–25.9)
	Итого	293 пациента/316 глаз (patients/eyes)	81.5/81.7% (среднее/ медиана, mean/ median)	78.8/85.7% (среднее/ медиана, mean/ median)	ПЭР/PED – 17.6%; ППНВ/SPNV – 13.7%; глаукома/glaucoma – 7.0%; перфорация роговицы/corneal perforation – 4.3%	23.2/17.3 (среднее/ медиана, mean/median)

Примечание: ГРП – глазной рубцующий пемфигид; ССД – синдром Стивенса-Джонсона; РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»; ЭД – эпителиальный дефект; ПЭР – персистирующая эрозия роговицы, ППНВ – поверхностная периферическая неоваскуляризация; AM – амниотическая мембрана; ТЧП – термочувствительный полимер; «–» – нет данных или их невозможно извлечь.

Note: OSCR – ocular cicatricial pemphigoid; SJS – Stevens-Johnson syndrome; GvHD – Graft-versus-host disease; ED – epithelial defect; PED – persistent epithelial defect; SPNV – superficial peripheral neovascularization; AM – amniotic membrane; TSP – temperature-sensitive polymer; «–» – data not provided.

Таблица 2

**Острота зрения до и после трансплантации аутологичного культивированного эпителия
слизистой полости рта (децимальные величины)**

Table 2

Visual acuity before and after autologous cultured oral mucosal epithelium transplantation (decimal values)

Этиология двустороннего СЛН/ Etiology of bilateral LSCD	Острота зрения/Visual acuity				Срок наблюдения, мес./ Follow-up, m.	
	до пересадки/ Before COMET		последний визит/ Last visit after COMET			
	Медиана/ Median	ДИ/CI. 95%	Медиана/ Median	ДИ/CI. 95%	Медиана/ Median	ДИ/CI. 95%
Синдром Стивенса-Джонсона/ Stevens-Johnson syndrome (n=39)	0,002	0,002-0,022	0,02	0,002-0,22	18,3	7,9-77,3
Глазной рубцующий пемфигоид/ Ocular cicatricial pemphigoid (n=15)	0,002	0,002-0,033	0,02	0,002-0,38	16,5	4,3-45,6
Ожоги (химический/термический)/ Burns (chemical/thermo) (n=28)	0,004	0,001-0,1	0,04	0,002-0,58	15,8	7,3-33,7
Кератопатия при аниридии/Aniridia-associated keratopathy (n=17)	0,004	0,002-0,05	0,05	0,004-0,1	17,0	12,0-18,0

Примечания: СЛН – синдром лимбальной недостаточности. Децимальные эквиваленты для низкого зрения, принятые в таблице: 0,001 – светоощущение; 0,002 – движение руки у лица; 0,004 – счет пальцев у лица. ДИ – доверительный интервал.

Abbreviations: LSCD – limbal stem cell deficiency; COMET – cultivated oral mucosal epithelium transplantation. Decimal equivalents for low visual acuity used in the table: 0,001 – light perception; 0,002 – hand motion; 0,004 – counting fingers. CI – confidence interval.

жение руки у лица (здесь и далее для остроты зрения менее 0,1 приняты следующие децимальные эквиваленты: 0,001 – светоощущение; 0,002 – движение руки у лица; 0,004 – счет пальцев у лица). В свою очередь, после трансплантации эпителия это значение увеличилось на один порядок и только у 2 пациентов значение остроты зрения превысило 0,3. При этом разница в остроте зрения до и после пересадки была статистически значимой ($p < 0,0001$, критерий Уилкоксона) (рис. 2 а).

Медианное значение остроты зрения у пациентов с ГРП (n=15) до трансплантации клеток составило 0,002. После трансплантации оно увеличилось на один порядок. При этом у большинства острота зрения к концу срока наблюдения не превышала 0,1. Только у 2 пациентов было отмечено увеличение зрения выше этих значений: с 0,03 до 0,2 и с 0,01 до 0,8. Была зарегистрирована статистически достоверная раз-

ница для значения остроты зрения до и после трансплантации клеток ($p = 0,0088$, критерий Уилкоксона) (рис. 2 б).

У пациентов с последствиями ожоговой травмы глаз (n=28) медианное значение остроты зрения до трансплантации составило 0,004, или счет пальцев у лица, которое увеличилось на один порядок после пересадки клеток эпителия полости рта. У 8 пациентов острота зрения повысилась до 0,3 и выше. Выявлена статистически достоверная разница в остроте зрения до и после операции ($p = 0,0001$, критерий Уилкоксона) (рис. 2 в).

В группе пациентов с кератопатией при аниридии (n=17) медианное значение остроты зрения перед пересадкой клеток составило 0,002, а после трансплантации оно повысилось до 0,004. В 5 случаях острота зрения достигла значения 0,1, максимального среди всех пациентов в данной группе. Разница в остроте

зрения до и после пересадки клеток также была статистически достоверной ($p < 0,0001$, критерий Уилкоксона) (рис. 2 г).

Осложнения трансплантации аутологичного культивированного эпителия полости рта (табл. 1, рис. 3)

Мониторинг осложнений после трансплантации аутологичного культивированного эпителия полости рта проводился в 19 работах (256 пациентов). Персистирующая эрозия роговицы была отмечена у 45 (17,6%) пациентов, что было самым частым осложнением трансплантации. Вторым по частоте осложнением была поверхностная периферическая неоваскуляризация роговицы: 35 (13,7%) пациентов. Офтальмогипертензия, обозначенная в некоторых работах как глаукома, была отмечена у 18 (7%) пациентов. Наиболее грозным осложнением являлась перфорация роговицы, отмеченная у 11 (4,3%) пациентов. Ин-

фекционные осложнения, такие как кератит или реактивация герпетической инфекции, носили спорадический характер.

*Эффективность
кератопластики
после трансплантации
аутологичного
культивированного эпителия
слизистой полости рта*

В рамках проспективного интервенционного нерандомизированного клинического исследования А. Baradaran-Rafii и соавт. продемонстрировали результаты сквозной кератопластики после трансплантации аутологичного культивированного эпителия слизистой полости рта у пациентов с двусторонним СЛН ожоговой этиологии [40]. Общая выживаемость кератотрансплантатов на среднем сроке наблюдения 28,2±8 мес. составила 92,6%. Острота зрения после пересадки культивированного эпителия вирировала от светоощущения до 0,002. После сквозной пересадки она повысилась в среднем на 2 порядка (до 0,2, конверсия с logMAR). Авторы статьи пришли к выводу, что сквозная кератопластика, выполненная после трансплантации аутологичного культивированного эпителия слизистой полости рта, является эффективной мерой зрительной реабилитации у пациентов с СЛН и помутнением стромы роговицы вследствие химических ожогов глаз.

ОБСУЖДЕНИЕ

*Анатомические
и функциональные результаты*

Результаты анатомического успеха в анализируемых работах имели общую тенденцию к сохранению нового эпителиального покрова роговицы при использовании трансплантатов, созданных на основе клеточных слоев или на фибриновой подложке при сроках наблюдения от года и более.

Увеличение остроты зрения после трансплантации аутологичного культивированного эпителия полости рта наблюдали у многих паци-

ентов. По данным анализа (рис. 2), для каждой из четырех патологий разница пред- и посттрансплантационной остроты зрения была статистически значима. Однако, на наш взгляд, для лучшего понимания функциональных результатов ауто-трансплантации культивированных клеток следует обратиться к критериям слабовидения и слепоты по классификации ВОЗ. Выделяют следующие градации нарушения зрения вдаль (в дробях по Снеллену): легкое – острота зрения менее 0,5 (6/12); умеренное – менее 0,3 (6/18); тяжелое – менее 0,1 (6/60); и слепота – менее 0,05 (3/60) [43].

У многих пациентов увеличение остроты зрения после трансплантации аутологичного культивированного эпителия полости рта составило один порядок, что было статистически значимо (табл. 2, рис. 2). Однако для перемещения из категорий слабовидения и слепоты в более высокий ранг пациентов, обладающих функциональным зрением, таких результатов явно недостаточно. Для этого необходимо увеличение остроты зрения на несколько порядков. По нашему мнению, вследствие особенностей патогенеза заболеваний, вызывающих СЛН, и ввиду того, что СЛН в большинстве случаев сопровождается помутнением стромы роговицы, при сохранении низкого зрения после трансплантации клеток необходимо выполнять этап оптической реабилитации, заключающийся в трансплантации роговицы.

Осложнения

В ходе анализа литературных источников были отмечены одно специфическое и ряд неспецифических осложнений, таких как офтальмогипертензия, персистирующая эрозия роговицы (ПЭР), перфорация роговицы и единичные случаи инфекционных воспалительных процессов (рис. 3).

Специфическим осложнением трансплантации клеток являлась поверхностная периферическая неоваскуляризация роговицы, развивающаяся под сформировавшимся de novo эпителием у порядка 15% па-

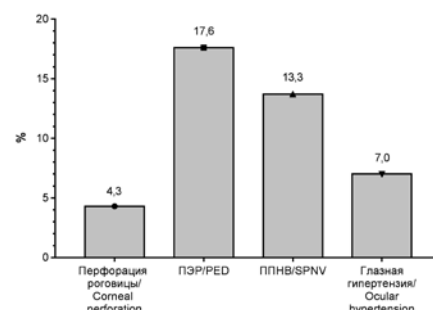


Рис. 3. Частота основных осложнений при трансплантации аутологичного культивированного эпителия полости рта. ПЭР – персистирующая эрозия роговицы; ППНВ – поверхностная периферическая неоваскуляризация

Fig. 3. Frequency of the leading complications in autologous cultured oral mucosal epithelium transplantation. PED – persistent epithelial defect; SPNV – superficial peripheral neovascularization

циентов вследствие снижения экспрессии антиангиогенных факторов [32]. Ее пик приходился на сроки 3–6 мес. после трансплантации. Данная неоваскуляризация регрессировала спонтанно, как правило, к 12 мес.

В анализируемых работах офтальмогипертензия, индуцированная местными глюкокортикостероидами, была успешно купирована у всех пациентов местными гипотензивными препаратами.

ПЭР является крайне нежелательным явлением для пациентов с СЛН, так как значительно повышает риск перфорации роговицы и требует дополнительного лечения [44]. Поэтому его регистрация при проведении клинических исследований особенно важна. ПЭР, с одной стороны, может считаться осложнением, с другой – являться свидетельством анатомического неуспеха проведенной трансплантации. В связи с этим возможны варианты интерпретации результатов клинических исследований. Если ПЭР расценивать как осложнение, то эффективность трансплантации аутологичного культивированного эпителия полости рта (анатомический успех) будет завышена.

Перфорация роговицы после трансплантации аутологичного культивированного эпителия полости рта является грозным осложнением, по-

вышающим риск эндофтальмита, и требует проведения незамедлительного лечения. Причины данного значимого клинического события, развившегося у небольшого числа пациентов, подробно не анализировались. Наиболее вероятными факторами, способствующими ее появлению, могли быть затяжная ПЭР, нарушение режима инстилляций капель, а также рецидив ССД или течение ГРП.

Оптическая реабилитация

У большинства пациентов после трансплантации аутологичного культивированного эпителия полости рта острота зрения не улучшалась настолько, чтобы были преодолены критические уровни нарушения остроты зрения в соответствии с грациями ВОЗ. В связи с этим в ряде работ после установления стойкого эпителиального покрова на роговице пациентам проводили кератопластику (сквозную или переднюю глубокую послойную). В целом среди проанализированных статей этап оптической реабилитации является наименее изученным, так как было опубликовано единственное клиническое исследование, где целенаправленно изучалась эффективность сквозной кератопластики после трансплантации аутологичного культивированного эпителия полости рта при двустороннем СЛН вследствие химических ожогов [40]. Ключевой проблемой этапа оптической реабилитации является развитие поверхностной периферической неоваскуляризации роговицы у порядка 15% пациентов, сохранение которой будет снижать вероятность прозрачного приживления донорского трансплантата [8]. Для ее решения предлагают проводить кератопластику с HLA-типированием [37] или использовать местную терапию глазными каплями токриалимуса в послеоперационном периоде [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трансплантация аутологичного культивированного эпителия полости рта представляет собой но-

вый подход к реконструкции глазной поверхности при двустороннем СЛН, основанный на принципах регенеративной медицины. В течение последних 15 лет проведено множество клинических исследований, подтверждающих состоятельность концепции реэпителизации роговицы с помощью данной технологии. В сравнении с аллогенными пересадками, трансплантация аутологичных клеток не требует подавления системной иммунной реакции, а в отличие от кератопротезирования, рассматриваемая технология сопровождается меньшим числом и тяжестью осложнений.

Основным недостатком технологии трансплантации аутологичного культивированного эпителия полости рта, на наш взгляд, является невозможность радикального улучшения остроты зрения согласно градации ВОЗ. В связи с этим необходимо дальнейшее изучение эффективности кератопластики после установления стабильного эпителиального покрова роговицы.

Таким образом, трансплантация аутологичного культивированного эпителия полости рта для реконструкции глазной поверхности при СЛН роговицы представляется перспективным научно-практическим направлением офтальмотрансплантологии, требующим дальнейшего углубленного изучения и широкого внедрения в клиническую практику.

Источник финансирования
Работа выполнена при поддержке
Министерства здравоохранения
Российской Федерации по программе
НИОКР, №АААА-А18-118082290065-4.

ЛИТЕРАТУРА

1. Deng SX, Borderie V, Chan CC, et al. Global Consensus on definition, classification, diagnosis, and staging of limbal stem cell deficiency. *Cornea*. 2019;38(3): 364–375. doi: 10.1097/ICO.0000000000001820
2. Yin J, Jurkunas U. Limbal stem cell transplantation and complications. *Semin Ophthalmol*. 2018;33(1):134–141. doi: 10.1080/08820538.2017.1353834
3. Tsai RJE, Tseng SCG. Human allograft limbal transplantation for corneal surface reconstruction. *Cornea*. 1994;13: 389–400. doi: 10.1097/00003226-199409000-00003
4. Kwikko S, Marinho D, Barcaro S, et al. Allograft conjunctival transplantation for bilateral ocular surface disorders. *Ophthalmology*. 1995;102(7): 1020–1025. doi: 10.1016/s0161-6420(95)30918-9

5. Basu S, Fernandez MM, Das S, et al. Clinical outcomes of xeno-free allogeneic cultivated limbal epithelial transplantation for bilateral limbal stem cell deficiency. *Br J Ophthalmol*. 2012;96: 1504–1509. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-301869
6. Holland EJ, Mogilishetty G, Skeens HM, et al. Systemic immunosuppression in ocular surface stem cell transplantation: results of a 10-year experience. *Cornea*. 2012;31(6): 655–661. doi: 10.1097/ICO.0b013e31823f8b0c
7. Krakauer M, Welder JD, Pandya HK, Nassiri N, Djalilian AR. Adverse effects of systemic immunosuppression in keratolimbal allograft. *J Ophthalmol*. 2012;2012: 576712. doi: 10.1155/2012/576712
8. Bachmann B, Taylor RS, Cursiefen C. Corneal neovascularization as a risk factor for graft failure and rejection after keratoplasty: an evidence-based meta-analysis. *Ophthalmology*. 2010;117(7): 1300–1305.e7. doi: 10.1016/j.jophtha.2010.01.039
9. Basu S, Sureka SP, Shanbhag SS, et al. Simple limbal epithelial transplantation: long-term clinical outcomes in 125 cases of unilateral chronic ocular surface burns. *Ophthalmology*. 2016;123(5): 1000–1010. doi: 10.1016/j.jophtha.2015.12.042
10. Figueiredo GS, Salvador-Culla B, Baylis OJ, et al. Outcomes of penetrating keratoplasty following autologous cultivated limbal epithelial stem cell transplantation. *Stem Cells*. 2018;36(6): 925–931. doi: 10.1002/stem.2803
11. Мороз З.И., Власова В.А., Ковшун Е.В. История кератопротезирования в МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова. *Офтальмохирургия*. 2013;4: 50–55. [Moroz ZI, Vlasova VA, Kovshun EV. The history of keratoprosthetics in the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2013;4: 50–55. (In Russ.)]
12. Фёдоров С.Н., Мороз З.И., Ковшун Е.В. и др. Новый способ кератопротезирования истонченных сосудистых белым. *Офтальмохирургия*. 1995;2: 50–53. [Fyodorov SN, Moroz ZI, Kovshun EV, et al. Novyi sposob keratoprotezirovaniya istonchennykh sosudistykh bel'm. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 1995;2: 50–53. (In Russ.)]
13. Малиugin Б.Э., Борзенко С.А., Ковшун Е.В., Головин А.В., Шацких А.В., Энкина А.В., Островский Д.С., Белодедова А.В., Джонс М.М. Морфологические изменения роговицы кролика при имплантации новой модели опорной пластинки кератопротеза. *Вестник офтальмологии*. 2020;136: 77–86. doi: 10.17116/oftalma202013605177 [Malyugin BE, Borzenok SA, Kovshun EV, et al. Evaluation of morphological changes in the rabbit cornea during implantation of a new keratoprosthesis. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2020;136: 77–86. (In Russ.)]
14. Aravena CYF, Aldave AJ. Long-term visual outcomes, complications, and retention of the Boston type I keratoprosthesis. *Cornea*. 2018;37(1): 3–10. doi: 10.1097/ICO.0000000000001405
15. Priddy J, Barden AS, Tawfik HS, Liu C. Systematic review and meta-analysis of the medium- and long-term outcomes of the Boston type I keratoprosthesis. *Cornea*. 2019;38(11): 1465–1473. doi: 10.1097/ICO.0000000000002098
16. Nakamura T, Endo K, Cooper LJ, et al. The successful culture and autologous transplantation of rabbit oral mucosal epithelial cells on amniotic membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(1): 106–116. doi: 10.1167/iovs.02-0195
17. Squier C, Brogden KA. Human oral mucosa: Development, structure and function. John Wiley & Sons, Inc.; 2011: 23.
18. Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, et al. Transplantation of cultivated autologous oral mucosal epithelial cells in patients with severe ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol*. 2004;88: 1280–1284. doi: 10.1136/bjo.2003.038497
19. Nishida K, Yamato M, Hayashida Y, et al. Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of autologous oral mucosal epithelium. *New Engl J Med*. 2004;351: 1187–1196. doi: 10.1056/NEJMoa040455
20. Ang LP, Nakamura T, Inatomi T, et al. Autologous serum-derived cultivated oral epithelial transplants for severe ocular surface disease. *Arch Ophthalmol*. 2006;124: 1543–1551. doi: 10.1001/archophth.124.11.1543
21. Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, et al. Midterm results on ocular surface reconstruction using cultivated autologous oral mucosal epithelial transplantation. *Am J Ophthalmol*. 2006;141: 267–275. doi: 10.1016/j.ajao.2005.09.003

22. Inatomi T, Nakamura T, Kojo M, et al. Ocular surface reconstruction with combination of cultivated autologous oral mucosal epithelial transplantation and penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2006;142: 757–764. doi: 10.1016/j.ajo.2006.06.004
23. Nakamura T, Inatomi T, Cooper LJ, et al. Phenotypic investigation of human eyes with transplanted autologous cultivated oral mucosal epithelial sheets for severe ocular surface diseases. *Ophthalmology.* 2007;114: 1080–1088. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.09.034
24. Satake Y, Dogru M, Yamane GY, et al. Barrier function and cytologic features of the ocular surface epithelium after autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation. *Arch Ophthalmol.* 2008;126: 23–28. doi: 10.1001/archophth.126.1.23
25. Chen HC, Chen HL, Lai JY, et al. Persistence of transplanted oral mucosal epithelial cells in human cornea. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50: 4660–4668. doi: 10.1167/iovs.09-3377
26. Ma DH, Kuo MT, Tsai YJ, et al. Transplantation of cultivated oral mucosal epithelial cells for severe corneal burn. *Eye.* 2009;23: 1442–1450. doi: 10.1038/eye.2009.60
27. Nakamura T, Takeda K, Inatomi T, Sotozono C, Kinoshita S. Long-term results of autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation in the scar phase of severe ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol.* 2011;95: 942–946. doi: 10.1136/bjo.2010.188714
28. Satake Y, Higa K, Tsubota K, Shimazaki J. Long-term outcome of cultivated oral mucosal epithelial sheet transplantation in treatment of total limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology.* 2011;118: 1524–1530. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.039
29. Priya CG, Arpitha P, Vaishali S, et al. Adult human buccal epithelial stem cells: Identification, ex vivo expansion, and transplantation for corneal surface reconstruction. *Eye.* 2011;25: 1641–1649. doi: 10.1038/eye.2011.230
30. Takeda K, Nakamura T, Inatomi T, et al. Ocular surface reconstruction using the combination of autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation and eyelid surgery for severe ocular surface disease. *Am J Ophthalmol.* 2011;152: 195–201. doi: 10.1016/j.ajo.2011.01.046
31. Burillon C, Huot L, Justin V, et al. Cultured autologous oral mucosal epithelial cell sheet (CAOMECS) transplantation for the treatment of corneal limbal epithelial stem cell deficiency. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53: 1325–1331. doi: 10.1167/iovs.11-7744
32. Chen HC, Yeh LK, Tsai YJ, et al. Expression of angiogenesis-related factors in human corneas after cultivated oral mucosal epithelial transplantation. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53: 5615–5623. doi: 10.1167/iovs.11-9293
33. Hirayama M, Satake Y, Higa K, Yamaguchi T, Shimazaki J. Transplantation of cultivated oral mucosal epithelium prepared in fibrin-coated culture dishes. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53: 1602–1609. doi: 10.1167/iovs.11-7847
34. Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, et al. Visual improvement after cultivated oral mucosal epithelial transplantation. *Ophthalmology.* 2013;120: 193–200. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.07.053
35. Gaddipati S, Muralidhar R, Sangwan VS, et al. Oral epithelial cells transplanted on to corneal surface tend to adapt to the ocular phenotype. *Indian J Ophthalmol.* 2014;62: 644–648. doi: 10.4103/0301-4738.109517
36. Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, et al. Cultivated oral mucosal epithelial transplantation for persistent epithelial defect in severe ocular surface diseases with acute inflammatory activity. *Acta Ophthalmol.* 2014;92: e447–e453. doi: 10.1111/aos.12397
37. Kolli S, Ahmad S, Mudhar HS, et al. Successful application of ex vivo expanded human autologous oral mucosal epithelium for the treatment of total bilateral limbal stem cell deficiency. *Stem Cells.* 2014;32: 2135–2146. doi: 10.1002/stem.1694
38. Dobrowolski D, Orzechowska-Wylegala B, Wowska B, et al. Cultivated oral mucosa epithelium in ocular surface reconstruction in aniridia patients. *Biomed Res Int.* 2015;2015: 281870. doi: 10.1155/2015/281870
39. Prabhasawat P, Ekpo P, Uiprasertkul M, et al. Long-term result of autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation for severe ocular surface disease. *Cell Tissue Bank.* 2016;17(3): 491–503. doi: 10.1007/s10561-016-9575-4
40. Baradaran-Rafii A, Delfazayebaher S, Aghdami N, et al. Midterm outcomes of penetrating keratoplasty after cultivated oral mucosal epithelial transplantation in chemical burn. *Ocul Surf.* 2017;15(4): 789–794. doi: 10.1016/j.jtos.2017.08.006
41. Kim YJ, Lee HJ, Ryu JS, et al. Prospective clinical trial of corneal reconstruction with biomaterial-free cultured oral mucosal epithelial cell sheets. *Cornea.* 2018;37(1): 76–83. doi: 10.1097/ICO.0000000000001409
42. Gopakumar V, Agarwal S, Srinivasan B, et al. Clinical outcome of autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation in ocular surface reconstruction. *Cornea.* 2019;38(10): 1273–1279. doi: 10.1097/ICO.0000000000002082
43. Всемирная организация здравоохранения. Нарушения зрения и слепота. Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment> [Ссылка активна на 14.06.2020]. [World Health Organization. Blindness and vision impairment. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment> [Accessed 14 June 2020].
44. Liu CY, Kao WW. Corneal epithelial wound healing. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;134: 61–71. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.05.002

Поступила 22.07.2020

КНИГИ



Глаукома: клиника, диагностика, лечение: практическое пособие для врача-терапевта и врача общей практики

Под ред. И.А.В. Куроедова, Ю.И. Рожко, О.Н. Онуфрийчука, Д.А. Барышниковой.

Глаукома: клиника, диагностика, лечение: практическое пособие для врача-терапевта и врача общей практики / под ред. А.В. Куроедова, Ю.И. Рожко, О.Н. Онуфрийчука, Д.А. Барышниковой. – Москва: Издательство «Офтальмология», 2020. – 40 с., 32 ил.

Предназначено для врачей-терапевтов, врачей общей практики, ординаторов и студентов старших курсов медицинских вузов.

Адрес издательства «Офтальмология»: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59а.
Тел.: 8 (499) 488-89-25. Факс: 8 (499) 488-84-09.
E-mail: publish_mntk@mail.ru