

DOI: <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2019-1-77-86>
УДК 617.713

Клеточная хирургия при дисфункции стволовых клеток лимба

Б.Э. Малюгин¹, М.Ю. Герасимов¹, С.А. Борзенко^{1,2}, А.В. Головин¹

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

² ФГБОУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

РЕФЕРАТ

В обзоре представлена новая хирургическая методика реконструкции эпителия роговицы и результаты её применения у пациентов с односторонним синдромом лимбальной недостаточности (СЛН) роговицы ожоговой этиологии, заключающаяся в выкраивании фрагмента верхнего лимба размерами 2×2 мм интактного глаза, подготовке глаза реципиента с СЛН, фрагментирования и размещении полученных фрагментов (в количестве 8-10) на амнионе и фиксацию последнего фибриновым клеем к строме роговицы. Новый тип аутолимбальной трансплантации отличает ткане-сохраняющий подход и высокие результаты, сопоставимые с трансплантацией аутологичных культивированных лимбальных эпителиальных клеток. В ходе ряда исследо-

Офтальмохирургия. 2019;1:77–86.

ваний показано, что операция модифицированной лимбальной ауто-трансплантации является эффективной и воспроизводимой. Она обеспечивает долговременный эффект, заключающийся в эпителизации роговицы у 72-80% и увеличение остроты зрения у 72-75% пациентов с односторонним синдромом лимбальной недостаточности роговицы ожоговой этиологии в зависимости от возраста пациента и сопутствующей патологии.

Ключевые слова: синдромом лимбальной недостаточности, аутолимбальная трансплантация, хирургическая реконструкция глазной поверхности, клеточная хирургия. ■

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

ABSTRACT

Simple limbal epithelial transplantation (a literature review)

B.E. Malyugin¹, M.Y. Gerasimov¹, S.A. Borzenok^{1,2}, A.V. Golovin¹

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

²The A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

The review presents a new surgical approach and its clinical results for corneal epithelial reconstruction in patients with unilateral limbal stem cell deficiency (LSCD) of burn etiology. Simple limbal epithelial transplantation (SLET) is a novel surgical technique of limbal transplantation. SLET uses the healthy eye as a donor source for dissection of a 2×2 mm strip of limbal tissue, gluing an amniotic membrane after preparation the recipient contralateral ocular surface, distributing and gluing eight to ten small pieces of limbal tissue over an amniotic membrane. The new type of grafting utilizes tissue-preserving approach and as effective as transplantation of cultivated autologous limbal epithelial stem cells.

Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2019;1:77–86.

Clinical finding demonstrated its efficiency, safety, and reproducibility.

SLET provides a long-term reconstruction of the corneal epithelium for patients with unilateral LSCD in approximately 72-80% and a visual acuity improvement 72-75% of appropriately selected patients depending on age and eye co-morbidity.

Key word: limbal stem cell deficiency, simple limbal epithelial transplantation, ocular surface reconstruction, cellular surgery. ■

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

АКТУАЛЬНОСТЬ

Несмотря на проводимые в течение последних десятилетий исследования, эффективная реконструкция эпителия роговицы при синдроме лимбальной недостаточности (СЛН) остается актуальной клинико-хирургической зада-

чей в офтальмологии. Современная теория патогенеза СЛН утверждает, что при гибели популяции местных унипотентных прогениторов, называемых «лимбальные эпителиальные стволовые клетки» (ЛЭСК) (limbal epithelial stem cells (LESC) – англ.) [1, 2], нарушается цикл обновления эпителия роговицы, что приводит к исчезновению естественного барьера

между эпителием роговицы и конъюнктивы [3]. Каскад патоморфологических процессов приводит к замещению многослойного эпителия роговицы на фиброваскулярную ткань конъюнктивального происхождения, миграции бокаловидных клеток конъюнктивы на поверхность роговицы, появлению новообразованных сосудов [4, 5]. Изменения поверхно-

сти роговицы сопровождаются снижением остроты зрения, слезотечением, светобоязнью, синдромом красного глаза, хроническим болевым синдромом [6]. При появлении на фоне СЛН рецидивирующей или стойкой эрозии роговицы значительно повышается риск изъязвления и перфорации роговицы [7].

Впервые методики хирургической реконструкции эпителия роговицы при СЛН были описаны Barraquer J. и Thorft R. в 1964 и 1977 гг. соответственно как «роговично-конъюнктивальная лимбальная» трансплантация и «конъюнктивальная пересадка» [8, 9]. Однако их применение не способствовало стабильной регенерации эпителия.

В процессе понимания роли ЛЭСК в патогенезе СЛН был предложен ряд хирургических подходов, направленных на получение трансплантата из зоны лимба в ауто- и алловариантах. Kenyon и Tseng впервые описали операцию «роговично-конъюнктивальной аутоотрансплантации» (conjunctival limbal autograft (CLAU) – англ.) [10], много лет остававшейся методом выбора для реабилитации пациентов с васкуляризованными бельмами роговицы в отдаленные сроки после ожоговой травмы. Позднее был предложен вариант роговично-конъюнктивальной аллотрансплантации на основе донорского материала (conjunctival limbal allograft (CLAL) – англ.) [11] или от живого родственника [12]. Последний вариант вошел в практику офтальмохирургии в модифицированном варианте под названием «роговично-конъюнктивальная аллотрансплантация лимба от живого родственника» (living-related conjunctival limbal allograft (LR-CLAL) – англ.) [13]. Комбинированный вариант роговично-конъюнктивальной аллотрансплантации на основе донорского материала и роговично-конъюнктивальной аллотрансплантации от живого род-

ственника был описан как «операция Цинциннати», так как она была предложена в университетской клинике г. Цинциннати (США) [14]. Основным фактором, сдерживающим широкое внедрение аллолимбальных пересадок, является необходимость применения протоколов продолжительной системной иммуносупрессии [15, 16].

Новый вариант хирургического лечения при одностороннем СЛН был разработан в 2012 г. Сангваном В. под названием «простая трансплантация лимбального эпителия» («simple limbal epithelial transplantation» (SLET) – англ.) [17]. Объединив принципы культивирования ЛЭСК на амниотической мембране и аутолимбальной трансплантации автору удалось добиться стабильной регенерации эпителия роговицы. Настоящий обзор представляет собой анализ литературы, посвященной данной операции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для выполнения обзора был осуществлен поиск источников литературы по реферативной базе данных PUBMED за период до 2017 г. включительно, используя ключевые слова «simple limbal epithelial transplantation» и «SLET». Всего было отобрано 19 статей. 17 из них являлись демонстрацией клинического случая или серии случаев. Анализ результатов на большом количестве пациентов был опубликован в двух наиболее значимых работах, описывающих результаты клинического исследования [18] и данные многоцентрового клинического исследования SLET [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В пилотном клиническом исследовании было прооперировано 6 пациентов с односторонним полным СЛН [17]. В исследуемую группу вошли пациенты трудоспособного возраста (17÷35 лет), перенесшие ожог роговицы в период 4-48 мес. до момента хирургии, с предшествующей пластикой амниотической мембраной, имевших низкую корригированную остроту зре-

ния на пораженном глазу: от $1/\infty$ rc. certa до 0,01 (конверсия измерения по Снеллену). Через 6 мес. послеоперационного наблюдения авторы констатировали аваскулярную, полностью эпителизованную поверхность роговицы у всех прооперированных пациентов. На сроке наблюдения 7,5-12 мес. эпителий был стабилен, а корригированная острота зрения составила от 0,1 до 1,0 (конверсия измерения по Снеллену). Было зарегистрировано отсутствие таких осложнений, как конъюнктивализация донорского участка роговицы и кератит. Для пересадки по новой методике было использовано 2 мм ткани верхнего лимба, что ориентировочно составляет 1 час условного циферблата. Такой размер диссекции лимба значительно меньше, чем при классической методике роговично-конъюнктивальной аутоотрансплантации [10], когда выкраивают два трансплантата каждый размером в 3 часа по условному циферблату (или 90 градусов по дуге окружности лимба).

Впечатляющие результаты нового типа аутолимбальной трансплантации и его ткане-сохраняющая тактика привели к серии публикаций, описывающих клинические случаи и серии случаев применения новой операции (табл. 1). Развернутые результаты, полученные в крупных группах пациентов, были представлены в 2016 г. в двух ключевых обобщающих публикациях (табл. 2):

- моноцентровое проспективное интервенционное исследование серии случаев: 65 глаз взрослых и 60 глаз детей [18];

- ретроспективный анализ многоцентрового интервенционного исследования серии случаев (68 глаз) пациентов в возрасте от 3 до 75 лет [19].

Оригинальная хирургическая техника [17, 18]

Для получения аутоотрансплантата исследователи использовали верхний лимб роговицы контрлатерального глаза. Под местной анестезией выкраивали участок шириной около 2 мм. Выкраивание начинали с конъюнктивы за лимбом в пределах 1 мм, продолжая поперечную диссекцию до лимба. Иссекали толь-

Для корреспонденции:

Герасимов Максим Юрьевич,
врач-офтальмолог, мл. научн. сотрудник
лаборатории трансплантологии и клеточной
биологии.
ORCID ID: 0000-0003-3433-8352
E-mail: gerasimovmy@mntk.ru

Таблица 1

Результаты модифицированной аутолимбальной трансплантации: клинические случаи

Table 1

Results of simple limbal epithelial transplantation: clinical cases and small case series

#	Количество пациентов возраст в годах, лет (мин-макс) [Ссылка №] Number of patients in years (min-max) [Ref. №]	Срок до операции, мес. (мин-макс) Time from injury to intervention, months (min-max)	Срок наблюдения, мес. (мин-макс) Follow-up period, months (min-max)	Успешность приживления Anatomical success	Увеличение остроты зрения Visual acuity improvement	Тип СЛН Type of LSCD	Тип повреждения Type of injury	Дополнения/комментарии Additions/Commentaries
1	6 взрослых/ adults (17-35) [17]	13,7 (4-48)	9,2 (7,5-12)	6 из/ out of 6 (100%)	до/up to 0,5 и более/and higher 4 из/up to 6 (66%)	полный/total	ожог кислотой/ acid burn - 1 ожог щелочью/ alkali burn - 4 термохимический ожог/thermo-chemical burn - 1	Первое сообщение/ First report
2	1 ребенок/ child (9) [42]	6	6	+	до/up to 0,5	полный/total	химический ожог chemical burn	Первое сообщение в педиатрической практике/ First report in pediatric patient
3	1 взрослый/ adult (20) [43]	6	24	+	до/up to 1,0	полный/total	ожог щелочью alkali burn	Первый длительный срок наблюдения/ First report with long-term follow-up
4	1 ребенок/ child (3) [44]	24	12	+	0,25	полный/total	ожог щелочью alkali burn	Успешное приживление после неудачной трансплантации культивированных ЛЭСК/ Successful grafting after failed autologous LESC transplantation.
5	4 взрослых/ adults (18-39) 5 детей/ children (4,5-12) [45]	12,8 (0,06-39)	6,2 (2-12)	5 из/ out of 9 (66,6%)	до/up to 0,5 и более/ and higher: 3 из/out of 9 (33,3%)	6 - полный/total 3 - частичный/ partial	ожоги щелочью alkali burns	Описаны первые осложнения, сообщение в педиатрической практике/ First description of the complications, pediatric patient
6	4 взрослых/ adults (48-74) [20]	186 (36-540)	7,5 (6-9)	4 из/ out of 4 (100%)	до/up to 0,4 и более/and higher	2 - полный/total	химический ожог/chemical burn - 1 травма/trauma - 1 удаление меланомы и аппликация митомицина/ melanoma excision and mitomycin application - 1	Модификации: криоконсервированный амнион, второй слой амниона поверх кусочков с шовной фиксацией/ SLET modifications: cryopreserved amniotic membrane, second layer of amniotic membrane sutured in a purse string fashion

#	Количество пациентов возраст в годах, лет (мин-макс) [Ссылка №] Number of patients in years (min-max) [Ref. №]	Срок до операции, мес. (мин-макс) Time from injury to intervention, months (min-max)	Срок наблюдения, мес (мин-макс) Follow-up period, months (min-max)	Успешность приживления Anatomical success	Увеличение остроты зрения Visual acuity improvement	Тип СЛН Type of LSCD	Тип повреждения Type of injury	Дополнения/комментарии Additions/Commentaries
7	3 взрослых/ adults (38-74) 1 ребенок/ child (14) [21]	12,8 (5-30)	6	2 из/ out of 4 (50%)	до/up to 0,25 у одного/in one patient	полный/total	нет данных no data	Модификация: фибриновый клей без апротинина, сообщение в педиатрической практике/ SLET modification: fibrin glue without aprotinin, pediatric patients
8	1 ребенок/ child (4) [46]	4	5	+	0,5	полный/total	ожог кислотой acid burn	Операция в повторе с индивидуальным вариантом размещения кусочков лимба при втором вмешательстве/ Repeated SLET with customized distribution of limbal samples
9	1 взрослый/ adult (32) [47]	10	27	+	0,4	частичный/ partial	термический ожог thermal burn	Длительный срок наблюдения/ The report with long-term follow-up
10	взрослый/ adult (19) [48]	143	5	+	0,3	полный total	химический ожог chemical burn	Успешное приживление после неудачной трансплантации культивированных ЛЭСК, хирургия катаракты после реконструкции эпителия/ Successful grafting after failed autologous LESC transplantation, cataract surgery after corneal epithelium reconstruction
11	4 детей/ children (2-12) [49]	6,1 (4,5-8)	35,8 (12-60) 25,7 (13-36) для повторной SLET/for repeated SLET	1 из/out 4 (25%) 3 из/out 4 (75%) – частично.	0,16	полный/total	ожог щелочью/ alkali burn – 2 термохимический ожог/thermo- chemical burn – 2	100% приживление при повторной операции, сообщение в педиатрической практике/ Successful grafting after repeated SLET, pediatric patients
12	3 взрослых/ adults (18-39) 2 детей/ children (4,5-12) [50]	нет данных/no data	10,8 (2-28)	5 из/ out 5 (100%)	улучшение на 2 строчки/2- line improvement 4 из/out of 5 (80%)	нет данных/ no data	нет данных/no data	Изучение процесса эпителизации роговицы после операции в ближайший послеоперационный период/ Evaluation of ocular surface epithelialization pattern after SLET

Таблица 2

Результаты модифицированной аутолимбальной трансплантации: клинические исследования

Table 2

Results of simple limbal epithelial transplantation: clinical trials

#	Количество пациентов Number of patients	Срок до операции, мес. (мин-макс) Time from injury to SLET, months (min-max)	Срок наблюдения, мес. (мин-макс) Follow-up period, months (min-max)	Успешность приживления Anatomical success	Анализ выживаемости трансплантата (Каплан-Майер) в % (мес.) Survival probability (Kaplan-Meier) in % (months)	Увеличение остроты зрения Visual acuity improvement	Факторы риска неприживления (регрессия Кокса) Risk factors for failure (Cox regression)	Краткая характеристика пациентов Brief description of the patients
1 [17]	68 взрослые/ adults	16 (3-540)	12 (6-59)	57 из/out of 68 (83,8%)	80% (12)	на две строчки/2-line improvement: 44 из/out of 68 (65,7%) до/up to 0.1 и более/and higher: 44 из/out of 68 (65,7%)	- сочетание СКП и модифицированной аутолимбальной трансплантации/ SLET combined with ПКР: HR 10,8; - симблефарон/ symblepharon: HR 5,8	возраст/age: 3-75 лет years симблефарон/ symblepharon – 50% предшествующая амниопластика/previous amnioplasty – 59,9% аномалии век/eyelid abnormalities – 22,1% полный СЛН/total LCSD – 67,6% ожог глазной поверхности/ ocular surface burn 91,2%
2 [18]	125 (65 взрослых/ adults и 60 детей/ children)	3 – 12	18 (12-48)	В общем/In total: 95 из/out of 125 (76%) Для взрослых/ For adults: Полный СЛН/ Total LCSD: 44 из/out of 55 (80%) Частичный СЛН/Partial LCSD: 8 из/out of 10 (80%) Для детей/ For children: Полный СЛН/ Total LCSD: 37 из/out of 52 (71,2%) Частичный СЛН/Partial LCSD: 6 из/out of 8 (75%)	80% (12) 72% (12)	на две строчки/2-line improvement: 94 из/out of 125 (75,2%) до 0,3 и более: 64 из 95 успешных (67%) up to 0,3 and higher: in 64 out of 95 successful (65,7%)	- потеря кусочков лимба в после- операционном периоде/loss of limbal transplants: HR 22,8; - сочетание СКП и модифицированной аутолимбальной трансплантации/SLET combined with ПКР: HR 11,6; - симблефарон, затрагивающий роговицу/ symblepharon attached to the cornea: HR 7,8; - ожог кислотой /acid burns: HR 3,6	симблефарон/ symblepharon – 100% предшествующая амниопластика/ previous amnioplasty – 63,3% дети/ children; 50,8% – взрослые/ adults полный СЛН/total LCSD – 86,7% – дети/ children; 84,6% – взрослые/ adults ожог кислотой/acid burn – 83,3% – дети/ children; 56,9% – взрослые/adults

Сокращения: СКП – сквозная кератопластика; СЛН – синдром лимбальной недостаточности. Острота зрения представлена в десятичных величинах (конверсия измерения по Снеллену или logMAR).

Abbreviations: SLET – simple limbal epithelial transplantation; ПКР – penetrating keratoplasty; LCSD – limbal stem cell deficiency; HR – Hazard ratio. Visual acuity are presented in decimal values (converted from Snellen or logMAR).

ко поверхностные слои. Полученную ткань сохраняли в растворе BSS до момента пересадки. На глаз с измененной структурой эпителиальной поверхности роговицы производили поверхностную кератэктомиию. В случае полного СЛН выполняли перитомию на 360° и удаляли фиброваскулярный панныс. Затем на поверхность роговицы выкладывали свежую амниотическую мембрану. Проверяли её целостность и соответствие размеру подлежащей области. Далее под мембрану наносили фибриновый клей, а амнион разглаживали. Затем выделенный участок ткани лимба фрагментировали на 8-10 мелких частей и выкладывали на поверхность приклеенного амниона. Кусочки располагали ближе к лимбу симметрично, насколько это возможно. Оптическую зону оставляли свободной. Сверху на кусочки дополнительно наносили капли фибринового клея с целью их фиксации. После схватывания клея на глаз накладывали бандажную контактную линзу. В ближайшем послеоперационном периоде использовали инстилляции офлоксацина в течение 1 недели и преднизолон по 6 недель по убывающей схеме. Бандажную линзу снимали на 7 день.

Модификация оригинальной хирургической техники

В оригинальных работах использовали свежую амниотическую мембрану только как подлежащий субстрат для кусочков лимба [17, 18]. Как альтернатива на малой выборке ($n=4$) был клинически апробирован криоконсервированный амнион [20]. В отличие от оригинальной техники модификация заключалась также и в том, что авторы предложили вариант наложения второго слоя амниона, который пришивали поверх кусочков аутоклетки по краю лимба круговым швом [20]. Queiroz A.G. и др. в целом следовали оригинальной технике, однако для фиксации использовали фибриновый клей без аprotинина – Evisc (Johnson & Johnson, США) [21].

Расширение показаний к операции

Несколько работ по тематике модифицированной аутолимбальной

трансплантации были посвящены её применению при других нозологиях. В частности, было предложено использовать эту операцию при птеригиуме (mini-SLET – англ.) [22]. Mittal V. и др. [23], а также Kaliki S. и др. [24] применили данную операцию у пациентов с новообразованиями, затрагивающими зону лимба (primary SLET – англ.). Трансплантация проводилась после основной операции как профилактика ятрогенного СЛН после широкого иссечения тканей конъюнктивы и лимба.

Результаты операции

Клинические результаты новой методики хирургической реконструкции эпителия роговицы при одностороннем СЛН приведены в табл. 1 и 2. Первые сообщения и избранные статьи применения модифицированной аутолимбальной трансплантации объединены в табл. 1. В таблице 2 суммированы результаты двух крупных клинических исследований [17, 18], включая анатомический результат приживления, изменение остроты зрения, подсчёт факторов рисков неприживления (отношение рисков (Hazard ratio, HR – англ.)).

По данным исследований [17, 18] модифицированная аутолимбальная трансплантация у взрослых пациентов характеризуется приживлением эпителия в 80% случаев на сроке наблюдения 12 мес. с увеличением остроты зрения на 2 строчки в 65,7% случаев. Среди детей новый тип пересадки показал в целом сравнимые результаты. Приживление эпителия наблюдалось в 72% случаев при сроке наблюдения 12 мес. с увеличением остроты зрения на 2 строчки в 75,2% случаев.

В ходе исследований были выявлены клинические ситуации, значительно повышающие риск неприживления аутолимба. Среди них наиболее существенными отрицательными факторами являлись потеря кусочков лимба в послеоперационном периоде: HR=22,8 [18], совместное проведение кератопластики и модифицированной лимбальной аутоимплантации: HR=11,6 и 10,8 [17, 18], наличие симблефарона, затрагивающего роговицу: HR=7,8 [18].

В ближайшем послеоперационном периоде в группе из 68 пациентов были зарегистрированы следующие осложнения на глазу-реципиенте: локальный панныс, не затрагивающий центр роговицы – 21 глаз, микробный кератит – 5 случаев, офтальмогипертензия вследствие применения стероидов – 1 случай, пиогенная гранулема – 1 случай [17]. На глазу-доноре у одного пациента был зарегистрирован ятрогенный СЛН протяженностью до 2 мм. На глазу-реципиенте в группе из 125 пациентов [18] были отмечены такие осложнения, как конъюнктивализация периферии роговицы у 14-ти детей и 9 взрослых, образование симблефарона различной степени выраженности (12 – среди детей, 9 – среди взрослых), отделение амниона (3 случая среди детей, 1 случай среди взрослых), кровоизлияние под амнион в 4-х (среди детей) и 6-ти (среди взрослых) случаях, потеря кусочков аутолимба у 4-х детей и 3-х взрослых, кератит в 5-ти (дети) и 3-х (взрослые) случаях, перфорация роговицы (2 инцидента – дети). На донорском глазу были зарегистрированы такие осложнения, как субконъюнктивальное кровоизлияние: 17 детей и 18 взрослых, пиогенная гранулема (2 случая – дети). Указанное низкое число осложнений на донорском глазу при выкраивании аутоимплантата лимба совпадает с результатами оценки безопасности, полученными в группе пациентов, у которых изучалась биопсия лимба роговицы для культивирования ЛЭСК [25].

Agora R. и др. [26] опубликовали предварительные результаты сравнительного исследования безопасности, эффективности и клинического исхода роговично-конъюнктивальной аутоимплантации (CLAU) и модифицированной аутолимбальной трансплантации (SLET) в двух группах по 10 пациентов. По истечении 6 мес. наблюдения исследователи отметили достоверную редукцию поверхностной неоваскуляризации в обеих группах, увеличение прозрачности роговицы, повышение остроты зрения, а также уменьшение выраженности симблефарона, рассчитанное по авторскому индексу. В то же время достоверная межгрупповая разница (CLAU-

адекватна целям операции, а верхнее веко скрывает место выделения. В анализируемых работах низкое число осложнений на парном глазу при модифицированной аутолимбальной трансплантации совпадает с результатами, полученными в группе пациентов (n=6), у которых изучалась безопасность биопсии лимба роговицы для последующего культивирования ЛЭСК [25].

Появления в арсенале офтальмохирургов операции модифицированной аутолимбальной трансплантации, вероятно, приведет к изменению тактики ведения пациентов с односторонним СЛН. Так, исходя из отрицательных результатов исследований, одновременное проведение сквозной кератопластики и модифицированной лимбальной ауто-трансплантации нежелательно [17, 18], так как это повышает риск неприживания эпителия, а помутнение роговицы повторяется. Vasu S. и др. [18] предлагают идентифицировать пациентов с тонкими роговицами и проводить модифицированную аутолимбальную трансплантацию после передней послойной кератопластики. Однако вполне вероятно, что наилучшим вариантом будет поэтапная хирургическая реконструкция сначала эпителия роговицы, а затем – кератопластика с оптической целью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Операция модифицированной аутолимбальной трансплантации перспективна для применения как реальная эффективная альтернатива пересадкам культивированных аутологичных лимбальных эпителиальных стволовых клеток роговицы при одностороннем СЛН.

Оперативная техника, представленная в обзоре, имеет ряд ограничений. В частности, она неприменима в случаях двустороннего СЛН, а также при частичном СЛН на парном глазу.

Предотвращение выпадения кушочков аутолимба и замена сквозной кератопластики на переднюю послойную в случаях тонкой роговицы представляются обоснованными для повышения вероятности приживания эпителия.

Необходимо определение оптимального времени между модифицированной аутолимбальной трансплантацией и этапом оптической реконструкции донорским роговичным трансплантатом для его прозрачного приживания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Davanger M., Evensen A. Role of the pericorneal psapillary Structure in renewal of corneal epithelium. *Nature*. 1971;229(5286): 560-561. Available from: doi.org/10.1038/229560a0.
2. Schermer A. Differentiation-related expression of a major 64K corneal keratin in vivo and in culture suggests limbal location of corneal epithelial stem cells. *J. Cell Biol.* 1986;103(1): 49-62. Available from: https://doi.org/10.1083/jcb.103.1.49.
3. Dua H.S., Saini J.S., Azuara-Blanco A., Gupta P. Limbal stem cell deficiency: concept, aetiology, clinical presentation, diagnosis and management. *Indian J. Ophthalmol.* 2000;48(2): 83-92.
4. Puangsrichareon V., Tseng S.C. Cytological evidence of corneal diseases with limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology*. 1995;102(10): 1476-1485. Available from: https://doi.org/10.1016/S0161-6420(95)30842-1.
5. Sacchetti M., Lambiase A., Cortes M. et al. Clinical and cytological findings in limbal stem cell deficiency. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2005;243(9): 870-876. Available from: https://doi.org/10.1007/s00417-005-1159-0.
6. Deng S., Sejjal K., Bakhtiar P. Presentation, diagnosis and management of limbal stem cell deficiency. *Middle East Afr. J. Ophthalmol.* 2013;20(1): 5-10. Available from: https://doi.org/10.4103/0974-9233.106381.
7. Lim P., Fuchsluga, T.A., Jurkunas U.V. Limbal stem cell deficiency and corneal neovascularization. *Semin. Ophthalmol.* 2009;24(3): 139-148. Available from: https://doi.org/10.1080/08820530902801478.
8. Holland E.J. Management of limbal stem cell deficiency: a historical perspective, past, present, and future. *Cornea*. 2015;34 Suppl. 10:S9-15. Available from: https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000534.
9. Thoft R.A. Conjunctival transplantation. *Arch. Ophthalmol.* 1977;95(8): 1425-1427. Available from: https://doi.org/10.1001/archophth.1977.04450080135017.
10. Kenyon K.R., Tseng S.C. Limbal autograft transplantation for ocular surface disorders. *Ophthalmology*. 1989;96(5): 709-723. Available from: https://doi.org/10.1016/S0161-6420(89)32833-8.
11. Tsai R.J., Tseng S.C. Human allograft limbal transplantation for corneal surface reconstruction. *Cornea*. 1994;13(5): 389-400. Available from: https://doi.org/10.1097/00003226-199409000-00003.
12. Kwitko S., Marinho D., Barcaro S. et al. Allograft conjunctival transplantation for bilateral ocular surface disorders. *Ophthalmology*. 1995;102(7): 1020-1025. Available from: https://doi.org/10.1016/S0161-6420(95)30918-9.
13. Tsubota K., Toda I., Saito H. et al. Reconstruction of the corneal epithelium by limbal allograft transplantation for severe ocular surface disorders. *Ophthalmology*. 1995;102(10): 1486-1496. Available from: https://doi.org/10.1016/S0161-6420(95)30841-X.
14. Biber J.M., Skeens H.M., Neff K.D., Holland E.J. The Cincinnati procedure: technique and outcomes of combined living-related conjunctival limbal allografts and keratolimbal allografts in severe ocular surface failure. *Cornea*. 2011;30(7): 765-771. Available from: https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318201467c.
15. Movahedan A., Cheung A.Y., Eslami M. et al. Long-term outcomes of ocular surface stem cell allograft transplantation. *Am. J. Ophthalmol.* 2017;184: 97-107. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.10.002.
16. Holland E.J., Mogilshetty G., Skeens H.K. et al. Systemic immunosuppression in ocular surface stem cell transplantation: results of a 10-year experience. *Cornea*. 2012;31(6): 655-661. Available from: https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31823f8b0c.
17. Sangwan V.S., Basu S., MacNeil S., Balasubramanian D. Simple limbal epithelial

transplantation (SLET): a novel surgical technique for the treatment of unilateral limbal stem cell deficiency. *Br. J. Ophthalmol.* 2012;96(7): 931-934. Available from: https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-301164.

18. Basu S., Sureka S.P., Shanbhag S.S. 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. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.12.042.

19. Vazirani J., Ali M.H., Sharma N. et al. Autologous simple limbal epithelial transplantation for unilateral limbal stem cell deficiency: multicentre results. *Br. J. Ophthalmol.* 2016;100(10): 1416-1420. Available from: https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307348.

20. Amescua G., Atallah M., Nikpoor N. et al. Modified simple limbal epithelial transplantation using cryopreserved amniotic membrane for unilateral limbal stem cell deficiency. *Am. J. Ophthalmol.* 2014;158(3): 469-475.e2. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.06.002.

21. Queiroz A.G., Barbosa M.M., Santos M.S. et al. Assessment of surgical outcomes of limbal transplantation using simple limbal epithelial transplantation technique in patients with total unilateral limbal deficiency. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2016;79(2): 116-118. Available from: https://doi.org/10.5935/0004-2749.20160034.

22. Hernández-Bogantes E., Amescua G., Navas A. et al. Minor ipsilateral simple limbal epithelial transplantation (mini-SLET) for pterygium treatment. *Br. J. Ophthalmol.* 2015;99(12): 1598-1600. Available from: https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306857.

23. Mittal V., Narang P., Menon V. et al. Primary simple limbal epithelial transplantation along with excisional biopsy in the management of extensive ocular surface squamous neoplasia. *Cornea*. 2016;35(12): 1650-1652. Available from: https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000953.

24. Kaliki S., Mohammad F.A., Tahiliani P., Sangwan V.S. Concomitant simple limbal epithelial transplantation after surgical excision of ocular surface squamous neoplasia. *Am. J. Ophthalmol.* 2017;174: 68-75. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.10.021.

25. Busin M., Breda C., Bertolin M. et al. Corneal epithelial stem cells repopulate the donor area within 1 year from limbus removal for limbal autograft. *Ophthalmology*. 2016;123(12): 2481-2488. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.08.018.

26. Arora R., Dokaia P., Manudhane A., Goyal J.L. Preliminary results from the comparison of simple limbal epithelial transplantation with conjunctival limbal autologous transplantation in severe unilateral chronic ocular burns. *Indian J. Ophthalmol.* 2017;65(1): 35-40. Available from: https://doi.org/10.4103/0301-4738.202312.

27. Singh D., Vanathi M., Gupta C. et al. Outcomes of deep anterior lamellar keratoplasty following autologous simple limbal epithelial transplant in pediatric unilateral severe chemical injury. *Indian J. Ophthalmol.* 2017;65(3): 217-222. Available from: https://doi.org/10.4103/ijo. IJO_880_16.

28. Baradaran-Rafii A., Eslami M., Haq Z. et al. Current and upcoming therapies for ocular surface chemical injuries. *Ocul. Surf.* 2017;15(1): 48-64. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jtos.2016.09.002.

29. Yeung A.M., Faraj L.A., McIntosh O.D. et al. Fibrin glue inhibits migration of ocular surface epithelial cells. *Eye (Lond.)*. 2016;30(10): 1389-1394. Available from: https://doi.org/10.1038/eye.2016.127.

30. Fomichev D., Kalinin P., Gavruslin A. Endoscopic transnasal transclival resection of endodermal cyst on ventral surface of brainstem. *World Neurosurg.* 2017;97: 756e7-756e11. Available from: https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.10.024.10.2017.

31. Beierlein W., Scheule A. M., Antoniadis G. et al. An immediate, allergic skin reaction to aprotinin after reexposure to fibrin sealant. *Transfusion*. 2000;40(3): 302-305. Available from: https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.2000.40030302.x.

32. Geerling G., MacLennan S., Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br. J. Ophthalmol.* 2004;88(11): 1467-1474. Available from: https://doi.org/10.1136/bjo.2004.044347.

33. Kjaergard H.K., Weis-Fogh U.S., Sørensen H. et al. Autologous fibrin glue – preparation and clinical use in thoracic surgery. *Eur. J. Cardio-Thoracic Surg.* 1992;6(1): 52-54. Available from: https://doi.org/10.1016/1010-7940(92)90100-C.

34. Rauz S., Saw V.P. Serum eye drops, amniotic membrane and limbal epithelial stem cells – tools in the treatment of ocular surface disease. *Cell Tissue Bank*. 2010;11(1): 13-27. Available from: https://doi.org/10.1007/s10561-009-9128-1.

35. Grueterich M., Espana E.M., Tseng S.C. Ex vivo expansion of limbal epithelial stem cells: amniotic membrane serving as a stem cell niche. *Surv. Ophthalmol.* 2003;48(6): 631-646. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2003.08.003>.

36. Deshpande P., Ramachandran C., Sangwan V.S., MacNeil S. Cultivation of limbal epithelial cells on electrospun poly (lactide-co-glycolide) scaffolds for delivery to the cornea. *Methods Mol. Biol.* 2013;1014: 179-185. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-62703-432-6_12.

37. Kheirkhah A., Raju V.K., Tseng S.C. Minimal conjunctival limbal autograft for total limbal stem cell deficiency. *Cornea.* 2008;27(6): 730-733. Available from: <https://doi.org/10.1097/QAL.0b013e31815cea8b>.

38. Tsai R.J., Li L.M., Chen J.K. Reconstruction of damaged corneas by transplantation of autologous limbal epithelial cells. *N. Engl. J. Med.* 2000;343(2): 86-93. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM200007133430202>.

39. Nakamura T., Inatomi T., Sotozono C. et al. Successful primary culture and autologous transplantation of corneal limbal epithelial cells from minimal biopsy for unilateral severe ocular surface disease. *Acta Ophthalmol.* 2004;82(4): 468-471. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1395-3907.2004.00285.x>.

40. Nakamura T., Inatomi T., Sotozono C. et al. Transplantation of autologous serum-derived cultivated corneal epithelial equivalents for the treatment of severe ocular surface disease. *Ophthalmology.* 2006;113(10): 1765-1772. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.optha.2006.04.030>.

41. Shortt A.J., Secker G.A., Munro P.M. et al. Characterization of the limbal epithelial stem cell niche: novel imaging techniques permit in vivo observation and targeted biopsy of limbal epithelial stem cells. *Stem Cells.* 2007;25(6): 1402-1409. Available from: <https://doi.org/10.1634/stemcells.2006-0580>.

42. Bhalekar S., Sangwan V.S., Basu S. Growth of corneal epithelial cells over in situ therapeutic contact lens after simple limbal epithelial transplantation (SLET). *BMJ Case Rep.* 2013; May 27; 2013. Available from: <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-009113>. 10.10.2017.

43. Lal I., Panchal B.U., Basu S., Sangwan V.S. In-vivo expansion of autologous limbal stem cell using simple limbal epithelial transplantation for treatment of limbal stem cell deficiency. *BMJ Case Rep.* 2013; May 22; 2013. Available from: <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-009247>. 10.10.2017.

44. Bhalekar S., Basu S., Lal I., Sangwan V.S. Successful autologous simple limbal epithelial transplantation (SLET) in previously failed paediatric limbal transplantation for ocular surface burns. *BMJ Case Rep.* 2013; May 10; 2013. Available from: <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-009888>. 10.10.2017.

45. Jain R., Kanaujia V., Sahu S., Das S. Management of Unilateral Limbal Stem Cell Deficiency by Simple Limbal Epithelial Transplantation – Our Experience. *MOJ Surg.* 2014;1(1): 4-7. Available from: <https://doi.org/10.15406/mojs.2014.01.00002>. 10.10.2017.

46. Vazirani J., Lal I., Sangwan V. Customised simple limbal epithelial transplantation for recurrent limbal stem cell deficiency. *BMJ Case Rep.* 2015; Jun 16; 2015.

Available from: <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-209429>. 10.10.2017.

47. Das S., Basu S., Sangwan V. Molten metal ocular burn: long-term outcome using simple limbal epithelial transplantation. *BMJ Case Rep.* 2015; Jul 6; 2015. Available from: <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-209272>. 10.10.2017.

48. Nair D., Mohamed A., Sangwan V.S. Outcome of cataract surgery following simple limbal epithelial transplantation for lime injury-induced limbal stem cell deficiency. *BMJ Case Rep.* 2015; Dec 23; 2015. Available from: <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-212613>. 10.10.2017.

49. Mittal V., Jain R., Mittal R. et al. Successful management of severe unilateral chemical burns in children using simple limbal epithelial transplantation (SLET). *Br. J. Ophthalmol.* 2016;100(8): 1102-1108. Available from: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307179>.

50. Mittal V., Jain R., Mittal R. Ocular surface epithelialization pattern after simple limbal epithelial transplantation. *Cornea.* 2015;34(10): 1227-1232. Available from: <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000573>.

51. Arya S.K., Bhatti A., Raj A., Bamotra R.K. Simple limbal epithelial transplantation in acid injury and severe dry eye. *J. Clin. Diagnostic Res.* 2016;10(6): ND06-07. Available from: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/19306.7997>.

Поступила 11.12.2018

КНИГИ



Н.П. Паштаев, А.Н. Андреев

«Клиническая анатомия и физиология органа зрения»

Паштаев Н.П., Андреев А.Н. Клиническая анатомия и физиология органа зрения. – М.: Издательство «Офтальмология», 2018. – 296 с., ил.

В монографии представлены разделы, объединяющие анатомию глаза с другими фундаментальными дисциплинами, такими как гистология, физиология, биохимия. Приводится микроскопическое строение структур глазного яблока и объясняются их функциональные особенности. В монографии использовано большое количество цветного иллюстрированного материала и данные исследования живого глаза с помощью современных методов визуализации, таких как конфокальная прижизненная микроскопия роговицы, ультразвуковая биометрия, флюоресцентная ангиография, оптическая когерентная томография глаза и др.

Монография может служить и учебным пособием, поскольку оригинальное написание разделов заканчивается вопросами для самопроверки для лучшего усвоения материала. Поэтому она будет востребована не только врачами-офтальмологами, врачами общей практики, но и студентами старших курсов, ординаторами, аспирантами в качестве дополнительного учебного материала.

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