

Оценка эффективности плазмафереза как способа профилактики болезни трансплантата у пациентов с кератопластикой

С.Н. Сахнов^{1,2}В.В. Мясникова^{1,2}К.И. Мелконян²С.В. Кравченко¹

¹ Краснодарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Красных Партизан, 6, Краснодар, 350012, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, 4, Краснодар, 350063, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(4):946–954

Цель исследования: оценка эффективности применения плазмафереза для предотвращения и терапии реакции отторжения трансплантата при пересадке роговицы. **Пациенты и методы.** В исследовании принимали участие пациенты с хирургической патологией роговицы, которым был проведен профилактический курс процедур плазмафереза и выполнена сквозная кератопластика (основная группа); а также пациенты с хирургической патологией роговицы, которым была выполнена только сквозная кератопластика (группа сравнения), данные которой были проанализированы ретроспективно. Контрольная группа состояла из условно здоровых лиц обоего пола. В составе основной группы и группы сравнения были выделены подгруппы пациентов с кератопластикой высокого и низкого риска. **Результаты.** Пациенты с кератопластикой, получавшие курс терапевтического плазмафереза в периоперационном периоде, демонстрировали статистически значимое увеличение количества случаев снижения уровня С-реактивного белка и статистически значимое снижение медианных значений среднего стимулированного цитохимического индекса и коэффициента мобилизации. В зависимости от группы риска кератопластики пациенты демонстрировали различную динамику уровней изучаемых интерлейкинов после курса плазмафереза и кератопластики. У пациентов группы сравнения, не получавших курс плазмафереза в предоперационном периоде, за период 1,3 года в 22 случаях (24 %) развивалась болезнь трансплантата, в то время как пациенты обеих подгрупп основной группы, получавшие курс терапевтического плазмафереза в предоперационном периоде, не демонстрировали случаев болезни трансплантата. У пациентов группы сравнения (суммарно по двум подгруппам) максимальное количество случаев болезни трансплантата ($n = 24$) наблюдалось в первые 500 дней после операции. В то же время у пациентов основной группы, которым выполняли плазмаферез, были лучшие показатели выживаемости трансплантата: за период наблюдения не отмечалось случаев болезни трансплантата (в обеих подгруппах). **Заключение:** полученные данные свидетельствуют о способности плазмафереза, проводимого в периоперационном периоде, предотвращать развитие болезни трансплантата у пациентов с кератопластикой.

Ключевые слова: плазмаферез, иммунологический статус, сквозная кератопластика, отторжение трансплантата, трансплантация роговицы

Для цитирования: Сахнов С.Н., Мясникова В.В., Мелконян К.И., Кравченко С.В. Оценка эффективности плазмафереза, как способа профилактики болезни трансплантата, у пациентов с кератопластикой. *Офтальмология*. 2021;18(4):946–954. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-946-954>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



To Evaluate the Effectiveness of Plasmapheresis as a Method for the Graft Disease Prevention in Patients with Keratoplasty

S.N. Sakhnov^{1,2}, V.V. Myasnikova^{1,2}, H.I. Melkonyan², S.V. Kravchenko¹

¹ Krasnodar Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Krasnykh Partizan str., 6, Krasnodar, 350012, Russian Federation

² Kuban State Medical University
Mitrofan Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):946–954

Purpose: to evaluate the effectiveness of plasmapheresis as a method for preventing and treating the graft rejection reaction in corneal transplantation. **Patients and methods.** The study involved patients with surgical pathology of the cornea, who underwent a prophylactic course of plasmapheresis procedures and underwent penetrating keratoplasty (Main group); and patients with surgical pathology of the cornea who underwent penetrating keratoplasty, but did not undergo plasmapheresis (Comparison group), whose data were analyzed retrospectively. The control group consisted of conditionally healthy individuals of both genders. Subgroups of patients with high and low risk keratoplasty were also identified within the Main group and the Comparison group. **Results.** Patients with keratoplasty who received a course of therapeutic plasmapheresis in the perioperative period demonstrated a statistically significant increase in the number of cases of a decrease in the level of C-reactive protein and a statistically significant decrease in the median values of the mean stimulated cytochemical index and the mobilization coefficient. Depending on the risk group for keratoplasty, the patients showed different dynamics of the levels of the studied interleukins after the course of plasmapheresis and keratoplasty. In patients of the Comparison group who did not receive a course of plasmapheresis in the preoperative period, over a period of 1.3 years, 22 cases (24 %) developed graft disease, while patients of both subgroups of the Main group who received a course of therapeutic plasmapheresis in the preoperative period, didn't demonstrate any cases of graft disease. In patients of the Comparison group (in total for two subgroups), the maximum number of cases of graft disease ($n = 24$) was observed in the first 500 days after surgery. At the same time, the patients of the Main group who underwent plasmapheresis had the best graft survival rates: during the observation period, there were no cases of graft disease (in both subgroups). **Conclusion:** the obtained data indicate the ability of plasmapheresis, performed in the perioperative period, to prevent the development of graft disease in patients with keratoplasty.

Keywords: plasmapheresis, immunological status, penetrating keratoplasty, graft rejection, corneal transplantation

For citation: Sakhnov S.N., Myasnikova V.V., Melkonyan H.I., Kravchenko S.V. To Evaluate the Effectiveness of Plasmapheresis as a Method for the Graft Disease Prevention in Patients with Keratoplasty. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):946–954. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-946-954>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Роговица играет одну из ключевых ролей в обеспечении нормального функционирования зрительного анализатора. Являясь прозрачной аваскулярной структурой [1], она реализует функцию защиты структур передней камеры и обеспечивает существенную долю преломляющей силы глаза, в связи с этим патология роговицы является значимой причиной нарушений зрения, вплоть до его утраты [2, 3]. Эффективным способом лечения хирургической патологии роговицы является ее трансплантация — кератопластика — одна из самых успешных и распространенных операций в мире по пересадке солидных тканей [2–4]. Широкой распространенности операций по трансплантации донорской роговицы способствовал ряд особенностей анатомии и физиологии глаза, обеспечивающих наличие иммунной привилегии роговицы и передней камеры, что позволяет обойтись без системной иммуносупрессии и тканевого типирования при подборе донорского материала. Тем не менее в отношении соблюдения иммунологической совместимости донора и реципиента при трансплантации роговицы имеется противоречивая информация, включая предположения некоторых исследователей,

подразумевающие существенную роль совместимости по системе АВ0 и HLA в успешном приживлении роговичного трансплантата, особенно при выполнении кератопластики высокого риска [3, 6–8]. При развитии болезни трансплантата (БТ) развивается помутнение роговицы, являющееся одной из наиболее распространенных причин потери зрения [5].

В трансплантологии для предотвращения и терапии реакции отторжения трансплантата одним из эффективных методов является плазмаферез, позволяющий выполнить удаление из плазмы крови нежелательных компонентов, ассоциированных с иммунологическими процессами при отторжении. Однако вопрос применения данного метода при трансплантации роговицы практически не изучен, и есть лишь теоретические представления о его потенциальной эффективности [3]. Из имеющихся данных об эффективности плазмафереза в трансплантации других органов и тканей, таких, как сердце, почки, печень и легкие [9–11], а также из примеров применения плазмафереза для терапии ряда глазных заболеваний [12–14] следует высокая актуальность работ в направлении разработки протоколов периоперационного ведения пациентов

S.N. Sakhnov, V.V. Myasnikova, H.I. Melkonyan, S.V. Kravchenko

Contact information: Myasnikova Viktoriya V. vivlad7@mail.ru

To Evaluate the Effectiveness of Plasmapheresis as a Method for the Graft Disease Prevention in Patients...

с хирургической патологией роговицы, включающих применение плазмафереза.

Цель данного исследования — проанализировать иммунологическую и клиническую эффективность плазмафереза в качестве способа предотвращения и терапии реакции отторжения трансплантата при сквозной кератопластике.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Общий дизайн исследования. В исследовании принимали участие следующие группы пациентов. Основная проспективная группа ($n = 42$) — пациенты с хирургической патологией роговицы, которым был проведен профилактический курс процедур плазмафереза и выполнена кератопластика; группа сравнения ($n = 93$) — пациенты с хирургической патологией роговицы и кератопластикой, но без курса плазмафереза. Данные проанализированы ретроспективно. Контрольную группу ($n = 11$) составили условно здоровые лица обоего пола. Кроме того, в составе основной группы были две равные подгруппы: основная 1 ($n = 21$) — пациенты с несложным кератоконусом и, соответственно, с кератопластикой низкого риска (КНР); основная 2 ($n = 21$) — пациенты с диагнозом: эрозия, язва, фистула роговицы, и, соответственно, с кератопластикой высокого риска (КВР). В составе группы сравнения аналогично были выделены две подгруппы: сравнения 1 ($n = 42$) — пациенты с КНР и сравнения 2 ($n = 51$) — пациенты с КВР.

Критерии включения: для обеих подгрупп основной группы и группы сравнения — наличие хирургической патологии роговицы (кератоконус (КНР); дистрофия, эрозия, язва, фистула роговицы, буллезная кератопатия, болезнь трансплантата, бельмо роговицы (КВР)); возраст 18–60 лет. Для контрольной группы — условно здоровые лица обоего пола — возраст 18–60 лет, отсутствие иммуно- и офтальмопатологии. **Критерии исключения:** наличие декомпенсированной соматической патологии, травматическое повреждение роговицы.

Курс эфферентной терапии в периоперационном периоде. Курс терапевтического плазмафереза проводили всем пациентам обеих основных подгрупп, курс включал 3 процедуры с интервалом 1–2 дня в течение недели, предшествующей кератопластике. В случае технической невозможности выполнения перед операцией (соблюдение оптимальных сроков консервации донорской роговицы) курс начинался на следующий день после операции. Длительность процедуры — 2,5–3 часа. За сеанс удаляли 25 % объема циркулирующей плазмы. Для расчета использовали формулы, в которых учитывается масса тела пациента, уровень гемоглобина, гематокрит, количество вводимых антикоагулянтов. Одновременно с реинфузией эритроцитарной массы обратно пациенту проводили компенсацию удаленного объема плазмы путем внутривенного введения изотонического раствора хлорида натрия и раствора глюкозы в суммарном объеме, не менее чем на 20 % превышающем объем

удаленной плазмы. Выбранный диапазон относительных объемов удаляемой плазмы позволил отказаться от использования донорской плазмы или ее белковых компонентов, что предупреждает появление связанных с этим побочных эффектов и осложнений.

Иммунологические и клинические исследования. Иммунологические исследования проводились в центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России. Иммунологические исследования на системном уровне в плазме крови включали показатели: IL1- β , IL6, IL4, IL17A, общий IgM, общий IgG. Контролем служили данные, полученные при обследовании 11 практически здоровых добровольцев (контрольная группа). Данные параметры оценивали иммуноферментным методом (ИФА) с использованием тест-систем Cloud-Clone Corp. (Китай) в соответствии с протоколом фирмы-производителя на микропланшетном ридере FilterMax F5 (США). У пациентов основной группы также была выполнена оценка характера изменений уровня С-реактивного белка (СРБ); при этом значение уровней СРБ у каждого пациента были бинаризованы таким образом, чтобы отображать два имеющих принципиальное значение в рамках данной работы варианта уровня этого показателя: <5 мг/л или ≥ 5 мг/л. У 14 пациентов основной группы дополнительно были выполнены иммунологические исследования таких параметров, как стимулированный цитохимический индекс (СЦИст) и коэффициент мобилизации (КМ), определявшихся при проведении NBT-теста с нейтрофильными гранулоцитами. Данные тесты показывают кислородзависимую микробицидную активность нейтрофильных гранулоцитов и являются интегральными показателями активности клеточного иммунитета [15].

Оцениваемые исходы. В ходе клинических наблюдений оценивался характер приживления трансплантата путем сравнения частоты нежелательных исходов и осложнений у пациентов различных групп, наиболее серьезным из которых является реакция иммунной несостоятельности трансплантата или БТ. У пациентов основной группы после проведения СКП на каждой консультации хирургом проводилась оценка состояния трансплантата, все признаки указывали в карте и при фоторегистрации. Трансплантат признавали несостоятельным в случае потери прозрачности, наличия дефектов эпителия, сохраняющихся более 2 месяцев, несмотря на проведение иммуносупрессивной и противовоспалительной терапии. В группе сравнения оценку приживления трансплантата проводили по данным медицинской документации. Несостоятельность или БТ определялась в случае упоминания в базе данных или медицинской карте пациента о развитии БТ в качестве основного, сопутствующего диагноза или послеоперационного осложнения; при проведении рекератопластики или назначении курса консервативной терапии БТ. Помутнение роговицы, если оно регистрировалось

менее 2 месяцев и регрессировало в результате терапии, не расценивались в нашем исследовании как БТ. Случаи снижения остроты зрения по другой причине при наличии прозрачного трансплантата не расценивались в качестве неудачного исхода.

Статистическая обработка данных. Для статистической обработки полученных данных использовалось программное обеспечение Statistica, версия 13.3 (StatSoft Inc., США), GraphPad Prism 6.01 (GraphPad Software Inc., США) и язык R (R Core Team). Для проверки на нормальность распределения использовался тест Шапиро — Уилка. Величины, характер распределения которых был отличен от нормального, сравнивались с использованием методов непараметрической статистики: тест Манна — Уитни для сравнения независимых переменных и тест Вилкоксона для сравнения зависимых переменных. Для сравнения данных с нормальным распределением использовался t -критерий Стьюдента. Для сравнения категориальных величин использовались критерии χ^2 МакНемара с поправкой Эдвардса для связанных переменных, и χ^2 Пирсона для независимых. С помощью метода времен жизни Каплана — Майера вычислялась выживаемость трансплантата [16]. Различия между сравниваемыми величинами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе проведенного исследования были проанализированы уровни общего IgG и IgM в плазме крови, в первую очередь в целях анализа эффективности проводимой эфферентной терапии. Из таблицы 1 видно, что уровни

IgM не превышали референтные значения для данного показателя, что исключает наличие у пациентов острого воспалительного процесса или обострения хронических системных и инфекционных заболеваний, однако содержание IgG было в группе КНР на 51 %, а в группе КВР — на 62 % выше, чем в контрольной группе ($p = 0,033$ и $p = 0,041$ соответственно).

После проведения курса плазмафереза было отмечено снижение уровней IgG (на 33 %, $p < 0,05$) до значений контрольной группы (табл. 1). При анализе динамики изменения концентрации провоспалительных цитокинов IL1- β и IL6 было показано их значительное увеличение для всех исследуемых групп пациентов. При этом проведение плазмафереза оказывало нивелирующий эффект на содержание IL1- β (снизилось на 32 %, $p < 0,05$) в группе КВР, что может служить подтверждением противовоспалительного эффекта плазмафереза, а также демонстрирует разный характер реакции на кератопластику и плазмаферез у пациентов в зависимости от степени риска кератопластики.

Оценка иммунокорректирующего эффекта лечебного плазмафереза

Увеличение количества пациентов с уровнем СРБ ниже 5 мг/л после проведения плазмафереза носило статистически значимый характер (χ^2 МакНемара с поправкой Эдвардса = 11,529, $p = 0,0007$) — у 38,10 % пациентов в основной группе (суммарно по обеим подгруппам) наблюдалось снижение уровня СРБ (см. рис. 1).

Значения СЦИст, Ме (Q1; Q3): до плазмафереза — 0,985 (0,780; 1,410); после — 0,740 (0,580; 1,050), W-test,

Таблица 1. Показатели системного иммунитета до курса плазмафереза (ПА) и после проведения плазмафереза и кератопластики, Ме (Q1; Q3).

Группа	Показатель системного иммунитета					
	IgM, r/n	IgG, r/n	IL1- β , нг/мл	IL4, нг/мл	IL6, нг/мл	IL17A, нг/мл
Контроль	1,69 (1,25; 1,78)	11,6 (9,7; 12,8)	9,78 (6,87; 11,16)	7,42 (4,33; 12,71)	3,14 (2,16; 3,62)	3,65 (2,78; 4,15)
Основная 1 до ПА	1,47 (1,20; 1,77)	17,6* (12,8; 21,3)	37,12* (19,74; 47,29)	6,81 (6,57; 8,65)	6,14* (3,97; 6,74)	4,36 (3,71; 5,43)
Основная 1 после ПА и операции	1,23* (1,04; 1,25)	13,1 (12,2; 17,0)	47,43* (34,21; 53,50)	7,43 (6,39; 8,31)	6,94* (6,21; 9,29)	6,00* (5,10; 6,48)
Основная 2 до ПА	1,26 (1,04; 1,47)	18,8* (17,9; 26,7)	36,56* (28,09; 53,40)	4,22 (3,30; 9,62)	7,06* (3,65; 9,03)	2,56 (1,88; 3,68)
Основная 2 после ПА и операции	1,18* (0,69; 1,40)	12,6# (11,0; 13,9)	24,96*# (21,52; 28,90)	2,87* (1,81; 3,73)	4,11 (3,13; 4,78)	2,80 (2,20; 3,88)

Примечание: * — значимые различия относительно значений контрольной группы ($p < 0,05$; MU-test). # — значимые различия относительно значений данной группы до плазмафереза и кератопластики ($p < 0,05$; W-test).

Table 1. Systemic immunity indexes before plasmapheresis and after course of plasmapheresis and keratoplasty, Me (Q1; Q3).

Group	Systemic immunity index					
	IgM, r/n	IgG, r/n	IL1- β , ng/ml	IL4, ng/ml	IL6, ng/ml	IL17A, ng/ml
Control	1.69 (1.25; 1.78)	11.6 (9.7; 12.8)	9.78 (6.87; 11.16)	7.42 (4.33; 12.71)	3.14 (2.16; 3.62)	3.65 (2.78; 4.15)
Main 1 before PA	1.47 (1.20; 1.77)	17.6* (12.8; 21.3)	37.12* (19.74; 47.29)	6.81 (6.57; 8.65)	6.14* (3.97; 6.74)	4.36 (3.71; 5.43)
Main 1 after PA and operation	1.23* (1.04; 1.25)	13.1 (12.2; 17.0)	47.43* (34.21; 53.50)	7.43 (6.39; 8.31)	6.94* (6.21; 9.29)	6.00* (5.10; 6.48)
Main 2 before PA	1.26 (1.04; 1.47)	18.8* (17.9; 26.7)	36.56* (28.09; 53.40)	4.22 (3.30; 9.62)	7.06* (3.65; 9.03)	2.56 (1.88; 3.68)
Main 2 after PA and operation	1.18* (0.69; 1.40)	12.6# (11.0; 13.9)	24.96*# (21.52; 28.90)	2.87* (1.81; 3.73)	4.11 (3.13; 4.78)	2.80 (2.20; 3.88)

Note: * — significant differences relative to the values of the control group ($p < 0,05$; MU-test). # — significant differences relative to the values of this group before plasmapheresis and keratoplasty ($p < 0,05$; W-test).

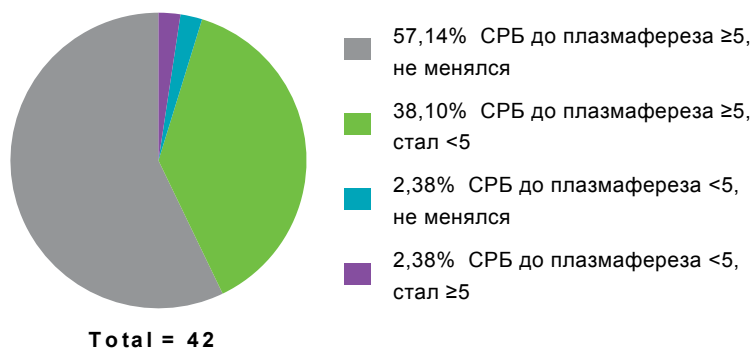


Рис. 1. Соотношение пациентов по характеру изменений уровня С-реактивного белка после проведенной эфферентной терапии, %

Fig. 1. The ratio of patients by C-reactive protein level changes character after efferent therapy, %

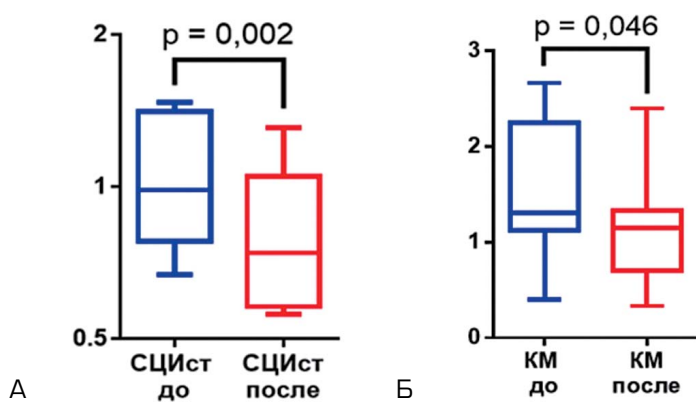


Рис. 2. Сравнение значений среднего стимулированного цитохимического индекса (А) и коэффициента мобилизации (Б) до и после эфферентной терапии суммарно у пациентов обеих подгрупп основной группы после проведения плазмафереза

Fig. 2. Comparison of average stimulated cytochemical index (A) and mobilization coefficient (B) before and after efferent therapy in total in patients of both subgroups of the main group after plasmapheresis

$p = 0,002$. Наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение показателя СЦИст на 24,9 %. Значения КМ до эфферентной терапии у пациентов с кератопластикой составляли 1,31 (1,13; 2,25); после курса — 1,15 (0,70; 1,33), W -test, $p < 0,05$. Наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение показателя КМ на 12,2 %. Таким образом, оценка клеточного иммунитета показывает его снижение после проведения курса плазмафереза.

Для клинической оценки эффективности применения плазмафереза у пациентов с кератопластикой было проведено сравнение частоты нежелательных исходов. Наиболее серьезным осложнением кератопластики является реакция иммунной несостоятельности трансплантата или БТ. Сравнение частоты этого осложнения в основной группе и группе сравнения представлено в таблице 2.

В обеих подгруппах группы сравнения суммарно у 24 % пациентов развивалась БТ. При этом между подгруппами имеются статистически значимые (χ^2 Пирсона 6,18, $p = 0,01$) различия — в группе сравнения 2 у пациентов с КВР встречаемость БТ была в 2,64 раза выше (37 %) по сравнению с величиной данного показателя у пациентов с КНР из группы сравнения 1 (14 %). В основной группе не было случаев болезни трансплантата, но были эпизоды помутнения роговицы у 3 пациентов подгруппы КВР, закончившиеся излечением в течение 2 месяцев и прозрачным приживлением трансплантата.

Результатом анализа Каплана — Мейера, рассчитывающего количество дней выживания

Таблица 2. Частота развития БТ в основной группе и группе сравнения и их подгруппах, шт., % (период наблюдения 500 дней)

Период наблюдения 500 дней (1,3 года)	Подгруппа (степень риска кератопластики)	Прозрачное приживление		Болезнь трансплантата	
		по подгруппам	всего в группе	по подгруппам	всего в группе
Группы сравнения	1 (КНР) (n = 42)	37 (86 %)	71 (76 %)	5 (14 %)	22 (24 %)
	2 (КВР) (n = 51)	34 (63 %)		17 (37 %)*	
Основные группы	1 (КНР) (n = 21)	21 (100 %)	42 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	2 (КВР) (n = 21)	21 (100 %)		0 (0 %)	

Примечание: * — наличие статистически значимых различий между подгруппами пациентов с КНР и КВР группы сравнения: χ^2 Пирсона 6,18, $p = 0,01$.

Table 2. Frequency of transplant rejections in the Main group and Comparison group and theirs subgroups, cases, % (follow up period — 500 days)

Follow up period 500 days (1,3 y.)	Subgroup (keratoplasty risk degree)	Transparent engraftment		Graft disease	
		by subgroups	total in the group	by subgroups	total in the group
Comparison groups	1 (LRK) (n = 42)	37 (86 %)	71 (76 %)	5 (14 %)	22 (24 %)
	2 (HRK) (n = 51)	34 (63 %)		17 (37 %)*	
Main groups	1 (LRK) (n = 21)	21 (100 %)	42 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	2 (HRK) (n = 21)	21 (100 %)		0 (0 %)	

Note: * — the presence of statistically significant differences between the subgroups of patients with LRK and HRK of the Comparison group: Pearson χ^2 6.18, $p = 0.01$.

трансплантата у пациентов группы сравнения и основной группы, стал график, представленный на рисунке 3. Для обеспечения равнозначности сравнения случаев мы оценивали данные первых 1,3 года (500 дней) наблюдения и в ретроспективной, и в проспективной группе, учитывая, что профилактический эффект курса плазмафереза в максимальной степени влияет на риск развития именно ранней реакции иммунологического отторжения трансплантата.

На графике функции выживаемости трансплантата (рис. 3) в группах сравнения (8 лет наблюдения): максимальное количество случаев БТ имело место в первые 1,3 года (=500 дней) после операции (24 %); затем, к концу 3-го года после кератопластики, число случаев прозрачного приживления снизилось с 76 до 60 %. При этом в основной группе пациентов (с плазмаферезом) график кумулятивной доли выживших трансплантатов показывает достаточно обнадеживающий тренд выживания трансплантата роговицы: за 1,3-летний период наблюдения пока не отмечаются случаи БТ. Однако статистический критерий Гехана — Вилкоксона для двух групп не продемонстрировал достоверности различий (стат. крит. = 0,90; $p = 0,36$), что, возможно, объясняется еще относительно небольшим временем наблюдения.

Наряду с успешностью приживления трансплантата одним из объективных критериев эффективности применяемой технологии является функциональный результат в виде повышения остроты зрения

(ОЗ), полученный после проведения кератопластики (см. табл. 3).

В *основных группах* получен хороший функциональный результат по остроте зрения: ОЗ повысилась через 1 мес. после операции в 2,5 раза, к концу года — в 3,25 раза; ОЗК повысилась через 1 мес. после

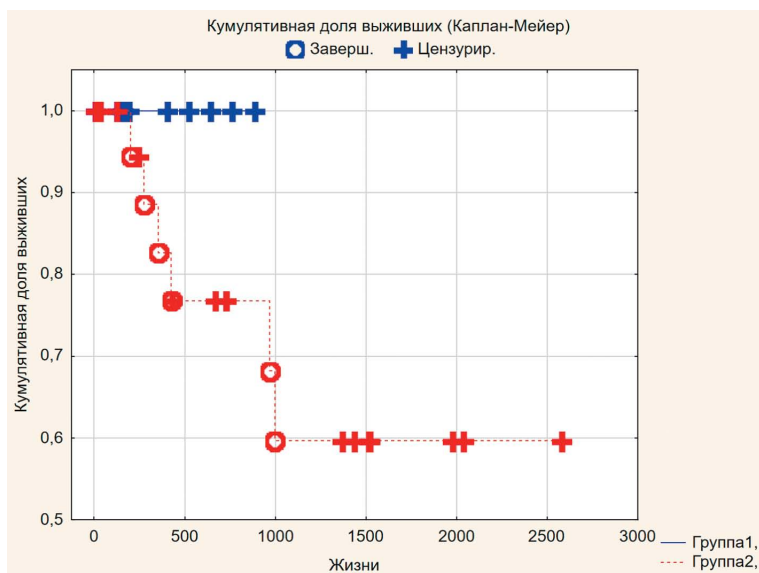


Рис. 3. Анализ выживаемости трансплантата (тест Каплана — Мейера) в обеих подгруппах основной группы («Группа 1» на графике) за 1 год наблюдения и обеих подгруппах группы сравнения («Группа 2» на графике) за 8-летний период наблюдения. По оси X — дни «жизни» трансплантата

Fig. 3. Graft survival analysis (Kaplan—Meier estimator) over a 1.3-year follow-up period in the Main group ("Group 1" on the graph) and in the Comparison group ("Group 2" on the graph) over an 8-year follow-up period. On the X-axis — the days of the graft "life"

Таблица 3. Острота зрения (ОЗ) и острота зрения с коррекцией (ОЗК) в основных группах (1) и группах сравнения (2)

Показатель, этап исследования (месяцы)	t-критерий для зависимых выборок, 1 — основная группа, 2 — группа сравнения					
	M (1)	M (2)	t-знач.	p	σ (1)	σ (2)
ОЗ до операции	0,04	0,03	1,41	0,162	0,07	0,05
ОЗ после операции	0,10	0,06	1,96	0,053	0,10	0,06
ОЗ 9–12 мес.	0,13	0,06	1,72	0,094	0,16	0,09
ОЗК до операции	0,15	0,13	0,49	0,626	0,12	0,13
ОЗК после операции	0,28	0,20	1,20	0,239	0,20	0,09
ОЗК 9–12 мес.	0,36	0,33	0,26	0,793	0,22	0,30

Table 3. Visual acuity (VA) and best corrected visual acuity (BCVA) in the Main Groups (1) and in the Comparison Groups (2)

Indicator, research stage (months)	t-test for dependent samples, 1 — Main Group, 2 — Comparison Group					
	M (1)	M (2)	t-test	p	σ (1)	σ (2)
VA preoperatively	0.04	0.03	1.41	0.162	0.07	0.05
VA postoperatively	0.10	0.06	1.96	0.053	0.10	0.06
VA 9–12 months	0.13	0.06	1.72	0.094	0.16	0.09
BCVA preoperatively	0.15	0.13	0.49	0.626	0.12	0.13
BCVA postoperatively	0.28	0.20	1.20	0.239	0.20	0.09
BCVA 9–12 months	0.36	0.33	0.26	0.793	0.22	0.30

кератопластики в 1,8 раза, к концу года наблюдения — в 2,4 раза. При этом в подгруппах через один год: в основной группе КНР ОЗК составила 0,46, а в группе КВР ОЗК повысилась до 0,3.

В *группах сравнения*: через 1 мес. после операции ОЗ повысилась в 2 раза, результат сохранился на том же уровне к концу года; ОЗК через 1 мес. после операции повысилась в 1,5 раза, к концу года — в 2,5 раза, при этом в подгруппах через один год: в группе сравнения КНР ОЗК составила 0,36; в группе КВР ОЗК практически не изменилась по сравнению с дооперационными показателями и составила 0,2.

Таким образом, в обеих подгруппах — КНР и КВР — в основной проспективной группе прибавка ОЗК была на 0,1 больше, чем в группах сравнения.

ОБСУЖДЕНИЕ

СРБ является ключевым медиатором острой фазы и маркером воспаления. В настоящее время активно изучается его роль не только в патогенезе осложнений инфекционных заболеваний, но и при других патологиях. Поскольку в связи с вышесказанным СРБ может являться потенциальной терапевтической мишенью, изучаются и способы снижения его уровня в крови, в том числе с помощью терапевтического афереза [17]. В нашей работе было выявлено, что у пациентов, которым проводилась кератопластика и курс терапевтического плазмафереза, происходило статистически значимое снижение уровня СРБ после курса данной процедуры (рис. 1). Учитывая способность СРБ принимать участие в индукции аутоиммунных реакций, можно предположить, что его снижение может способствовать уменьшению риска развития осложнений, связанных с иммунной реакцией отторжения трансплантата. Кроме того, поскольку СРБ является интегративным маркером воспаления [18], его снижение говорит об уменьшении выраженности воспалительных процессов у обследованных пациентов. В связи с вышеизложенным наблюдаемый характер реагирования показателей СРБ у пациентов с кератопластикой на проведение плазмафереза в периоперационном периоде может говорить об уменьшении воспаления, а это надо рассматривать как один из эффектов данной процедуры, способный снижать вероятность развития осложнений в послеоперационном периоде.

Стимулированный цитохимический индекс (СЦИст) и коэффициент мобилизации (КМ) определяются при проведении NBT-теста с нейтрофильными гранулоцитами и отражают кислородзависимую микробцидную активность НГ, являясь интегральными показателями активности клеточного иммунитета. Кроме того, согласно мнению ряда авторов, данные параметры чувствительно реагируют на малейшие сдвиги гомеостаза, отражая, в широком смысле, состояние реактивности макроорганизма [15]. Наблюдаемое у пациентов основной группы снижение уровней данных показателей

(рис. 2) может указывать на снижение интенсивности реагирования иммунной системы на антигенную нагрузку вследствие иммунокорригирующего действия плазмафереза.

После проведения курса плазмафереза было отмечено снижение уровней IgG у пациентов основной группы до значений, близких к таковым в контрольной группе (табл. 1). При анализе динамики изменения концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6 в основной группе исходно наблюдался их значительно повышенный уровень. После проведения плазмафереза происходило снижение содержания IL-1 β у пациентов с КВР основной группы (в подгруппе 2), однако при этом не было выявлено снижения IL-1 β и IL-6 у пациентов с КНР основной группы (в подгруппе 1), что демонстрирует разный характер реакции на процедуру у пациентов в зависимости от степени риска кератопластики.

Наблюдаемые иммунологические изменения находят свое подтверждение в клинических проявлениях. Так, у пациентов группы сравнения, не получавших курс плазмафереза в предоперационном периоде, в сроке наблюдения 1,3 года в 24 % случаев развивалась БТ, в то время как у пациентов обеих подгрупп основной группы, получавших курс терапевтического плазмафереза в периоперационном периоде, не регистрировались случаи БТ, а имевшиеся 3 эпизода транзиторного помутнения роговицы во второй подгруппе (пациенты с КВР) закончились излечением с последующим прозрачным приживлением. Данные результаты свидетельствуют о различном характере клинических исходов, что связано со способностью плазмафереза, проводимого с профилактической целью, предотвращать развитие БТ у пациентов с кератопластикой, причем в случае как КНР, так и КВР.

ВЫВОДЫ

1. Статистически значимое увеличение количества случаев снижения уровня С-реактивного белка и статистически значимое снижение медианных значений СЦИст и КМ после прохождения пациентами курса терапевтического плазмафереза говорят о выраженном противовоспалительном эффекте данной процедуры, а также о снижении интенсивности реагирования иммунной системы на антигенную нагрузку вследствие иммунокорректирующего действия плазмафереза.

2. Проведение эфферентной иммунокорректирующей терапии потенциально может предотвратить каскадные разрушающие биологические эффекты цитокинов, о чем свидетельствует отсутствие повышения уровней провоспалительных и регуляторных цитокинов относительно исходного уровня у пациентов с КВР после проведения кератопластики.

3. Пациенты с кератопластикой различной степени риска по-разному реагируют на антигенную нагрузку, связанную с трансплантацией, что проявляется

снижением содержания IL1-β в подгруппе 2-й основной группы (у пациентов с КВР), при отсутствии снижения IL1-β и IL6 в подгруппе 1-й основной группы (у пациентов с КНР).

4. Пациенты основной группы демонстрировали лучший тренд выживаемости трансплантата: за период наблюдения у них не отмечалось случаев отторжения в то время, как в группе сравнения (суммарно по двум подгруппам) максимальное количество случаев БТ наблюдалось в первые 500 дней после операции (стат. крит. Гехана — Вилкоксона = 0,90; $p = 0,36$). Это говорит о способности плазмафереза, проводимого в предоперационном периоде, предотвращать развитие БТ у пациентов с кератопластикой. Однако для более значимого подтверждения этой зависимости необходимо продолжать наблюдения.

5. В подгруппах КНР основной группы и группы сравнения был получен хороший функциональный результат в виде повышения ОЗК до 0,46 и 0,36 соответственно. Однако в подгруппах КВР результат в группе сравнения был ниже, чем в основной группе, что, возможно, объясняется значительным числом послеоперационных осложнений в виде БТ. Таким образом, в обеих подгруппах — КНР и КВР — в основной проспективной группе прибавка ОЗК была на 0,1 больше, чем в группе сравнения.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Сахнов С.Н. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;
Мясникова В.В. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных;
Мелконян К.И. — сбор данных, анализ и интерпретация данных;
Кравченко С.В. — подготовка статьи, анализ и интерпретация данных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bai J, Fu H., Bazinet L., Birsner A.E., D'amato R.J. A method for developing novel 3D cornea-on-a-chip using primary murine corneal epithelial and endothelial cells. *Frontiers in pharmacology*. 2020;11:453. DOI: 10.3389/fphar.2020.00453
- Zhang B., Xue Q., Li J., Ma L., Yao Y., Ye H., Cui Z., Yang H. 3D bioprinting for artificial cornea: Challenges and perspectives. *Medical engineering & physics*. 2019;71:68–78. DOI: 10.1016/j.medengphy.2019.05.002
- Сахнов С.Н., Мясникова В.В., Романов А.В., Кравченко С.В. Перспективы применения плазмафереза для профилактики реакции отторжения трансплантата роговицы. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;3: [Sakhnov S.N., Myasnikova V.V., Romanov A.V., Kravchenko S.V. Prospects of using plasmapheresis for preventing the transplant rejection. *Modern Problems of Science and Education = Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2021;3: (In Russ.)]. DOI: 10.17513/spno.30806
- Hori J., Yamaguchi T., Keino H., Hamrah P., Maruyama K. Immune privilege in corneal transplantation. *Progress in retinal and eye research*. 2019;72:100758. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2019.04.002
- Батурина Г.С., Каткова Л.Е., Соленов Е.И., Исаков И.А. Восстановление функции эндотелия роговицы глаза (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019;39(3):28–34. [Baturina G.S., Katkova L.E., Solenov E.I., Isakov I.A. restoration of cornea endothelium function (review). *Siberian Scientific Medical Journal = Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2019;39(3):28–34 (In Russ.)]. DOI: 10.15372/SSMJ20190304
- Inoue K., Tsuru T. ABO antigen blood-group compatibility and allograft rejection in corneal transplantation. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 1999;77(5):495–499. DOI: 10.1034/j.1600-0420.1999.770501.x
- Труфанов С.В., Суббот А.М., Маложен С.А., Саловарова Е.П., Крахмалева Д.А. Факторы риска, клинические проявления, методы профилактики и лечения реакции отторжения трансплантата роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2016;132(6):108–116. [Trufanov S.V., Subbot A.M., Malozhen S.A., Salovarova E.P., Krakhmaleva D.A. Risk factors, clinical presentations, prevention, and treatment of corneal graft rejection. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftalmologii*. 2016;132(6):108–116 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma20161326108-116
- Сахнов С.Н., Мясникова В.В., Марцинкевич А.О., Мелконян К.И., Русинова Т.В., Юцкевич Я.А. Прогностическая и профилактическая роль различных факторов в отторжении роговицы после кератопластики. *Офтальмохирургия*. 2021;1:82–87. [Sakhnov S.N., Myasnikova V.V., Martsinkevich A.O., Melkonian K.I., Rusinova T.V., Yutskevich Ya.A. Prognostic and preventive role of various factors in corneal rejection after keratoplasty. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Oftal'mokhirurgiya*. 2021;1:82–87 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/0235-4160-2021-1-82-87
- Xie P., Tao M., Peng K., Zhao H., Zhang K., Sheng Y., Ankawi G., Ronco C. Plasmapheresis therapy in kidney transplant rejection. *Blood purification*. 2019;47(1–3):73–84. DOI: 10.1159/000493521
- Lee H.J., Shin K.H., Jo S.Y., Kim H.H. Transfusion and Plasmapheresis in Heart and Lung Transplantation in Korea. *The Korean Journal of Blood Transfusion*. 2021;32(2):129–131. DOI: 10.17945/kjbt.2021.32.2.129
- Brar H.S., Dadlani A., Ng A.M. Successful High-Volume Plasmapheresis in Acute Liver Failure. *Cureus*. 2021;13(7):e16143. DOI: 10.7759/cureus.16143
- Pranathi B., Nooreen N., Gadde M., Videkar A. Role of plasmapheresis in neuromyelitis optica spectrum disorders. *J. Med. Sci. Res*. 2019;7(4):115–119. DOI: 10.17727/jmsr.2019/7-20
- Гулиева М.Г. Эфферентная терапия — плазмаферез (Обзор литературы). *Azerbaijan Journal of Ophthalmology*. 2020;34(3):89–104. [Gulieva M.G. Efferent therapy — plasmapheresis (literature review). *Azerbaijan Journal of Ophthalmology*. 2020;34(3):89–104 (In Russ.)].
- Merz T., Marchesoni L., Caminiti G., Romanelli F. Efficacy of plasmapheresis as treatment for bilateral hyperviscosity syndrome related retinopathy in multiple myeloma. *European Journal of Ophthalmology*. 2021;1120672121997069. DOI: 10.1177/1120672121997069
- Нестерова И.В., Чурилова Г.А., Ковалева С.В., Тараканов В.А., Ломтатидзе Л.В., Колесникова Н.В., Русинова Т.В., Евлевский А.А., Малиновская В.В. Нейтрофильные гранулоциты: отражение в зеркале современных представлений. UK, USA, Moscow: Capricorn Publishing; 2018. 338 с. [Nesterova I.V., Chudilova G.A., Kovaleva S.V., Tarakanov V.A., Lomtadidze L.V., Kolesnikova N.V., Rusinova T.V., Evlevsky A.A., Malinovskaya V.V. Neutrophilic granulocytes: a reflection in the mirror of modern ideas. UK, USA, Moscow: Capricorn Publishing; 2018. 338 p. (In Russ.)].
- Barraquer R.I., Pareja-Aricò L., Gómez-Benlloch A., Michael R. Risk factors for graft failure after penetrating keratoplasty. *Medicine*. 2019;98(17):e15274. DOI: 10.1097/MD.00000000000015274
- Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Покровский С.Н. С-реактивный белок: патогенетические свойства и возможная терапевтическая мишень. *Российский кардиологический журнал*. 2021;6(4):138. [Utkina E.A., Afanasyeva O.I., Pokrovsky S.N. C-reactive protein: pathogenetic characteristics and possible therapeutic target. *Russian Journal of Cardiology = Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2021;26(6):4138 (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4138
- Полевщиков А.В., Назаров П.Г. Иммунология белков острой фазы воспаления и работы ПБ Петрова. *Иммунология*. 2020;41(2):167–173. [Polevshchikov A.V., Nazarov P.G. Immunology of acute phase proteins of inflammation and work of R.V. Petrov. *Immunology = Immunologiya*. 2020;41(2):167–173 (In Russ.)]. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-167-173

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Краснодарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сахнов Сергей Николаевич

кандидат медицинских наук, кандидат экономических наук, доцент, директор, заведующий кафедрой глазных болезней, заслуженный врач РФ, председатель межрегионального Совета ООР по ЮФО, академик РАЕН

ул. Красных Партизан, 6, Краснодар, 350012, Российская Федерация

ул. им. Митрофана Седина, 4, Краснодар, 350063, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0003-2100-2972>

Краснодарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мясникова Виктория Владимировна

доктор медицинских наук, доцент, зам. директора по научной работе, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии

ул. Красных Партизан, 6, Краснодар, 350012, Российская Федерация

ул. им. Митрофана Седина, 4, Краснодар, 350063, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0003-1748-7962>

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мелконян Карина Игоревна

кандидат медицинских наук, заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией

ул. им. Митрофана Седина, 4, Краснодар, 350063, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0003-2451-6813>

Краснодарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кравченко Сергей Владимирович

кандидат медицинских наук, научный сотрудник

ул. Красных Партизан, 6, Краснодар, 350012, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0003-2733-1072>

ABOUT THE AUTHORS

Krasnodar Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Kuban State Medical University

Sakhnov Sergey N.

PhD, PhD (Biology), docent, director, Honored Doctor of the Russian Federation, RAEN academician

Krasnih partizan str., 6, Krasnodar, 350012, Russian Federation

Mitrofan Sedin str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-2100-2972>

Krasnodar Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Kuban State Medical University

Myasnikova Viktoriya V.

MD, associate professor, deputy director for research, Associate Professor of the department of anesthesiology, reanimatology and transfusiology

Krasnih partizan str., 6, Krasnodar, 350012, Russian Federation

Mitrofan Sedin str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-1748-7962>

Kuban State Medical University

Melkonyan Karina I.

PhD, head of the central research laboratory

Mitrofan Sedin str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-2451-6813>

Krasnodar Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution

Kravchenko Sergei V.

PhD, research officer

Krasnih partizan str., 6, Krasnodar, 350012, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-2733-1072>