

Клинико-функциональные результаты применения суспензии аутологичных мононуклеарных лейкоцитов крови в хирургическом лечении эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы

М.С. Дениско^{1,2}О.И. Кривошеина^{1,2}Е.В. Иванова^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Московский тракт, 2, Томск, 634050, Российская Федерация

² ООО «Гранд Ретина»
ул. Мокрушина, 9, стр. 16, Томск, 634045, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2022;19(3):571–577

Цель — провести оценку эффективности хирургического лечения эндотелиально-эпителиальной дистрофии (ЭЭД) роговицы с использованием клеточных технологий в сравнении с курсом консервативного лечения. **Пациенты и методы.** В исследование были включены 58 пациентов с диагнозом ЭЭД роговицы, разделенных на 2 группы: основную, получившую хирургическое лечение представленным методом, и группу сравнения, получившую курс консервативной терапии. **Результаты.** Через 10 дней в основной группе эпителий роговой оболочки имел нормальное строение, отмечались легкий отек стромы, тонкие складки десцеметовой оболочки и умеренный отек эндотелия; в группе сравнения схожие результаты были достигнуты через 1 мес. и отражали наилучшее состояние роговицы, далее отмечалось нарастание отека роговицы. Через 3 месяца в основной группе эпителий роговицы имел нормальное строение, обнаруживались единичные тонкие складки десцеметовой оболочки, незначительный отек задней трети стромы лишь в оптической зоне и незначительный отек эндотелия. Достигнутые результаты сохранялись в течение 12 месяцев. Наилучшая максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) в основной группе была достигнута к 6-му месяцу — увеличение в 10,0 раза от исходного, а толщина роговицы максимально уменьшилась на 27 % от первоначального к 9-му месяцу. В группе сравнения наилучшая МКОЗ была достигнута через 1 месяц — увеличение в 2,7 раза от исходного; максимальное уменьшение показателя пахиметрии — через 3 месяца, на 6,7 % от первоначального, в дальнейшем отмечалось увеличение данных показателей. **Вывод.** Применение хирургического, основанного на клеточных технологиях метода лечения ЭЭД роговицы путем введения суспензии аутологичных МНЛ крови в заднюю треть стромы роговой оболочки способствует купированию роговичного синдрома и уменьшению отека всех ее слоев с повышением прозрачности и восстановлением нормальной толщины роговицы. Это приводит к значительному и стабильному улучшению зрительных функций больного глаза по сравнению с курсом консервативного лечения ЭЭД роговицы.

Ключевые слова: эндотелиально-эпителиальная дистрофия роговицы, аутологичные мононуклеарные лейкоциты крови, цитонины, репаративная регенерация

Для цитирования: Дениско М.С., Кривошеина О.И., Иванова Е.В. Клинико-функциональные результаты применения суспензии аутологичных мононуклеарных лейкоцитов крови в хирургическом лечении эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы. *Офтальмология*. 2022;19(3):571–577. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-571-577>

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

Конфликт интересов отсутствует



Clinical and Functional Results of the Use of Suspension of Autologous Mononuclear Leucocytes in the Surgical Treatment of Bullous Keratopathy

M.S. Denisko^{1,2}, O.I. Krivosheina^{1,2}, E.V. Ivanova^{1,2}

¹ Siberian State Medical University
Moskovsky trakt, 2, Tomsk, 634050, Russian Federation

² LTD Grand Retina
Mokrushina str., 9, bld. 16, Tomsk, 634045, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):571–577

The purpose: to explore the clinical effectiveness of a new cell-based surgical method for the treatment of bullous keratopathy that includes intrastromal injection of autologous mononuclear leukocytes into the posterior third of the cornea stroma. **Material and methods.** The study included 58 patients with diagnosis of bullous keratopathy. They were divided into 2 groups — the main group received surgical treatment by the presented method; and the comparison group received a course of conservative therapy. **Results.** In 10 days the patients in the main group had a normal structure of the cornea epithelium, slight edema of the stroma, thin folds of the Descemet's membrane and moderate edema of the endothelium. Similar results in the comparison group were achieved in 1 month, and it was the best condition of the cornea. Later corneal edema increased. In 3 months the patients of the main group had a normal structure of corneal epithelium, single thin folds of the Descemet's membrane, slight edema of the posterior third of the stroma only in the optical zone, and slight edema of the endothelium. The achieved results were preserved for 12 months. The best correct visual acuity (BCVA) in the main group was achieved by the 6th month. It increased 10 times from the initial level, and the corneal thickness decreased by 27 % from the initial level by the 9th month. In the comparison group, the BCVA was achieved by the 1st month. It increased 2.7 times from the initial level; the maximum decrease in the index of pachymetry by 6.7 % was achieved by the 3rd month from the initial level, and then these parameters increased. **Conclusion.** The using of a surgical method for the treatment of bullous keratopathy, including intrastromal injection of suspension of autologous mononuclear leukocytes, contributes to the relief of corneal syndrome, increases the transparency of the cornea and restores its normal thickness. These changes are accompanied by increase of BCVA in the postoperative period compared to the course of conservative therapy.

Keywords: bullous keratopathy, autologous blood mononuclear leukocytes, cytokines, reparative regeneration

For citation: Denisko M.S., Krivosheina O.I., Ivanova E.V. Clinical and Functional Results of the Use of Suspension of Autologous Mononuclear Leucocytes in the Surgical Treatment of Bullous Keratopathy. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(3):571–577. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-571-577>

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Клеточная трансплантология, или клеточная терапия, является одним из перспективных направлений современной медицины, цель которой заключается в улучшении и/или восстановлении функций поврежденного органа на основе применения клеток различных популяций, преимущественно аутологичного происхождения. В последние десятилетия клеточная терапия активно применяется и в офтальмологии для лечения воспалительных и дистрофических заболеваний глаз различной этиологии. Наиболее востребованной в этом плане является популяция лейкоцитов крови, обладающая гетерогенностью по морфологическим, биохимическим и функциональным критериям. Согласно литературным данным, применение клеток данной популяции на местном уровне способствует развитию защитных и регенераторных реакций, а также обеспечивает поддержание гомеостаза в различных тканях, в том числе в тканях глазного яблока [1, 2]. Так, например, на большом клиническом материале показана эффективность местного применения аутологичных лейкоцитов сыворотки крови, предварительно активированных путем инкубации *in vitro* с Полуданом при лечении воспалительных

и дистрофических заболеваний роговой оболочки [3, 4]. Однако в популяции лейкоцитов крови пристальное внимание, по нашему мнению, заслуживают мононуклеарные лейкоциты (МНЛ), отличительной чертой которых является функциональная гетерогенность, включающая фагоцитарные, регуляторные, эффекторные свойства, способность секретировать более 72 видов биологически активных веществ (цитокинов) [5, 6].

Цель исследования — провести оценку эффективности хирургического лечения эндотелиально-эпителиальной дистрофии (ЭЭД) роговицы с использованием клеточных технологий в сравнении с курсом консервативного лечения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В офтальмологической клинике ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России и ООО «Гранд Ретина» (г. Томск) проведено проспективное исследование среди 58 пациентов (58 глаз).

Критериями включения в исследование являлись: установленный диагноз буллезной стадии ЭЭД роговицы (по классификации В.В. Волкова, М.М. Дронова, 1978 г.), возраст пациентов от 18 до 85 лет. Критерии

М.С. Дениско, О.И. Кривошеина, Е.В. Иванова

Контактная информация: Дениско Марьяна Сергеевна m.s.sharova@mail.ru

исключения: пациенты с общесоматическими заболеваниями в стадии декомпенсации; страдающие психическими заболеваниями; злоупотребляющие наркотическими и психоактивными веществами; пациенты моложе 18 лет; беременные и женщины в период лактации; пациенты с монофтальмом. Представленное исследование получило одобрение на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России от 06.11.2017 г., протокол № 5598. Всеми пациентами перед включением в исследование подписано добровольное информированное согласие.

Пациенты были разделены на 2 группы — основную и группу сравнения. Средний возраст пациентов в основной группе составил 79,4 [77,3; 82,0] года, в группе сравнения — 77,7 [74,0; 82,0] года ($p > 0,05$). В основную группу вошли 30 человек, среди них 28 женщин и 2 мужчин, в группу сравнения — 28 человек, среди которых 27 женщин и 1 мужчина ($p > 0,05$).

В основной группе (30 человек, 30 глаз) оперативное лечение ЭЭД роговицы больного глаза выполнено с помощью разработанного метода хирургического вмешательства. Перед проведением операции у пациентов основной группы проводили забор 4 мл крови из локтевой вены для выделения путем центрифугирования фракции МНЛ. В условиях операционной после стандартной обработки операционного поля больного глаза выполняли местную анестезию в виде 3-кратной инстилляцией 0,4 % раствора оксибупрокаина и субтенонового введения 2,0 мл 2 % раствора лидокаина. Далее в глубокие слои стромы роговицы больного глаза на 12 часов вблизи лимба вводили иглу калибра 25G и путем введения 0,7–0,8 мл стерильного воздуха индуцировали частичную отслойку десцеметовой оболочки. В зону полученной отслойки десцеметовой мембраны вводили 0,5 мл свежевыделенной суспензии аутологичных МНЛ крови [7]. После окончания хирургического вмешательства выполняли субконъюнктивальную инъекцию 0,3 мл 4 % раствора гентамицина и накладывали монокулярную повязку на 1 сутки. В раннем послеоперационном периоде в течение 7 дней выполняли инстилляцию 0,3 % раствора тобрамицина 4 раза в день.

Пациенты из группы сравнения (28 человек, 28 глаз) получили курс местной фармакотерапии, который включал инстилляцию 0,01 % водного раствора витамина В₂ и 5 % геля декспантенола 4 раза в день, субконъюнктивальные инъекции 0,01 % раствора рибофлавина 1 раз в день через день в течение 14 дней.

Перед лечением и на 1, 3, 7, 10-е сутки от начала лечения, а также через 1, 3, 6, 9, 12 месяцев после лечения всем пациентам проводилось офтальмологическое обследование: визометрия, транспальпебральное измерение внутриглазного давления (ВГД) (ИГД 02 «ПРА», Россия), биомикроскопия переднего отрезка, обратная бинокулярная офтальмоскопия, оптическая когерентная томография (ОКТ) переднего отрезка больного глаза (оптический когерентный томограф 3D OCT-2000, Topcon Corporation,

Япония), пахиметрия (оптический когерентный томограф 3D OCT-2000, Topcon Corporation, Япония), ультразвуковое В-сканирование больного глаза (Eye Cubed, Ellex, Австралия). Общий срок наблюдения составил 12 месяцев.

Статистическую обработку результатов проводили с применением программы Statistica 13.3. После проверки на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова — Смирнова выполняли оценку различий зависимых переменных внутри группы с помощью *T*-критерия Вилкоксона, различия между группами — с использованием *U*-критерия Манна — Уитни. Результаты настоящей работы представлены в виде медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей [Q1: Q3]. Различия показателей считались значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ данных медицинской документации и анамнеза пациентов, включенных в клиническое исследование, показал, что развитие ЭЭД роговицы во всех случаях (100 %) произошло в среднем через 1–1,5 месяца после фактоэмульсификации катаракты с имплантацией заднекамерной интраокулярной линзы (ИОЛ). Лечение всех пациентов в рамках настоящего исследования проводилось через 9–12 месяцев после развития дистрофического заболевания роговой оболочки.

На момент госпитализации в офтальмологический стационар все пациенты (58 человек, 58 глаз) предъявляли жалобы на низкую остроту зрения и наличие «пелены» перед больным глазом, покраснение и слезотечение, периодические резкие болезненные ощущения и постоянное чувство «инородного тела» в больном глазу.

Максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) больного глаза у пациентов обеих групп составляла в среднем 0,03 (табл. 1).

Уровень ВГД больного глаза у всех пациентов находился в пределах референсных значений, составляя в среднем 20 мм рт. ст., и оставался таковым на протяжении всего периода наблюдения (12 мес.). Осмотр переднего отрезка больного глаза позволил выявить следующие изменения у пациентов обеих групп: со стороны бульбарной конъюнктивы отмечалась умеренная инъекция, при осмотре роговой оболочки был выявлен диффузный отек эпителия с мелкими и средними буллами, единичные эрозии, выраженный отек стромы роговицы, крупные складки десцеметовой мембраны, диффузный отек эндотелия (рис. 1а, 2а). Оптический срез роговицы больного глаза был значительно утолщен, что соответствовало результатам пахиметрии (табл. 2, рис. 1б, 2б).

Передняя камера у всех пациентов была средней глубины, влага прозрачная, рисунок радужки рельефный, ИОЛ располагалась в капсульном мешке хрусталика, была центрирована, офтальмоскопия больного глаза затруднена из-за диффузного отека роговицы. По данным В-сканирования больного глаза патологии заднего отрезка не выявлено.

Таблица 1. Динамика остроты зрения у пациентов с ЭД роговицы в зависимости от метода лечения, Me [Q1: Q3]**Table 1.** Dynamics of visual acuity in patients with bullous kerathopathy depending on the treatment method, Me [Q1: Q3]

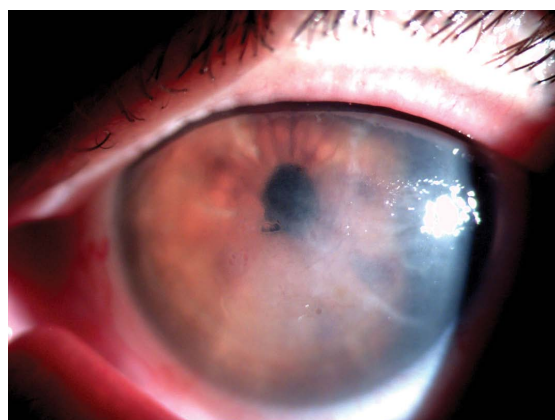
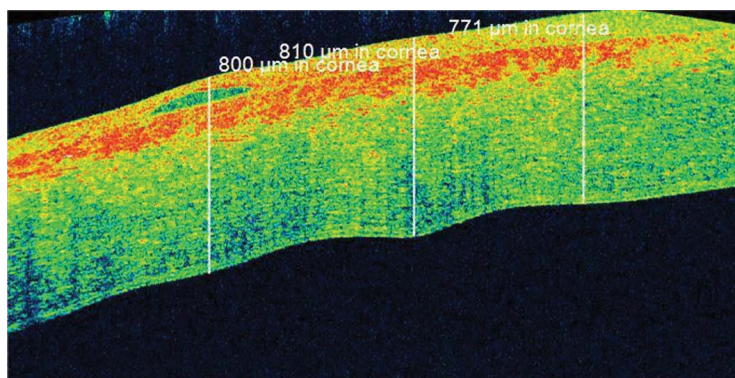
Группа пациентов / Group of patients	Сроки наблюдения / Observation period						
	До лечения / Before treatment	10-е сутки / 10th day	1 мес. / 1st month	3 мес. / 3rd month	6 мес. / 6th month	9 мес. / 9th month	12 мес. / 12th month
Основная / Main group	0,03 [0,02; 0,04]	0,09 [0,08; 0,10]*	0,10 [0,10; 0,20]*	0,20 [0,20; 0,27]*	0,30 [0,20; 0,30]*	0,30 [0,30; 0,37]*	0,30 [0,30; 0,37]*
Сравнения / Control group	0,03 [0,02; 0,04]	0,06 [0,05; 0,07]	0,08 [0,06; 0,09]*	0,07 [0,06; 0,08]*	0,04 [0,03; 0,05]*	0,04 [0,03; 0,0]*	0,03 [0,02; 0,03]*
<i>p</i>	<i>p</i> > 0,05	<i>p</i> < 0,05	<i>p</i> < 0,05	<i>p</i> < 0,05	<i>p</i> < 0,05	<i>p</i> < 0,05	<i>p</i> < 0,05

Примечание: * — уровень статистической значимости различий по сравнению с исходными данными, *p* < 0,05; Me — медиана, Q1 — нижний квартиль, Q2 — верхний квартиль.
 Note: * — the level of statistical significance of differences compared to the original data, *p* < 0.05; Me — median, Q1 — lower quartile, Q2 — upper quartile.

Таблица 2. Динамика толщины роговицы по данным пахиметрии у пациентов с ЭД роговицы в зависимости от метода лечения, Me [Q1: Q3]**Table 2.** Dynamics of corneal thickness by pachymetry data in patients with bullous kerathopathy depending on the treatment method, Me [Q1: Q3]

Группа пациентов / Group of patients	Сроки наблюдения / Observation period						
	До лечения / Before treatment	10-е сутки / 10th day	1 мес. / 1st month	3 мес. / 3d month	6 мес. / 6th month	9 мес. / 9th month	12 мес. / 12th month
Основная / Main group	840 [815; 865]	757 [724; 788]*	686 [653; 746]*	662 [635; 712]*	634 [602; 693]*	593 [572; 650]*	592 [571; 642]*
Сравнения / Control group	846 [814; 859]	814 [785; 834]*	783 [770; 808]*	773 [757; 793]*	782 [760; 800]*	802 [782; 814]*	845 [809; 857]*
<i>p</i>	<i>p</i> > 0,05	<i>p</i> < 0,05	<i>p</i> < 0,05	<i>p</i> < 0,05	<i>p</i> < 0,05	<i>p</i> < 0,05	<i>p</i> < 0,05

Примечание: * — уровень статистической значимости различий по сравнению с исходными данными, *p* < 0,05; Me — медиана, Q1 — нижний квартиль, Q2 — верхний квартиль.
 Note: * — the level of statistical significance of differences compared to the original data *p* < 0.05; Me — median, Q1 — lower quartile, Q2 — upper quartile.

**Рис. 1а.** Биомикроскопическая картина роговицы пациента с ЭД роговой оболочки основной группы до начала лечения**Fig. 1a.** Slit lamp biomicroscopy of the cornea in patient with bullous kerathopathy of main group before treatment**Рис. 1б.** ОКТ-томограмма роговицы пациента с ЭД роговой оболочки основной группы до начала лечения**Fig. 1b.** OCT-tomogram of the cornea in patient with bullous kerathopathy of main group before treatment

На 1-е сутки после операции у пациентов основной группы после интрастромального введения МНЛ крови при биомикроскопии роговицы больного глаза отмечались умеренные отек и гиперемия бульбарной конъюнктивы, умеренный отек эпителия и стромы роговой оболочки, диффузный отек эндотелия. В оптической зоне роговицы обнаруживалась округлой формы четко очерченная зона отслоенной десцеметовой оболочки. Со стороны глубже лежащих отделов оперированного глаза изменений не выявлено. В ходе динамического наблюдения площадь индуцированной отслойки десцеметовой оболочки постепенно уменьшалась, и на 3-и сутки после операции анатомо-топографическое положение десцеметовой мембраны соответствовало норме. На 10-е сутки после операции при биомикроскопии переднего

отрезка глаза у всех пациентов основной группы (100 %) отмечалась следующая картина: остаточная конъюнктивальная инъекция вблизи лимба, эпителий роговой оболочки имел нормальное строение, сохранялся незначительный отек стромы, тонкие складки десцеметовой оболочки и умеренный отек эндотелия.

У пациентов группы сравнения на 10-е сутки от начала курса консервативного лечения при биомикроскопии роговицы больного глаза обнаруживался умеренный отек эпителия, незначительное уменьшение отека стромы и постепенное расправление складок десцеметовой оболочки, однако сохранялся диффузный отек эндотелия.

Через 1 мес. после операции пациенты основной группы (100 %) отмечали значительное уменьшение жалоб со стороны больного глаза и улучшение остроты зрения (табл. 1).

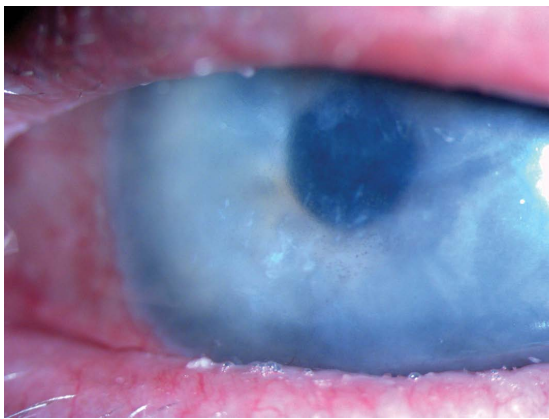


Рис. 2а. Биомикроскопическая картина роговицы пациента с ЭЭД роговой оболочки группы сравнения до начала лечения

Fig. 2a. Slit lamp biomicroscopy of the cornea in patient with bullous keratopathy of the control group before treatment

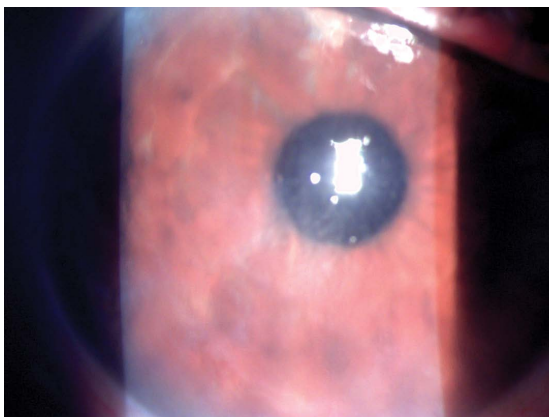


Рис. 3а. Биомикроскопическая картина роговицы пациента с ЭЭД роговой оболочки основной группы через 1 месяц после операции

Fig. 3a. Slit lamp biomicroscopy of the cornea in patient with bullous keratopathy of the control group 1 month after surgery

Биомикроскопический осмотр переднего отрезка больного глаза показал наличие спокойной конъюнктивы век и глазного яблока, нормальное строение переднего эпителия роговицы, передние 2/3 стромы были прозрачны, однако отмечался остаточный отек задней трети стромы, со стороны десцеметовой мембраны визуализировались единичные тонкие складки, незначительный отек эндотелия (рис. 3а).

Пациенты группы сравнения (100 %) через 1 мес. после курса консервативного лечения также указывали на уменьшение жалоб со стороны больного глаза и улучшение остроты зрения (табл. 1). Осмотр переднего отрезка больного глаза показал, что передний эпителий роговицы имел нормальное строение, однако сохранялись крупные складки десцеметовой мембраны, умеренный отек стромы и эндотелия роговой оболочки (рис. 4а).

Через 3 мес. после хирургического лечения у всех пациентов основной группы (100 %) отсутствовали субъективные и объективные признаки роговичного синдрома

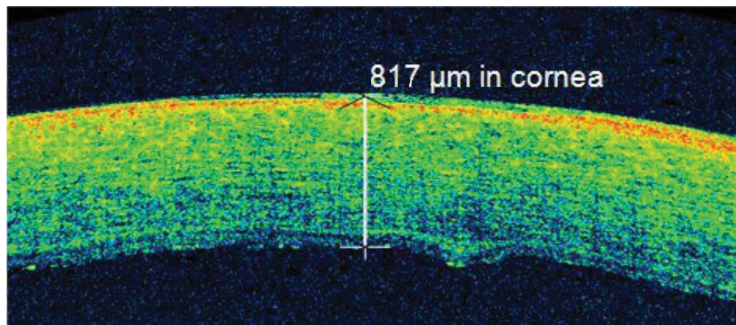


Рис. 2б. ОКТ-томограмма роговицы пациента с ЭЭД роговой оболочки группы сравнения до начала лечения

Fig. 2b. OCT-tomogram of the cornea in patient with bullous keratopathy of the control group before treatment

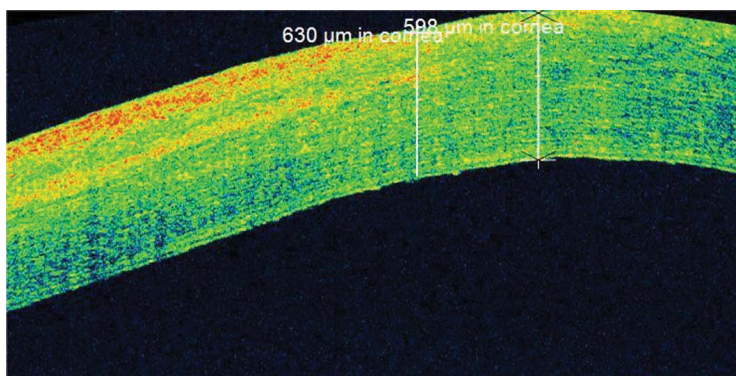


Рис. 3б. ОКТ-томограмма роговицы пациента с ЭЭД роговой оболочки основной группы через 1 месяц после операции

Fig. 3b. OCT-tomogram of the cornea in patient with bullous keratopathy of main group 1 month after surgery

со стороны больного глаза, и пациенты свидетельствовали об удовлетворенности достигнутым уровнем остроты зрения (табл. 1). При биомикроскопии больного глаза эпителий роговицы имел нормальное строение, обнаруживались единичные тонкие складки десцеметовой оболочки. При этом периферические отделы стромы роговицы были прозрачны, лишь в оптической зоне имел место незначительный отек задней трети стромы и эндотелия. Подобная биомикроскопическая картина роговицы больного глаза сохранялась у пациентов основной группы в течение всего срока наблюдения (12 мес.).

У пациентов группы сравнения через 3 мес. после курса консервативного лечения также отсутствовали субъективные признаки роговичного синдрома со стороны больного глаза, острота зрения практически оставалась на достигнутом уровне (табл. 1). По данным биомикроскопии эпителий роговицы имел нормальное строение, однако сохранялись тонкие складки десцеметовой

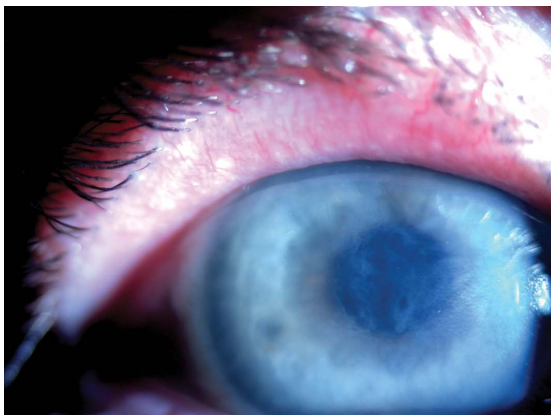


Рис. 4а. Биомикроскопическая картина роговицы пациента с ЭЭД роговой оболочки группы сравнения через 1 месяц после лечения

Fig. 4a. Slit lamp biomicroscopy of the cornea in patient with bullous keratopathy of the control group 1 month after treatment

оболочки, умеренный отек 2/3 стромы и эндотелия. В ходе дальнейшего наблюдения у пациентов группы сравнения отмечалось постепенное, однако неуклонно прогрессирующее усиление жалоб относительно больного глаза, нарастание отека всех слоев роговицы, что закономерно сопровождалось снижением остроты зрения (табл. 1). Через 9 мес. после курса консервативного лечения состояние роговицы больного глаза, по данным биомикроскопии, соответствовало исходному.

Необходимо отметить, что применение представленного метода хирургического лечения ЭЭД роговицы привело к повышению зрительных функций пациентов основной группы. По данным визометрии, уже на 10-е сутки после операции в основной группе отмечалось повышение МКОЗ в 3,0 раза по сравнению с первоначальным уровнем ($p < 0,05$), в то время как в группе сравнения данный показатель увеличился лишь в 2,0 раза ($p < 0,05$) (табл. 1). Через 1 мес. после проведенного лечения показатель МКОЗ в основной группе увеличился в 3,3 раза ($p < 0,05$) от исходного уровня, в группе сравнения — в 2,3 раза ($p < 0,05$) (табл. 1). Через 3 мес. после лечения в основной группе данный показатель статистически значимо увеличился в 6,7 раза ($p < 0,05$) от первоначального уровня, в то время как в группе сравнения оставался на достигнутом к 1-му месяцу уровне. Спустя 6 мес. после хирургического лечения показатель МКОЗ в основной группе увеличился в 10,0 раза ($p < 0,05$) по сравнению с исходным значением и сохранялся на достигнутом уровне в течение всего периода наблюдения (12 мес.) (табл. 1). В группе сравнения через 6 мес. после курса фармакотерапии показатель МКОЗ, напротив, уменьшился в 1,75 раза ($p < 0,05$) от достигнутого к 3-му месяцу уровня и к 9 мес. наблюдения соответствовал значению до начала лечения (табл. 1).

Показатели ОКТ роговицы больного глаза у пациентов обеих групп коррелировали с данными биомикроскопической картины и визометрии. До лечения у всех пациентов

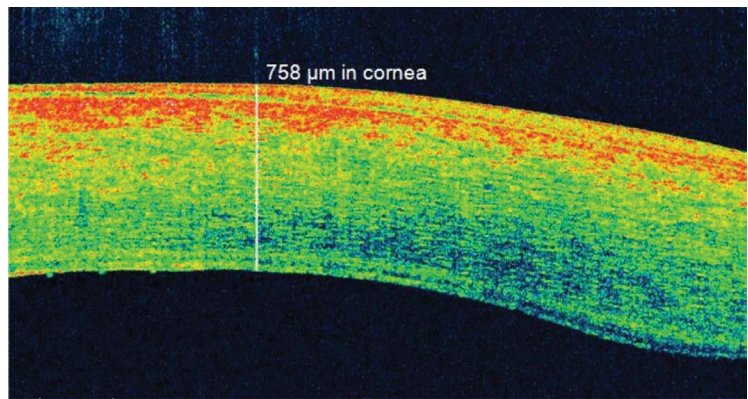


Рис. 4б. ОКТ-томограмма роговицы пациента с ЭЭД роговой оболочки основной группы через 1 месяц после лечения

Fig. 4b. OCT-tomogram of the cornea in patient with bullous keratopathy of the control group 1 month after treatment

(100 %) имело место увеличение толщины роговой оболочки больного глаза на 280 ± 6 мкм от средних нормальных значений ($p < 0,05$) (табл. 2). На 10-е сутки после операции в основной группе показатель пахиметрии уменьшился на 9,9 % ($p < 0,05$) от исходного уровня, в то время как в группе сравнения лишь на 3,4 % ($p < 0,05$) (табл. 2). Через 1 мес. после лечения данный показатель в основной группе уменьшился на 17,1 % ($p < 0,05$) (рис. 3б), а в группе сравнения лишь на 5,4 % ($p < 0,05$) (табл. 2, рис. 4б) от первоначального уровня. Через 9 мес. после хирургического лечения в основной группе показатель пахиметрии уменьшился на 27 % ($p < 0,05$) от исходного значения и оставался стабильным на протяжении 12 мес. наблюдения (табл. 2). В группе сравнения через 9 мес. после курса консервативного лечения данный показатель увеличился на 1,6 % ($p > 0,05$) от достигнутого к 6 месяцам значения, в дальнейшем его рост продолжился, и к 12 месяцам толщина роговицы больного глаза в группе сравнения достигла исходного уровня (табл. 2).

Необходимо отметить, что ни в одном случае у пациентов основной группы не отмечено развития интрали или послеоперационных осложнений со стороны оперированного глаза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из важнейших свойств МНЛ крови является синтез и секреция большого числа цитокинов, регулирующих амплитуду и продолжительность воспалительного и иммунного ответа на местном уровне [8, 9].

Можно предположить, что введение суспензии аутологичных МНЛ крови в заднюю треть стромы роговицы, т.е. максимально близко к патологически измененному эндотелию, обеспечивает локально высокую концентрацию клеток данной популяции. Под влиянием факторов микроокружения происходит активация МНЛ с последующим синтезом и секрецией цитокинов, что позволяет воздействовать на течение патологического процесса

в роговой оболочке [10, 11]. Так, например, вероятно, именно благодаря комплексу естественных цитокинов, обладающих плейотропностью и способностью формировать каскадные цепи, запускается процесс репаративной регенерации дистрофически измененной роговицы [5, 6, 10, 11]. Результатом является значительное уменьшение отека всех слоев роговой оболочки с восстановлением ее толщины, повышением прозрачности и стабильным улучшением зрительных функций больного глаза, что подтверждается данными настоящего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение хирургического, основанного на клеточных технологиях, метода лечения ЭЭД роговицы путем

введения суспензии аутологичных МНЛ крови в заднюю треть стромы роговой оболочки способствует купированию роговичного синдрома и уменьшению отека всех ее слоев с повышением прозрачности и восстановлением нормальной толщины роговицы. Это приводит к значительному и стабильному улучшению зрительных функций больного глаза по сравнению с результатами консервативного лечения ЭЭД роговицы.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Дениско М. С. — концепция, дизайн исследования, получение и обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание статьи;
Кривошеина О. И. — концепция, дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов, утверждение рукописи для публикации;
Иванова Е. В. — получение и обработка данных, анализ и интерпретация результатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Xian B., Zhang Y., Peng Y., Huang J., Li W., Wang W., Zhang M., Li K., Zhang H., Zhao M., Liu X., Huang B. Adult Human Peripheral Blood Mononuclear Cells Are Capable of Producing Neurocyte or Photoreceptor-Like Cells That Survive in Mouse Eyes After Preinduction With Neonatal Retina. *Stem cells translational medicine*. 2016;5(11):1515–1524. DOI: 10.5966/sctm.2015-0395
- Hu J., Wang Y., Jiao J., Liu Z., Zhao C., Zhou Z., Zhang Z., Forde K., Wang L., Wang J., Baylink D.J., Zhang X.B., Gao S., Yang B., Chen Y.E., Ma P.X. Patient-specific cardiovascular progenitor cells derived from integration-free induced pluripotent stem cells for vascular tissue regeneration. *Biomaterials*. 2015;73:51–59. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.09.008
- Аветисов С.Э., Каспарова Е.А., Каспаров А.А., Суббот А.М., Антохин А.И., Павлюк А.С., Фадеева Л.Л., Фефанов С.А. Персонализированная клеточная терапия. III. Клиническая эффективность при лечении заболеваний, вызванных поражением заднего эпителия роговицы. *Гены и клетки*. 2018;XII(4):69–74. [Avetisov S.Eh., Kasparova E.A., Kasparov A.A., Subbot A.M., Antokhin A.I., Pavlyuk A.S., Fadeeva L.L., Feofanov S.A. Personalized cell-based therapy in ophthalmology. III. Clinical efficacy in the treatment of corneal endothelial diseases. *Geny i kletki = Genes and Cells*. 2018;XII(4):69–74 (In Russ.).] DOI: 10.23868/201812049
- Астахов С.Ю., Рикс И.А., Папаян С.С., Каспаров А.А., Каспарова Евг.А., Павлюк А.С., Федотова К. Опыт клинического применения персонализированной клеточной терапии для лечения больных с первичной эндотелиальной дистрофией после факоемульсификации. *Офтальмологические ведомости*. 2017;10(4):6–12. [Astakhov S.Yu., Riks I.A., Papanyan S.S., Kasparov A.A., Kasparova Evg.A., Pavlyuk A.S., Fedotova K. Experience in personalized cell therapy clinical implementation for treatment of patients with primary endothelial dystrophy after phacoemulsification. *Oftalmologicheskie ведомosti = Ophthalmology Journal*. 2017;10(4):6–12 (In Russ.)] DOI: 10.17816/OV1046-12
- Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б. Цитокины в офтальмологии. Уфа: Уфимский полиграфкомбинат; 2008. [Bikbov M.M., Shevchuk N.E., Mal'khanov V.B. Cytokines in ophthalmology. Ufa: Ufimskiy poligrafkombinat; 2008 (In Russ.).]
- Запускалов И.В., Кривошеина О.И. Современная фармакотерапия язвенных поражений роговицы: применение аутологичных мононуклеаров крови. Саабрюкен, Lambert Academic Publishing; 2013. [Zapuskalov I.V., Krivosheina O.I. Modern pharmacotherapy. Saabryuken, Lambert Academic Publishing; 2013. (In Russ.).]
- Патент на изобретение RU 2674237, 05.12.2018. Бюл. № 34. Кривошеина О.И., Дениско М.С., Филиппова Е.О. Способ хирургического лечения эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы. Доступно по: <https://www.fips.ru/> (Ссылка активна на 19.02.2021). [Patent RU 2674237, 05.12.2018. Bul. № 34. Krivosheina O.I., Denisko M.S., Filippova E.O. Method of endothelial-epithelial corneal dystrophy surgical treatment Available from: <https://www.fips.ru/> (Accessed 19th February 2021) (In Russ.)]
- Kado M., Tanaka R., Arita K., Okada K., Ito-Hirano R., Fujimura S., Mizuno H. Human peripheral blood mononuclear cells enriched in endothelial progenitor cells via quality and quantity controlled culture accelerate vascularization and wound healing in a porcine wound model. *Cell Transplant*. 2018 Jul;27(7):1068–1079. DOI: 10.1177/0963689718780307
- Italiani P., Boraschi D. Development and Functional Differentiation of Tissue-Resident Versus Monocyte-Derived Macrophages in Inflammatory Reactions. *Results Probl Cell Differ*. 2017;62:23–43. DOI: 10.1007/978-3-319-54090-0_2
- Yamaguchi T., Higa K., Suzuki T., Nakayama N., Yagi-Yaguchi Y., Dogru M., Satake Y., Shimazaki J. Elevated Cytokine Levels in the Aqueous Humor of Eyes With Bullous Keratopathy and Low Endothelial Cell Density. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;Nov 1;57(14):5954–5962. DOI: 10.1167/iovs.16-20187
- Bhandari V., Reddy J.K., Siddharthan K.S., Singhanian N. Simultaneous Descemet's membrane endothelial keratoplasty and posterior iris-claw-fixated intra ocular lens implantation (IOL) in management of aphakic bullous keratopathy. *Int. Ophthalmol*. 2016;6(3):305–311. DOI: 10.1007/s10792-015-0117-z

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ООО «Гранд Ретина»
Дениско Марьяна Сергеевна
врач-офтальмолог
Московский тракт, 2, Томск, 634050, Российская Федерация
ул. Мокрушина, 9, стр. 16, Томск, 634045, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-2696-7183>

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ООО «Гранд Ретина»
Кривошеина Ольга Ивановна
доктор медицинских наук, профессор
Московский тракт, 2, Томск, 634050, Российская Федерация
ул. Мокрушина, 9, стр. 16, Томск, 634045, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-7509-5858>

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ООО «Гранд Ретина»
Иванова Екатерина Владимировна
врач-офтальмолог
Московский тракт, 2, Томск, 634050, Российская Федерация
ул. Мокрушина, 9, стр. 16, Томск, 634045, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-0125-6449>

ABOUT THE AUTHORS

Siberian State Medical University
LTD Grand Retina
Denisko Maryana S.
ophthalmologist
Moskovsky trakt, 2, Tomsk, 634050, Russian Federation
Mokrushina str., 9, bld. 16, Tomsk, 634045, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2696-7183>

Siberian State Medical University
LTD Grand Retina
Krivosheina Olga I.
MD, Professor
Moskovsky trakt, 2, Tomsk, 634050, Russian Federation
Mokrushina str., 9, bld. 16, Tomsk, 634045, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7509-5858>

Siberian State Medical University
LTD Grand Retina
Ivanova Ekaterina V.
ophthalmologist
Moskovsky trakt, 2, Tomsk, 634050, Russian Federation
Mokrushina str., 9, bld. 16, Tomsk, 634045, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-0125-6449>