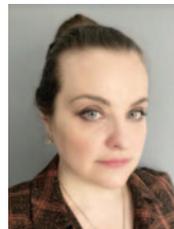


## Клинико-морфологический анализ осложнений эндотелиальной кератопластики (клинические наблюдения)

Ю.Н. Юсеф<sup>1,2</sup>Н.В. Фисенко<sup>1</sup>Т.А. Демура<sup>2</sup>Г.А. Осипян<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»  
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)  
ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):787–798

**Цель:** осуществить клинико-морфологический анализ осложнений кератопластики, выполненной при эндотелиальной дисфункции роговицы различного генеза на примере клинических наблюдений. **Пациенты и методы.** В исследование включены 11 пациентов (11 глаз) с рецидивом буллезной кератопатии (БК), возникшим в разные сроки после эндотелиальной кератопластики. 1-я группа представлена 4 пациентами, которым выполнили повторную заднюю автоматизированную послойную кератопластику (ЗАПК). 2-ю группу составили 7 пациентов, которым была проведена сквозная кератопластика (СКП) после трансплантации десцеметовой мембраны с эндотелием (ТДМ). Всем больным выполнена оптическая когерентная томография (ОКТ) роговицы (RTVue-100, Optovue, США). При кератопластике получены образцы внутриглазной жидкости (ВГЖ) для проведения мультиплексного анализа концентрации биологически активных эндогенных факторов, а также роговичная ткань для гистологического исследования (окрашивание гематоксилином и эозином) и ИГХ-анализа экспрессии панцитокератина, виментина, коллагена III типа. **Результаты.** Анализ клинических наблюдений показал, что рецидив БК проявляется повышением провоспалительных факторов во ВГЖ, отеком, неоваскуляризацией и ремоделированием роговичной ткани с исходом в фиброз. Глаукома является фактором риска развития несостоятельности трансплантата после ЗАПК и ТДМ вследствие персистенции локального воспаления. Среди причин рецидива БК в представленных случаях выявлены неправильное расположение трансплантата (периферическая и центральная отслойка, адаптация эндотелиальной поверхностью к строме пациента), неоднократная пневмотампонада передней камеры, а также генетически детерминированные изменения трансплантата. **Заключение.** Локальный хронический воспалительный процесс при рецидиве БК проявляется структурными изменениями роговицы, что является показанием к проведению рекератопластики. Тип операции — ТДМ/ЗАПК или СКП — следует определять исходя из биомикроскопической и ОКТ-картины роговицы. С учетом высокого риска развития локальной иммунной реакции (особенно в случае неоднократной кератопластики) необходимо назначение в более высоких дозах глюкокортикостероидных лекарственных средств, в ряде случаев — цитотоксических препаратов.

**Ключевые слова:** буллезная кератопатия, эндотелиальная дисфункция роговицы, отслойка трансплантата, несостоятельность трансплантата, трансплантация десцеметовой мембраны с эндотелием, задняя автоматизированная послойная кератопластика

**Для цитирования:** Юсеф Ю.Н., Фисенко Н.В., Демура Т.Ф., Осипян Г.А. Клинико-морфологический анализ осложнений эндотелиальной кератопластики (клинические наблюдения). *Офтальмология*. 2023;20(4):787–798. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-787-798>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# Clinicopathologic Analyses of Failed Endothelial Keratoplasty (the Clinical Cases)

Y.N. Yusef<sup>1,2</sup>, N.V. Fisenko<sup>1</sup>, T.A. Demura<sup>2</sup>, G.A. Osipyany<sup>1</sup>

<sup>1</sup> M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases  
Rossolimo str., 11 A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
Trubetskaya str., 8/2, Moscow, 119991, Russian Federation

## ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):787–798

**Purpose:** To evaluate the clinicopathologic features of failed endothelial keratoplasty. **Methods.** In this study 11 patients (11 eyes) with recurrence of bullous keratopathy (BK) were included. Group 1 consisted of 4 patients who underwent repeat Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK), group 2 included 7 patients who underwent penetrating keratoplasty (PK) after failed Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK). Preoperative anterior segment optical coherence tomography (OCT), RTVue-100, Optovue, USA, was performed. Intraoperatively aqueous humour (AqH) samples were collected for multiplex cytokine analysis. During keratoplasty failed grafts/corneal buttons were obtained and then investigated histologically (hematoxylin/eosin staining, primary antibodies to pancytokeratin, vimentin, collagen III). **Results.** Recurrence of BK in all clinical cases manifests by the increase of inflammatory factors in AqH, corneal edema, neovascularization and remodeling to fibrosis. Glaucoma may induce DMEK/DSAEK graft failure due to chronic local inflammation. In the clinical cases recurrence of BK was caused by peripheral and central graft detachment, rebubbling, graft upside-down orientation and donor corneal genetic disorders. **Conclusions.** Chronic local inflammation (including corneal morphological changes) in patients with BK recurrence is an indication for reoperation. The modification of keratoplasty — DMEK/DSAEK/PK — is determined according to slit-lamp and OCT images of the cornea. High-level risk of immune reaction (especially in cases of three and more times repeated keratoplasty) is the reason for systemic corticosteroid and, sometimes, cytostatic therapy.

**Keywords:** bullous keratopathy, corneal endothelial dysfunction, graft detachment, graft failure, Descemet membrane endothelial keratoplasty, Descemet stripping automated endothelial keratoplasty

**For citation:** Yusef Y.N., Fisenko N.V., Demura T.A., Osipyany G.A. Clinicopathologic Analyses of Failed Endothelial Keratoplasty (the Clinical Cases). *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):787–798. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-787-798>

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

**There is no conflict of interests**

Принято считать, что эндотелиальная дисфункция роговицы возникает при снижении метаболической активности эндотелиальных клеток (ЭК) и постепенном уменьшении их количества. Прогрессирование состояния характеризуется накоплением внутриглазной жидкости (ВГЖ) в строме и развитием хронического отека роговицы, который со временем трансформируется в ее необратимое помутнение. Снижение плотности ЭК может быть осложнением интраокулярных операций, офтальмогипертензии и локального воспаления или клиническим проявлением генетически детерминированных заболеваний эндотелия и десцеметовой мембраны (ДМ), например эндотелиальной дистрофии Фукса [1–3].

Современный подход к хирургическому лечению эндотелиальной дисфункции роговицы заключается в селективной замене пораженных слоев роговицы [4]. Так, в случае хронического отека стромы без признаков ее необратимого помутнения выполняют эндотелиальную кератопластику. К основным видам данной операции относят трансплантацию ДМ с эндотелием (ТДМ) — Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) и заднюю автоматизированную послойную кератопластику (ЗАПК) — Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK). На начальном этапе обеих операций на глазу реципиента производят десцеметорексис

и удаляют ДМ с патологически измененным эндотелием. Принципиальное различие между ТДМ и ЗАПК заключается в толщине используемого кератотрансплантата. При ТДМ она равна около 10–15 мкм, а донорский лоскут представлен ДМ и эндотелием. ЗАПК включает в себя использование кератотрансплантата (40–150 мкм), который, помимо ДМ и эндотелиального слоя, содержит тонкий слой стромы. При наличии фиброзных изменений стромы роговицы выполняют сквозную кератопластику (СКП), то есть замену всех слоев роговицы аналогичной тканью донора [5–7].

Основным осложнением ТДМ и ЗАПК является неполное прилегание эндотелиального трансплантата к задней поверхности стромы роговицы реципиента. Среди причин формирования так называемой «ложной камеры» выделяют неполное удаление ДМ или повреждение волокон стромы в пределах зоны десцеметорексиса, децентрацию трансплантата и его расположение эндотелием в направлении роговицы реципиента [8, 9]. Несостоятельность трансплантата — осложнение ТДМ и ЗАПК, которое обусловлено дисфункцией эндотелиального слоя. К факторам риска развития данного состояния относят исходно низкое качество эндотелия роговицы донора, повреждение ЭК на этапах получения и имплантации трансплантата (в большей степени

Ю.Н. Юсеф, Н.В. Фисенко, Т.А. Демура, Г.А. Осипян

Контактная информация: Фисенко Наталья Владимировна [natfisenko@mail.ru](mailto:natfisenko@mail.ru)

Клинико-морфологический анализ осложнений эндотелиальной кератопластики...

при ТДМ), развитие локальной фиброзно-экссудативной реакции, неоднократную пневмотампонаду передней камеры глаза реципиента, офтальмогипертензию, антиглаукомные операции и другие интраокулярные хирургические вмешательства. Как правило, клиническими проявлениями несостоятельности трансплантата являются помутнение стромы и в ряде случаев появление в ней новообразованных сосудов, а также отек эпителия и буллы. Возможно появление персистирующего эпителиального дефекта [10–12].

Определение тактики лечения перечисленных выше осложнений ЗАПК и ТДМ основано на анализе строения структур переднего сегмента глаза по данным биомикроскопии и таких специфических методов исследования, как оптическая когерентная томография (ОКТ), конфокальная сканирующая микроскопия, сканирующая проекционная кератотопография. Кроме того, в случае проведения рекератопластики могут быть получены образцы роговицы и (или) кератотрансплантата для проведения морфологического исследования.

**Цель** — осуществить клинико-морфологический анализ осложнений кератопластики, выполненной при эндотелиальной дисфункции роговицы различного генеза, на примере клинических наблюдений.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 11 пациентов (11 глаз) с рецидивом БК, возникшим в разные сроки после ТДМ или ЗАПК. Всем больным проводили

стандартное офтальмологическое обследование и ОКТ (RTVue-100, модуль САМ-L, Optovue, США). Визуализация и подсчет ЭК методом зеркальной эндотелиальной микроскопии были затруднены из-за низкой прозрачности роговицы. Первую группу составили 4 пациента, которым проводили повторную ЗАПК. Вторая группа была представлена 7 пациентами, которым выполняли СКП после ТДМ (табл. 1).

**Иммунологический анализ внутриглазной жидкости.** В начале операции пациентам 1, 2, 3, 4, 5 (из основных групп), а также 8 больным (8 глаз) с диагнозом «незрелая катаракта», включенным в группу сравнения (операция — факоэмульсификация с имплантацией ИОЛ) через парацентез проводили забор водянистой влаги (объем 100–150 мкл) из передней камеры глаза инсулиновым шприцом (игла 30G). Полученные образцы ВГЖ хранили при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ , а непосредственно перед проведением иммунологического исследования размораживали в условиях  $18-20^{\circ}\text{C}$ , центрифугировали (при температуре  $4^{\circ}\text{C}$ , скорость — 10 000 оборотов/мин, длительность — 10 минут). Концентрацию цитокинов (IL — Interleukin: IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12(p70), IL-13, IL-17; G-CSF — Granulocyte Colony-Stimulating Factor; Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor — GM-CSF; Interferon- $\gamma$  — IFN- $\gamma$ ; Monocyte Chemoattractant Protein-1 — MCP-1; Macrophage Inflammatory Protein-1 $\beta$  — MIP-1 $\beta$ ; Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  — TNF- $\alpha$ ) в ВГЖ определяли с помощью лазерного иммуноанализатора Bio-Plex 200 System

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

**Table 1.** Clinical characteristics of patients

Пациент / Patient	Пол, возраст / Gender, age	Первичное заболевание / Primary disease	Коморбидное состояние / Ocular comorbidities	Вид кератопластики / Primary keratoplasty
<b>Группа 1 / Group 1</b>				
1	М., 65 лет / M., 65 yo	Псевдофакичная БК / Pseudophakic BK	ПОУГ IIIA (оперированная) / POAG IIIA (underwent trabeculectomy)	ЗАПК / DSAEK
2	М., 66 лет / M., 66 yo	Псевдофакичная БК / Pseudophakic BK	ПОУГ IIIA (оперированная) / POAG IIIA (underwent trabeculectomy)	ЗАПК / DSAEK
3	М., 77 лет / M., 77 yo	Псевдофакичная БК / Pseudophakic BK	Нет / No	ЗАПК / DSAEK
4	М., 74 года / M., 74 yo	БК (дислокация ИОЛ, декомпенсация ВГД) / BK (IOL dislocation, IOP decompensation)	ПОУГ IIIA (оперированная) / POAG IIIA (underwent trabeculectomy)	ЗАПК / DSAEK
<b>Группа 2 / Group 2</b>				
5	М., 72 года / M., 72 yo	Псевдофакичная БК / Pseudophakic BK	ПОУГ IIIA / POAG IIIA	ТДМ / DMEK
6	Ж., 86 лет / F., 86 yo	ЭД Фукса / FECD	ПОУГ IIA, ВМД (экссудативная форма) / POAG IA, wet Age-related macular degeneration	ТДМ / DMEK
7	Ж., 51 год / F., 51 yo	БК после антиглаукомной операции / BK (post-glaucoma surgery)	Вторичная глаукома IA / Secondary glaucoma IA	ТДМ / DMEK
8	М., 88 лет / M., 88 yo	ЭД Фукса / FECD	Нет / No Нет / No	ТДМ / DMEK
9	М., 76 лет / M., 76 yo	БК (исход кератоиридоциклита) / BK (post-keratoiridocyclitis)	Нет / No	ТДМ / DMEK
10	М., 71 год / M., 71 yo	БК после антиглаукомной операции / BK (post-glaucoma surgery)	ПОУГ III-IVA (оперированная) / POAG III-IVA (underwent trabeculectomy)	ТДМ / DMEK
11	М., 65 лет / M., 65 yo	Псевдофакичная БК / Pseudophakic BK	Нет / No	ТДМ после ЗАПК / DMEK after DSAEK

Примечание: БК — буллезная кератопатия, ВГД — внутриглазное давление, Ж — женщина, ЗАПК — задняя автоматизированная послойная кератопластика, ИОЛ — интраокулярная линза, М — мужчина, ПОУГ — первичная открытоугольная глаукома, ТДМ — трансплантация десцеметовой мембраны с эндотелием, ЭД Фукса — эндотелиальная дистрофия Фукса.

Note: BK — bullous keratopathy, DMEK — Descemet membrane endothelial keratoplasty, DSAEK — Descemet stripping automated endothelial keratoplasty, F — female, FECD — Fuchs endothelial corneal dystrophy, IOL — intraocular lens, IOP — intraocular pressure, M — male, POAG — primary open-angle glaucoma, yo — year old.

(Bio-Rad, США) методом флуоресцентной проточной цитометрии с использованием стандартной 17-плексной тест-системы Bio-Plex Pro Human Cytokine Grp I Panel 17-plex (Bio-Rad, США). Обработку результатов осуществляли с помощью приложения Bio-Plex Manager 6,0 Properties (Bio-Rad, США) и учитывали нижний предел чувствительности (limit of detection — LOD). Для группы сравнения количественные переменные были представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]), статистический анализ данных выполнен с использованием программы IBM SPSS Statistics 23.

**Морфологическое исследование.** За время наблюдения 11 больным была проведена рекератопластика и получены образцы роговичной ткани. При повторной ЗАПК (пациенты 1, 2, 3, 4) материал для морфологического исследования был представлен трансплантатом (ЭК, ДМ и задняя строма), при СКП (пациенты 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11) — роговицей пациента (эпителий, боуменова мембрана, строма) и трансплантатом (ДМ и ЭК).

Образцы роговичной ткани фиксировали в 10 % нейтральном растворе формалина с фосфатным буфером и после гистологической проводки заливали в парафин. Суммарное время подготовки парафиновых блоков не превышало 48 часов. Затем микрокератомом выполняли не менее 22 серийных срезов толщиной 3–4 мкм,

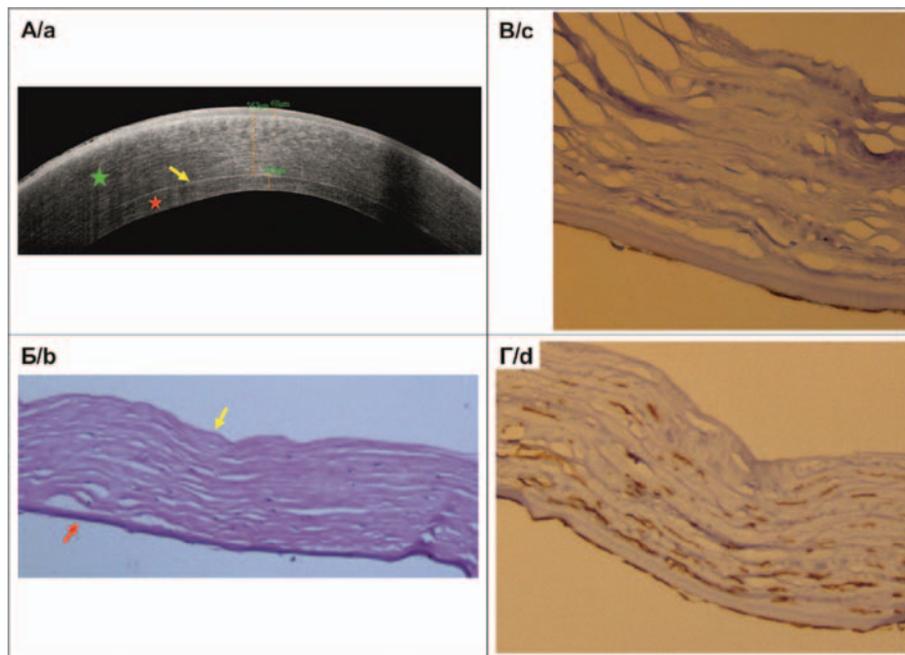
которые фиксировали на предметных стеклах, покрытых полилизинном (Mainzel Glaser, Polylysine, Германия), и инкубировали в термостате при 37 °С в течение 12 ч. Срезы депарафинировали и регидратировали. По одному препарату от каждого случая окрашивали гематоксилином и эозином. Остальные препараты использовали для проведения иммуногистохимических (ИГХ) реакций. Визуализацию осуществляли с использованием микроскопа Leica DM-2500 с фотокамерой Leica DFC 295 (Leica Microsystems, Швейцария).

**Иммуногистохимические методы.** Исследование проводили на депарафинизированных срезах толщиной 3 мкм по стандартным протоколам. Использовали первичные моноклональные антитела к панцитокератину — маркеру эпителиальных клеток (Cytokeratin AE1/AE3, Dako Inc., 1:200), виментину — маркеру клеток мезенхимального происхождения (V9, Dako Inc., 1:200) и коллагену III типа (Collagen III, ThermoFischer Scientific, 1:200). ИГХ-реакцию считали положительной при коричневом окрашивании цитоплазмы клеток (Cytokeratin AE1/AE3 и V9) и экстрацеллюлярного матрикса — ЭЦМ (Collagen III). В качестве отрицательного контроля использовали образцы исследуемых срезов, на которых проводили стандартные ИГХ-реакции без добавления первичных антител.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Клинические наблюдения первой группы

В период с 2009 по 2016 г. в ФГБНУ «НИИ глазных болезней имени М.М. Краснова» больным, включенным в первую группу, выполнили ЗАПК по поводу псевдофакичной БК (пациенты 1, 2 и 3) или БК, возникшей вследствие травматической дислокации ИОЛ и длительной офтальмогипертензии (пациент 4). Интра- и постоперационных осложнений отмечено не было. После ЗАПК всем больным проводили стандартное антибактериальное и противовоспалительное лечение. Основным коморбидным состоянием у пациентов 1, 2 и 4 была первичная оперированная открытоугольная глаукома IIIA, у пациента 3 сопутствующей офтальмопатологии не установлено (табл. 1). В 2019–2020 гг. все больные отметили снижение остроты зрения, появление слезотечения и умеренной светобоязни. Необходимо отметить,



**Рис. 1.** Пациент 1: А — оптическая когерентная томограмма роговицы: строма отмечена зеленой звездочкой, интерфейс — желтой стрелкой, трансплантат — красной звездочкой; Б — трансплантат, окраска гематоксилин/эозин,  $\times 100$ . Стромальная поверхность отмечена желтой стрелкой, десцеметова мембрана — красной стрелкой; В — экспрессия панцитокератина в эндотелиальных клетках трансплантата,  $\times 400$ ; Г — экспрессия виментина в клетках стромы трансплантата,  $\times 200$

**Fig. 1.** Patient 1: a — optical coherence tomography: stroma — green star, interface — yellow arrow, graft — red star; b — graft, hematoxylin/eosin staining,  $\times 100$ . Stromal side — yellow arrow, Descemet membrane — red arrow; c — pan-cytokeratin expression in graft' endothelial cells,  $\times 400$ ; d — vimentin expression in graft' stromal cells of the graft,  $\times 200$

**Таблица 2.** Характеристика видов хирургических вмешательств и сроки их проведения у пациентов, включенных в исследование**Table 2.** Characteristics of surgical procedures and intervals between them

Пациент / Patient	Кератопластика / Keratoplasty				Рекератопластика / Rekeratoplasty	Интервал между кератопластиками / Interval between keratoplasty and rekeratoplasty
	Тип / Type	Ранний послеоперационный период (в течение 1 месяца) / Early post-operative period (1 month)		Поздние и отдаленные сроки после операции / Late and long-time post-operative periods		
		Положение трансплантата (ОКТ) / Graft position (OCT)	Хирургические вмешательства / Surgical manipulation	Антиглаукомное хирургическое вмешательство / Glaucoma surgery type		
<b>Группа 1 / Group 1</b>						
1	ЗАПК / DSAEK	Правильное / Well positioned	Нет / No	Нет / No	ЗАПК / DSAEK	3 года / 3 years
2	ЗАПК / DSAEK	Правильное / Well positioned	Нет / No	Синустрабекулэктомия с имплантацией трубчатого дренажа / Trabeculectomy combined with silicone tube implantation	ЗАПК / DSAEK	3 года / 3 years
3	ЗАПК / DSAEK	Правильное / Well positioned	Нет / No	Нет / No	ЗАПК / DSAEK	5 лет / 5 years
4	ЗАПК / DSAEK	Правильное / Well positioned	Нет / No	Нет / No	ЗАПК / DSAEK	10 лет / 10 years
<b>Группа 2 / Group 2</b>						
5	ТДМ / DMEK	Правильное / Well positioned	Нет / No	Синустрабекулэктомия / Trabeculectomy	СКП / PK	11 лет
6	ТДМ / DMEK	Центральная и периферические отслойки трансплантата / Central and peripheral graft detachments	Повторная тампонада газом SF6 20 % передней камеры глаза / F620 % anterior chamber tamponade	Нет / No	СКП / PK	6 месяцев / 6 months
7	ТДМ / DMEK	Центральная и периферическая отслойка трансплантата / Central and peripheral graft detachments	Разделение передних синехий. Повторная тампонада газом SF6 20 % передней камеры глаза / Anterior synechiae dissection. F620 % anterior chamber tamponade	Синустрабекулэктомия / Trabeculectomy	СКП / PK	8 месяцев / 8 months
8	ТДМ / DMEK	Локальная периферическая отслойка трансплантата в проекции ДМ пациента / Peripheral graft detachment underneath residual DM	Нет / No	Нет / No	СКП / PK	24 месяца / 24 months
9	ТДМ / DMEK	Децентрация трансплантата сверху от десцеметорексиса / Graft decentration over descemetorhexis	Нет / No	Нет / No	СКП / PK	6 месяцев / 6 months
10	ТДМ / DMEK	Локальные периферические отслойки трансплантата в проекции повреждения задних слоев стромы / Peripheral graft detachments underneath damaged posterior stroma	Нет / No	Нет / No	СКП / PK	18 месяцев / 18 months
11	ТДМ после ЗАПК / DMEK after DSAEK	Правильное. Трансплантат утолщен / Well positioned. Graft is thick	Нет / No	Нет / No	СКП / PK	9 месяцев / 9 months

Примечание: ЗАПК — задняя автоматизированная послойная кератопластика, ОКТ — оптическая когерентная томография, СКП — сквозная кератопластика, ТДМ — трансплантация десцеметовой мембраны с эндотелием.

Note: DMEK — Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty, DSAEK — Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty, OCT — optical coherence tomography, PK — penetrating keratoplasty.

что у пациента 2 подобные симптомы возникли в течение 2 месяцев после повторной антиглаукомной операции, у пациента 4 — на фоне повышения внутриглазного давления (табл. 2).

При биомикроскопии у всех пациентов первой группы были выявлены эпителиальные буллы, диффузный отек и складки стромы роговицы и кератотрансплантата. На ОКТ-изображении во всех случаях отмечено увеличение вертикального размера поперечного среза роговицы реципиента и трансплантата. При послойном анализе структурных изменений методом ОКТ обнаружены микрокисты и буллы эпителия, разреженность волокон, лакуны и вертикальные стрии в строме.

Гиперрефлективная линия на ОКТ-картине соответствовала зоне интерфейса (прилегания эндотелиального трансплантата к задней поверхности стромы) и была менее выражена у пациента 1 по сравнению с пациентами 2, 3, 4 (рис. 1А, 2А). На основании полученных данных всем больным был поставлен диагноз «эндотелиальная дисфункция кератотрансплантата» и выполнена повторная ЗАПК (табл. 2).

Морфологическое исследование удаленных трансплантатов показало выраженные дистрофические изменения ЭК в виде ядер вытянутой гантелевидной формы и неоднородной цитоплазмы с мелкими прозрачными каплевидными включениями. ДМ во всех случаях

была интактна и адаптирована к задней поверхности стромы (рис. 1Б, 2Б). Окрашивание гематоксилином и эозином парафинового среза трансплантата пациента 1 выявило рыхлое расположение волокон ЭЦМ стромы и отсутствие признаков фиброза, в том числе в зоне наружной поверхности, ранее формировавшей интерфейс с собственной роговицей (рис. 1Б). Проведенное ИГХ-исследование в этом случае показало наличие панци-токератина в цитоплазме ЭК и высокий уровень экспрессии виментина в виде коричневого окрашивания цитоплазмы кератоцитов (рис. 1В, 1Г). При этом накопления маркера коллагена III типа, свидетельствующего о наличии участков фиброза ЭЦМ стромы, не обнаружено. У пациентов 2, 3 и 4 отмечена неоднородная структура трансплантата: рыхло расположенные волокна задней стромы со слабовыраженной клеточной инфильтрацией и участками неангиогенеза постепенно сменяются зонами повышенной плотности ЭЦМ, наиболее выраженной в области наружной поверхности трансплантата (рис. 2Б). Панцитокератин определяется в цитоплазме единичных ЭК, виментин — в цитоплазме кератоцитов и эндотелии новообразованных сосудов задней стромы (рис. 2В). Маркер коллагена III типа накапливается в передних

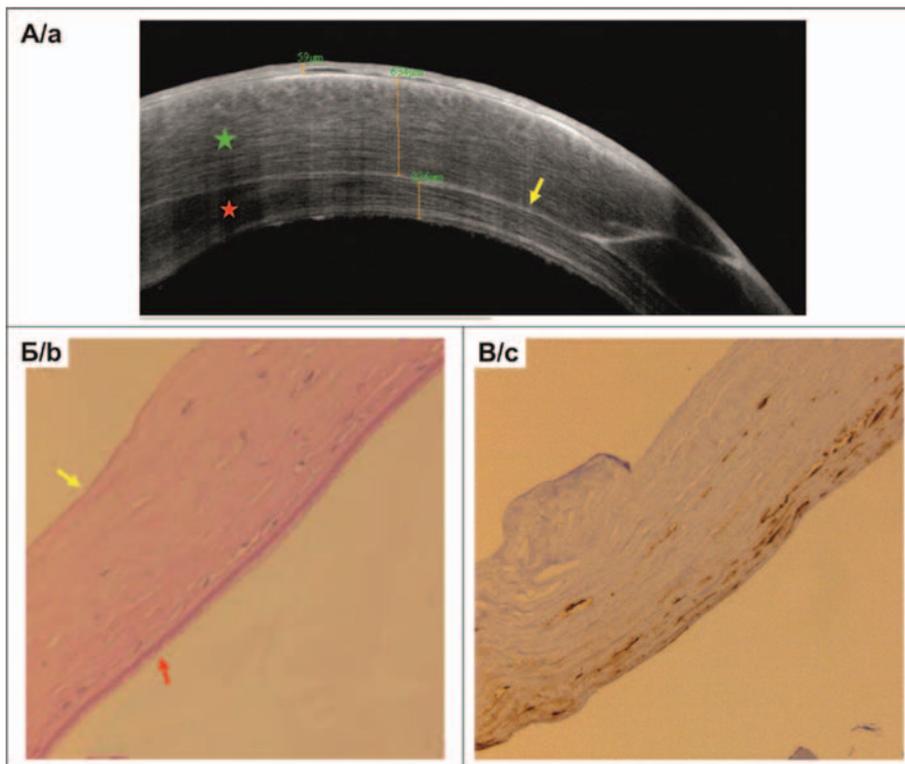
отделах стромы трансплантата, что подтверждает процесс ремоделирования ЭЦМ с исходом в фиброз.

При анализе состава ВГЖ было выявлено повышение уровня провоспалительных факторов у пациента 1 (IL-6 — 418,48 пг/мл, IL-8 — 2,16 пг/мл, IFN $\gamma$  — 2,86 пг/мл, MCP-1 — 77,61 пг/мл, G-CSF — 1,19 пг/мл), пациента 2 (IL-6 — 407,2 пг/мл, IL-8 — 4,07 пг/мл, IFN $\gamma$  — 2,48 пг/мл, MCP-1 — 100,60 пг/мл, G-CSF — 35,36 пг/мл), пациента 3 (IL-6 — 25,11 пг/мл, IL-8 — 3,09 пг/мл, IFN $\gamma$  — 2,02 пг/мл, MCP-1 — 138,44 пг/мл, MIP-1 $\beta$  — 2,95 пг/мл), пациента 4 (IL-6 — 72,71 пг/мл, IL-8 — 2,08 пг/мл, IFN $\gamma$  — 1,78 пг/мл, MCP-1 — 74,64 пг/мл). Показатели группы сравнения — IL-6: 2,09 [0,70; 3,84] пг/мл, LOD — 0,34 пг/мл; IL-8: 0,13 [0,04; 0,48] пг/мл, LOD — 0,36 пг/мл; IFN $\gamma$ : 0,94 [0,24; 1,00] пг/мл, LOD — 1,05 пг/мл; MCP-1: 57,165 [32,49; 61,62] пг/мл, LOD — 0,44 пг/мл; G-CSF: 0,08 [0,07; 0,08] пг/мл, LOD — 3,63 пг/мл; MIP-1 $\beta$ : 0,71 [0,26; 1,01] пг/мл, LOD — 1,41 пг/мл).

### Клинические наблюдения второй группы

В период с 2009 по 2020 г. в ФГБНУ «НИИ глазных болезней имени М.М. Краснова» больным, включенным во вторую группу, была выполнена ТДМ по поводу БК

различной этиологии (пациенты 5, 7, 9, 10), ЭД Фукса в стадии булл (пациенты 6 и 8) и дисфункции эндотелиального трансплантата (пациент 11 — состояние после ЗАПК). Основным коморбидным заболеванием у пациентов 5, 6, 8, 10 была первичная открытоугольная глаукома, у пациента 7 — вторичная глаукома (табл. 1). Интраоперационные осложнения ТДМ ни в одном случае отмечены не были. Всем больным в послеоперационном периоде проводили стандартное антибактериальное и противовоспалительное лечение. При анализе положения трансплантата на 3–5-е сутки после кератопластики обнаружена его локальная периферическая отслойка от стромы роговицы у пациентов 8 и 10. Обширная зона неприлегания трансплантата в центральной части сопровождалась диффузным отеком роговицы у пациентов 6 и 7. После повторной тампонады передней камеры глаза в этих случаях отмечена полная адаптация трансплантата к задней поверхности стромы. В отдаленные сроки после ТДМ у пациентов 5 и 7 выполнена антиглаукомная операция



**Рис. 2.** Пациент 2: А — оптическая когерентная томограмма роговицы: строма отмечена зеленой звездочкой, интерфейс — желтой стрелкой, трансплантат — красной звездочкой; Б — трансплантат, окраска гематоксилин/эозин,  $\times 200$ . Стромальная поверхность отмечена желтой стрелкой, десцеметова мембрана — красной стрелкой; В — экспрессия виментина в клетках стромы трансплантата,  $\times 200$

**Fig. 2.** Patient 2: a — optical coherence tomography: stroma — green star, interface — yellow arrow, graft — red star; b — graft, hematoxylin/eosin staining,  $\times 200$ . Stromal side — yellow arrow, Descemet membrane — red arrow; c — vimentin expression in graft' stromal cells of the graft,  $\times 200$

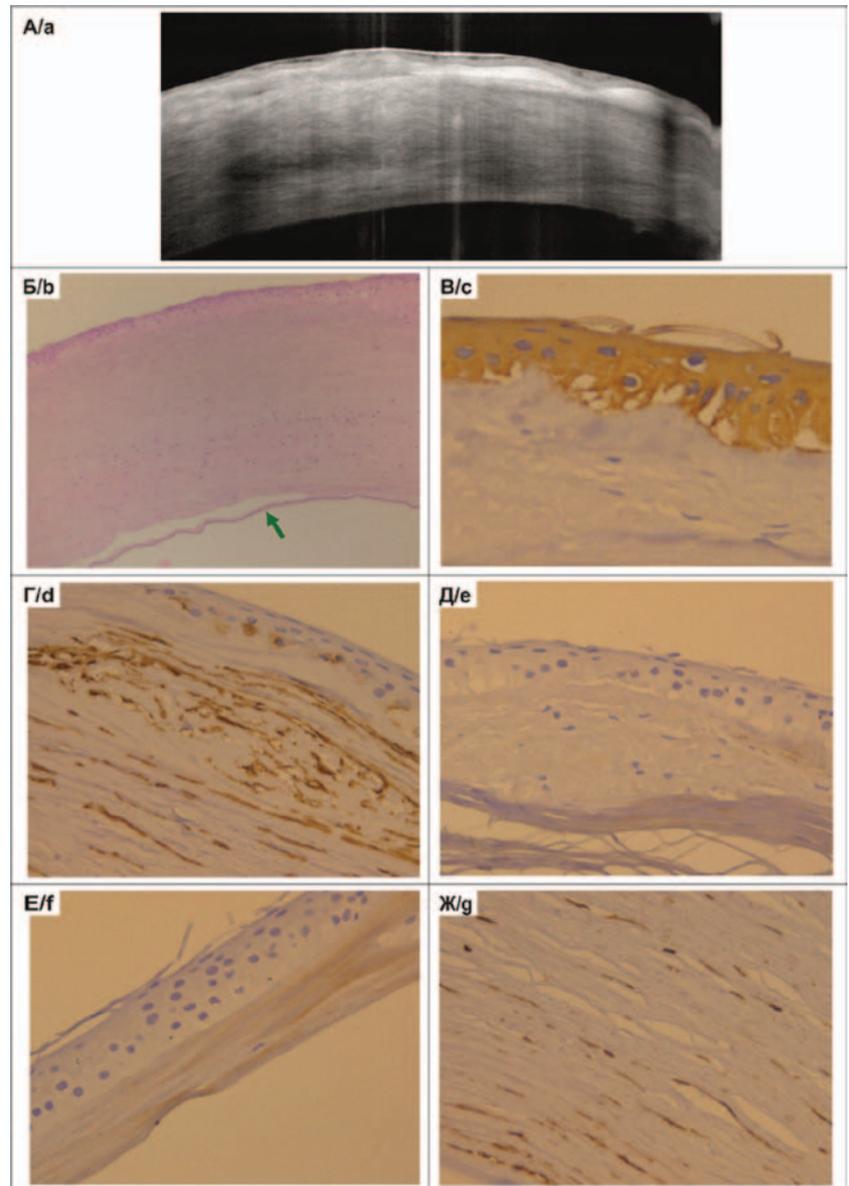
в связи с декомпенсацией внутриглазного давления на максимальном медикаментозном гипотензивном режиме (табл. 2).

В разные сроки после ТДМ все пациенты отметили снижение остроты зрения, появление слезотечения и умеренной светобоязни (табл. 2). При биомикроскопии выявлены эпителиальные буллы, диффузный отек и складки стромы роговицы, в ряде случаев (пациенты 6, 7 и 8) — периферическая или центральная отслойка кератотрансплантата. Всем больным была проведена СКП. Результаты анализа состояния роговицы по данным ОКТ, выполненной перед СКП, и морфологического исследования образцов ткани представлены для каждого клинического наблюдения.

**Пациент 5.** По данным ОКТ роговицы ее эпителиальный слой неравномерно утолщен и содержит большое количество мелких булл. Субэпителиально расположена ткань высокой оптической плотности, которая прилежит к передней поверхности стромы. Боуменова мембрана не определяется. Вертикальный размер стромы равномерно увеличен, она представляет собой гиперрефлективную зону с единичными лакунами. ДМ пациента и эндотелиальный трансплантат не визуализируются (рис. 3А). При морфологическом исследовании с окрашиванием гематоксилином и эозином выявлена гидропическая дистрофия (увеличение размера ядер и цитоплазмы) эпителиальных клеток и тонкостенные интраэпителиальные кисты (рис. 3Б). Кроме того, отмечена выраженная экспрессия панцитокератина в виде коричневого окрашивания цитоплазмы эпителиоцитов, а также умеренное накопление виментина в базальных клетках эпителия (рис. 3В, 3Г). Боуменова мембрана деформирована на большом протяжении из-за врастания плотной соединительной ткани (рис. 3Б). При ИГХ-исследовании в этих зонах обнаружена выраженная экспрессия виментина в виде коричневого окрашивания цитоплазмы фибробластов, что является признаком начала процесса ремоделирования ткани (рис. 3Г). Отмечены также участки субэпителиального накопления коллагена III типа, что свидетельствует, вероятно, о фиброзировании ткани (рис. 3Е).

ЭЦМ матрикс передних и средних отделов стромы отличается плотным

расположением волокон и низким содержанием клеток. В то же время отмечена выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация задней стромы, накопление кератоцитов и образование тонкостенных сосудов (рис. 3Б, 3Ж). Эндотелиальный трансплантат отслоен от задней поверхности стромы практически на всем протяжении (рис. 3Б), ЭК не определяются. Флуоресцентная



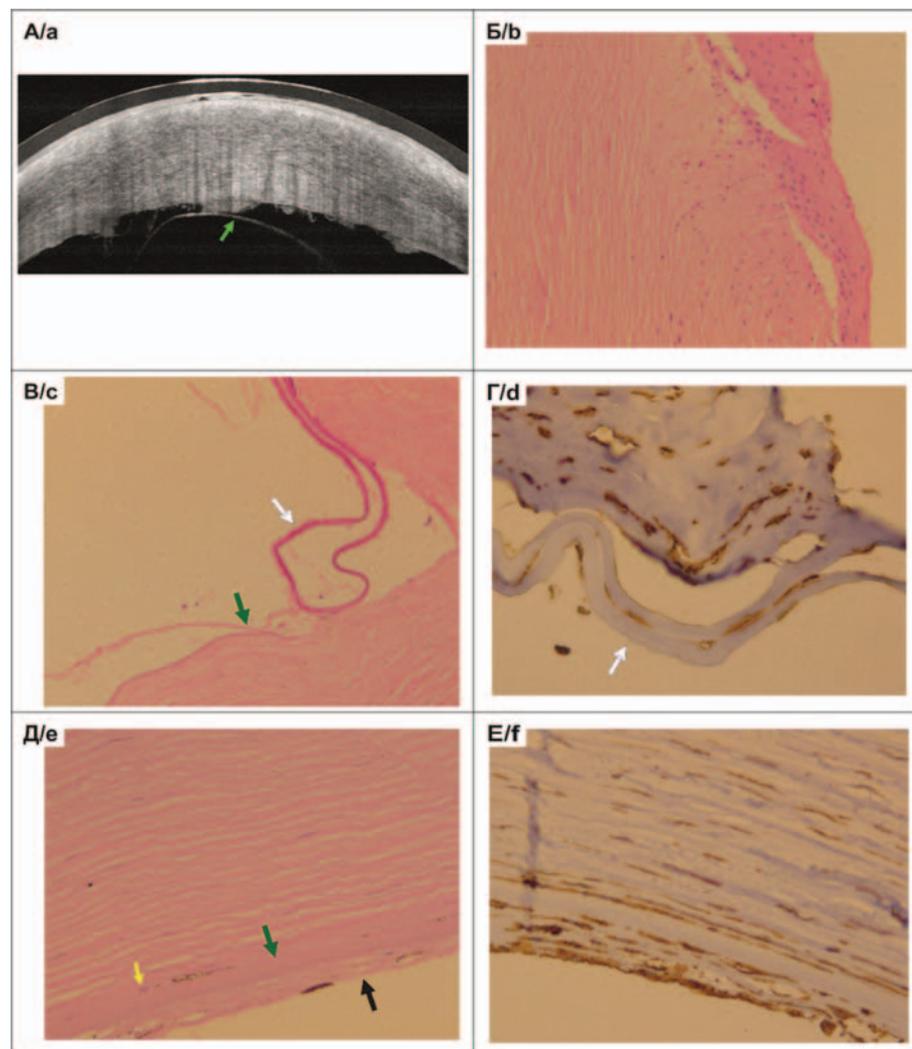
**Рис. 3.** Пациент 5: А — оптическая когерентная томограмма роговицы; Б — роговица, окраска гематоксилин/эозин,  $\times 100$ . Трансплантат отмечен зеленой стрелкой; В — экспрессия панцитокератина в эпителиальных клетках,  $\times 400$ ; Г — экспрессия виментина в базальном слое эпителия и клетках соединительной ткани,  $\times 400$ ; Д — экспрессия коллагена III типа в соединительной ткани,  $\times 400$ ; Е — экспрессия коллагена III типа в соединительной ткани,  $\times 400$ ; Ж — экспрессия виментина в клетках стромы,  $\times 400$

**Fig. 3.** Patient 5: a — cornea, optical coherence tomography image; b — cornea, hematoxylin/eosin staining,  $\times 100$ . Graft — green arrow; c — pan-cytokeratin expression in epithelial cells,  $\times 400$ ; d — vimentin expression in basal epithelial cells and connective tissue cells,  $\times 400$ ; e — collagen III in connective tissue,  $\times 400$ ; f — collagen III in connective tissue,  $\times 400$ ; g — vimentin expression in stromal cells,  $\times 400$

проточная цитометрия ВГЖ показывает повышение уровня IL-8 — 1,86 пг/мл (аналогичный показатель в группе сравнения — 0,13 [0,04; 0,48] пг/мл, LOD — 0,36 пг/мл).

**Пациент 6.** На ОКТ-картине в центральной зоне роговицы эпителиальный слой отсутствует, парацентрально истончен, на периферии утолщен, с единичными буллами. Боуменова мембрана сохранена и визуализируется как гиперрефлективная линия. Вертикальный размер стромы увеличен, отмечены разреженность волокон, лакуны и стрии. Кроме того, выявлена нерегулярность

задней поверхности стромы в виде волокон, проницающих в переднюю камеру глаза. Трансплантат не прилежит к строме практически на всем протяжении (рис. 4А). На отдельных ОКТ-срезах в передней камере определяется линейная структура, сходная с ДМ пациента. При морфологическом исследовании подтверждено отсутствие эпителиальных клеток на базальной мембране в центральной зоне и патологическое утолщение слоя на периферии. Кроме того, отмечена гидропическая дистрофия эпителиоцитов, единичные тонкостенные кисты и локальный акантоз базальных клеток. ЭЦМ



**Рис. 4.** Трансплантат отмечен зеленой стрелкой, десцеметова мембрана пациента — белой стрелкой, эндотелиальные клетки — желтой стрелкой, ретрокорнеальная мембрана — черной стрелкой. А — пациент 6. Оптическая когерентная томограмма роговицы; Б — пациент 6. Роговица, окраска гематоксилин/эозин,  $\times 200$ ; В — пациент 6. Роговица, окраска гематоксилин/эозин,  $\times 200$ ; Г — пациент 6. Экспрессия виментина в эндотелиальных клетках,  $\times 400$ ; Д — пациент 7. Роговица, окраска гематоксилин/эозин,  $\times 400$ ; Е — пациент 7. Экспрессия виментина в клетках стромы, эндотелиальных клетках и ретрокорнеальной мембране,  $\times 400$

**Fig. 4.** Graft — green arrow, Descemet membrane — white arrow, endothelial cells — yellow arrow, retrocorneal membrane — black arrow. a — patient 6. Cornea, optical coherence tomography image; b — patient 6. Cornea, hematoxylin/eosin staining,  $\times 200$ ; c — patient 6. Cornea, hematoxylin/eosin staining,  $\times 200$ ; d — patient 6. Vimentin expression in endothelial cells,  $\times 400$ ; e — patient 7. Cornea, hematoxylin/eosin staining,  $\times 400$ ; f — patient 7. Vimentin expression in stromal cells, endothelial cells, retrocorneal membrane,  $\times 400$

стромы представлен разреженными волокнами и единичными новообразованными тонкостенными сосудами. Передний отдел стромы характеризуется выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией, характерной для острого локального воспалительного процесса (рис. 4Б). При ИГХ-исследовании макрофаги, лимфоциты и лейкоциты, а также кератоциты характеризуются высоким уровнем экспрессии виментина. Практически во всей зоне десцеметорексиса задний край парафинового среза роговицы представляет собой преддесцеметовую поверхность стромы, только на отдельных участках к ней адаптирован поврежденный трансплантат. Помимо этого, обнаружена ДМ пациента с характерными для ЭД Фукса изменениями — неровной эндотелиальной поверхностью с каплевидными образованиями и расположенными между ними ЭК, отличающимися высокими уровнем экспрессии виментина (рис. 4В, 4Г).

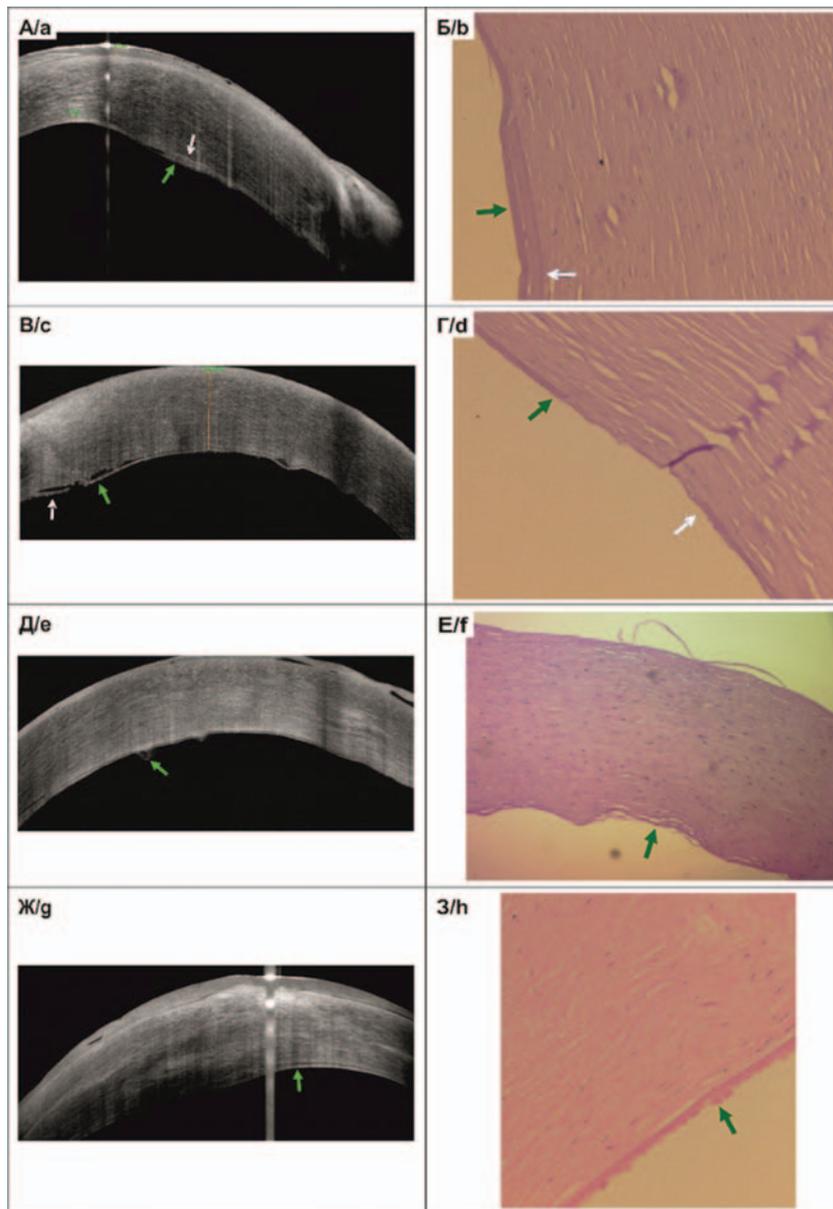
**Пациент 7.** При ОКТ роговицы визуализируется патологически измененный эпителиальный слой с очагами выраженного утолщения и истончения, многочисленными буллами. Боуменова мембрана сохранена на всем протяжении. Отмечено выраженное увеличение вертикального размера стромы, а также неравномерная интенсивность отражения тканью светового сигнала томографа: гиперрефлективные волокна и расположенные между ними лакуны

низкой оптической плотности. Трансплантат утолщен и полностью адаптирован к строме. На парафиновом срезе удаленной при СКП роговицы эпителий отсутствует. Патологических изменений боуеновой мембраны не выявлено. В строме определяются кератоциты, характеризующиеся выраженной экспрессией виментина, ЭЦМ представлен разреженными волокнами. Трансплантат адаптирован к задней поверхности стромы эндотелиальной стороной, что подтверждается наличием ЭК в интерфейсе. В то же время к стромальной поверхности трансплантата фиксированы волокна ЭЦМ, содержащие пигментные клетки и кератоциты и представляющие собой ретрокорнеальную мембрану (рис. 4Д, 4Е).

**Пациент 8.** На ОКТ-картине роговицы визуализируется утолщенный эпителий с буллезными изменениями, боуенова мембрана (линейная зона относительно высокой оптической плотности), изменения стромы в виде разреженности гиперрефлективных волокон и лакун низкой оптической плотности. В нижнем отделе выявлена зона прилегания трансплантата к интактной ДМ и рядом его локальная отслойка в проекции этой ДМ (рис. 5А). Парафиновый срез роговицы представлен боуеновой мембраной, стромой и ДМ пациента, а также трансплантатом. По данным морфологического исследования боуенова мембрана не изменена, выявлено нарушение структуры стромы (разволокнение, характерное для выраженного отека, и новообразованные сосуды, расположенные преимущественно в задних отделах) (рис. 5Б). Отмечен высокий уровень экспрессии виментина кератоцитами и эндотелиоцитами сосудов. При анализе положения трансплантата выявлено, что в центральной части он прилежит к задней поверхности стромы, а на периферии в некоторых участках — к интактной ДМ пациента. Кроме того, отмечена локальная отслойка трансплантата от ДМ пациента. Единичные ЭК (с неоднородной цитоплазмой и включениями) сохранены как на поверхности ДМ пациента, так и на трансплантате (рис. 5Б). Все ЭК накапливают панцитокератин.

**Пациент 9.** На ОКТ-картине роговицы определяется неравномерно утолщенный, с умеренными буллезными изменениями эпителиальный слой.

Боуенова мембрана представляет собой непрерывную линейную зону относительно высокой оптической плотности. Строма характеризуется увеличением вертикального размера во всех меридианах, наличием разреженных



**Рис. 5.** Трансплантат отмечен зеленой стрелкой, десцеметова мембрана пациента — белой стрелкой. А — пациент 8. Оптическая когерентная томограмма роговицы; Б — пациент 8. Роговица, окраска гематоксилин/эозин,  $\times 200$ ; В — пациент 9. Оптическая когерентная томограмма роговицы; Г — пациент 9. Роговица, окраска гематоксилин/эозин,  $\times 200$ ; Д — пациент 10. Оптическая когерентная томограмма роговицы; Е — пациент 10. Роговица, окраска гематоксилин/эозин,  $\times 200$ ; Ж — пациент 11. Оптическая когерентная томограмма роговицы; З — пациент 11. Роговица, окраска гематоксилин/эозин,  $\times 200$

**Fig. 5.** Graft — green arrow, Descemet membrane — white arrow. a — patient 8. Cornea, optical coherence tomography image; b — patient 8. Cornea, hematoxylin/eosin staining,  $\times 200$ ; c — patient 9. Cornea, optical coherence tomography image; d — patient 9. Cornea, hematoxylin/eosin staining,  $\times 200$ ; e — patient 10. Cornea, optical coherence tomography image; f — patient 10. Cornea, hematoxylin/eosin staining,  $\times 200$ ; g — patient 11. Cornea, optical coherence tomography image; h — patient 11. Cornea, hematoxylin/eosin staining,  $\times 200$

гиперрефлективных волокон и лакун низкой оптической плотности. Отмечены так называемые «ложные камеры» между трансплантатом и задней поверхностью стромы на периферии, а также его смещение вверх относительно краев зоны, в которой ранее была удалена ДМ пациента. Так, в нижнем отделе выявлен участок стромы без ДМ или трансплантата, а в верхнем — прилегание трансплантата к ДМ (рис. 5В). При структурном анализе парафинового среза роговицы, удаленной при СКП, визуализируются интактная боуменова мембрана, изменения стромы в виде неравномерного расположения волокон ЭЦМ (более рыхлое — в переднем и среднем отделах, плотное — в заднем отделе) и слабовыраженной инфильтрации кератоцитами, характеризующимися умеренной экспрессией виментина. На периферии среза выявлена задняя поверхность стромы без ДМ или трансплантата, а в соответствующем ей противоположном крае трансплантат частично прилежит к интактной ДМ пациента (рис. 5Г). Небольшое количество патологически измененных ЭК (на поверхности ДМ пациента и на трансплантате) характеризуются умеренной экспрессией панцитокератина.

*Пациент 10.* При ОКТ роговицы определяется утолщенный эпителиальный слой с обширными по площади буллами. Боуменова мембрана представляет собой линейную зону, которая в парацентральной зоне деформирована очагом ткани высокой оптической плотности. Строма отличается неравномерной интенсивностью отражения светового сигнала томографа: на большем протяжении разреженные гиперрефлективные волокна и локальные участки в переднем, среднем и заднем отделах стромы высокой оптической плотности, расцененные как зоны ее необратимого помутнения. На периферии обнаружены локальные отслойки трансплантата (рис. 5Д). По данным морфологического анализа выявлено расслоение боуменовой мембраны (возможно, ятрогенное — при удалении эпителия на первом этапе СКП), а также изменения стромы, сопоставимые с ранее полученными при ОКТ. Так, в переднем отделе отмечена разреженность волокон и появление множества новообразованных тонкостенных сосудов, а в среднем и заднем отделах — уплотнение ЭЦМ и единичные очаги ангиогенеза (рис. 5Е). При ИГХ-исследовании определяется умеренная экспрессия виментина клетками стромы (кератоцитами, макрофагами и эндотелием новообразованных сосудов). Трансплантат не прилежит к строме в тех местах, в которых нарушена целостность ее предсцеметового слоя (разрозненные волокна проминируют наружу), ЭК не определяются (рис. 5Е).

*Пациент 11.* На ОКТ-картине роговицы визуализируется неравномерно утолщенный эпителий с многочисленными буллами, интактная боуменова мембрана и изменения стромы в виде увеличения ее вертикального размера, разреженности гиперрефлективных волокон, наличия лакун низкой оптической плотности и вертикальных стрий. Ни в одном из срезов отслойка

трансплантата не обнаружена. Однако отмечен неравномерный (волнистый) профиль его эндотелиальной поверхности и его большая толщина по сравнению с аналогичными трансплантатами (рис. 5Ж). При световой микроскопии визуализируются признаки гидропической дистрофии эпителиальных клеток и буллы. В строме определяются единичные макрофаги, лимфоциты и кератоциты (все клетки характеризуются высоким уровнем экспрессии виментина), а ЭЦМ представлен дезадаптированными волокнами и тонкостенными новообразованными сосудами. Трансплантат полностью прилежит к задней строме и представляет собой утолщенную ДМ с неровной эндотелиальной поверхностью в виде каплевидных образований. Между ними расположены ЭК, отличающиеся выраженной экспрессией виментина и отсутствием ИГХ-реакции с панцитокератином. Подобная структура трансплантата свидетельствует о том, что он был выделен из роговицы донора с диагнозом ЭД Фукса (рис. 5З).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем сообщении приведены клинические наблюдения рецидива БК в разные сроки после послойной кератопластики. Из данных анамнеза пациентов установлено, что исходно показанием к проведению ЗАПК или ТДМ являлась БК различного генеза (9 случаев) и ЭД Фукса (2 случая). При этом основным коморбидным состоянием описанных пациентов была глаукома (наиболее часто, оперированная). Течение послеоперационного периода в некоторых случаях было осложнено декомпенсацией ВГД и проведением антиглаукомного хирургического вмешательства. Таким образом, представленные данные позволяют выделить офтальмогипертензию, глаукому и операции, направленные на снижение ВГД, в качестве факторов, приводящих к развитию эндотелиальной дисфункции роговицы или трансплантата. Их негативная роль, проявляющаяся снижением плотности метаболически активных ЭК на фоне локального острого и хронического воспалительного процесса, была ранее неоднократно подтверждена различными авторами [13–16].

К тому же результаты анализа ВГЖ, полученной у нескольких пациентов, включенных в исследование, свидетельствуют о том, что рецидив БК сопровождается хроническим локальным воспалительным процессом, более выраженным при наличии сопутствующей глаукомы, что согласуется с ранее полученными данными [17]. Снижение функциональной активности ЭК, с одной стороны, является следствием изменения локального иммунного статуса, а с другой стороны, способствует усилению выработки провоспалительных факторов в ВГЖ и роговичной ткани. Таким образом, на примере представленных случаев в обеих группах показано, что снижение прозрачности роговицы вызвано длительным отеком стромы и эпителия и постепенным ремоделированием ткани с исходом в фиброз. В одном случае

была отмечена острая воспалительная реакция в виде лимфогистиоцитарной инфильтрации передних отделов стромы (по данным морфологического исследования). Причиной развития данного состояния может быть проникновение патогенных факторов из окружающей среды через несостоятельный эпителиальный слой [18].

Анализ временных интервалов между кератопластиками в представленных двух группах наблюдений показывает, что, несмотря на наличие у большинства пациентов глаукомы, рецидив БК был отмечен в более короткие сроки после ТДМ по сравнению с ЗАПК. Безусловно, это может быть связано с повреждением ЭК на более technically сложных этапах получения и имплантации трансплантата при ТДМ. Однако основной причиной является неправильное положение трансплантата и неоднократная тампонада SF6 20 % передней камеры глаза пациента [19–21].

Так, по результатам ОКТ, выполненной непосредственно перед рекератопластикой (СКП), и данным морфологического исследования удаленной роговичной ткани в 4 случаях были выявлены различная по площади и этиологии отслойка трансплантата. Одному из этих пациентов была выполнена пневмотампонада передней камеры глаза на вторые сутки после ТДМ, которая привела к уменьшению объема «ложной камеры», но, вероятно, способствовала дополнительному снижению количества ЭК. Отдельно как причину рецидива БК необходимо выделить неправильное расположение трансплантата эндотелиальной стороной к строме пациента. Интересно, что клинически в раннем послеоперационном периоде в этом случае наблюдалась отслойка трансплантата (после пневмотампонады передней камеры достигнута его полная адаптация), а также формирование передних синехий. Выявленная при морфологическом исследовании ретрокорнеальная мембрана, фиксированная к стромальной поверхности трансплантата, вероятно, выполняла роль барьера между роговицей пациента и ВГЖ

и поддерживала ее в относительно дегидратированном состоянии в течение нескольких месяцев. Еще одним фактором риска рецидива БК могут быть генетически детерминированные изменения трансплантата (в частности, ДМ и эндотелиального слоя). Так, в одном клиническом наблюдении при морфологическом исследовании было установлено, что изменения трансплантата соответствовали признакам ЭД Фукса. В связи с этим на дооперационном этапе необходим контроль состояния донорского материала (биомикроскопия и зеркальная эндотелиальная микроскопия).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, рецидив БК после кератопластики, выполненной при эндотелиальной дисфункции роговицы различного генеза, может быть обусловлен как коморбидной офтальмопатологией, так и интра- и постоперационными осложнениями. Учитывая наличие локального хронического воспалительного процесса, высокий риск ремоделирования ткани с исходом в фиброз, а также возможность проникновения различных патогенных факторов через несостоятельный эпителий, целесообразным является проведение рекератопластики. Тип операции — ТДМ/ЗАПК или СКП — следует определять исходя из структурных изменений роговицы, выявленных методом ОКТ. Высокий риск развития локальной иммунной реакции (особенно при неоднократной кератопластике) является показанием к системному назначению глюкокортикостероидных лекарственных средств, в некоторых случаях — цитотоксических препаратов (в инстилляциях и таблетированной форме).

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Юсеф Ю.Н. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Фисенко Н.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, статистическая обработка результатов; Демура Т.А. — концепция и дизайн исследования, написание текста; Осипян Г.А. — сбор и обработка материала, редактирование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Feizi S. Corneal endothelial cell dysfunction: etiologies and management. *Ther Adv Ophthalmol.* 2018 Dec 7;10:2515841418815802 doi: 10.1177/2515841418815802.
- Price MO, Mehta JS, Jurkunas UV, Price FW Jr. Corneal endothelial dysfunction: Evolving understanding and treatment options. *Prog Retin Eye Res.* 2021 May;82:100904. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100904.
- Труфанов С.В., Саловарова Е.П. Дисфункция эндотелиального слоя роговицы: этиопатогенез и современные подходы к лечению. *Клиническая офтальмология.* 2019;19(2):116–119. doi: 10.32364/2311-7729-2019-19-2-116-119.
- Trufanov SV, Salovarova EP. Corneal endothelial dysfunction: etiology, pathogenesis, and current treatment approaches. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2019;19(2):116–119 (In Russ.). doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100904.
- Ong HS, Ang M, Mehta JS. Evolution of therapies for the corneal endothelium: past, present and future approaches. *Br J Ophthalmol.* 2021 Apr;105(4):454–467. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316149.
- Price MO, Gupta P, Lass J, Price FW Jr. EK (DLEK, DSEK, DMEK): *New Frontier in Cornea Surgery. Annu Rev Vis Sci.* 2017 Sep 15;3:69–90. doi: 10.1146/annurev-ision-102016-061400.
- Малюгин Б.Э., Шилова Н.Ф., Анисимова Н.С., Антонова О.П. Трансплантация эндотелия и десцеметовой мембраны. *Вестник офтальмологии.* 2019;135(1):98–103.
- Maliugin BE, Shilova NF, Anisimova NS, Antonova OP. Transplantation of endothelium and Descemet's membrane. *Vestnik Oftalmologii.* 2019;135(1):98–103 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma201913501198.
- Hemaya M, Hemaya M, Habbab A. Evaluating Keratoplasty for Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy: A Literature Review. *Cureus.* 2023 Jan 11;15(1):e33639. doi: 10.7759/cureus.33639.
- Müller TM, Verdijk RM, Lavy I, Bruinsma M, Parker J, Binder PS, Melles GR. Histopathologic Features of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Graft Remnants, Folds, and Detachments. *Ophthalmology.* 2016 Dec;123(12):2489–2497. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.08.014.
- Фисенко Н.В., Демура Т.А., Труфанов С.В., Воронин Г.В. Морфологические особенности удаленной при эндотелиальной кератопластике десцеметовой мембраны (клинические наблюдения). *Вестник офтальмологии.* 2022;138(2):81–86.
- Fisenko NV, Demura TA, Trufanov SV, Voronin GV. Morphological characteristics of Descemet's membrane removed during endothelial keratoplasty (case study). *Annals of Ophthalmology.* 2022;138(2):81–86 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma202213802181.
- Trindade BLC, Eliazar GC. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK): an update on safety, efficacy and patient selection. *Clin Ophthalmol.* 2019 Aug 16;13:1549–1557. doi: 10.2147/OPTH.S178473.
- Gómez-Benlloch A, Montesel A, Pareja-Aricò L, Mingo-Botín D, Michael R, Barraquer RI, Alió J. Causes of corneal transplant failure: a multicentric study. *Acta Ophthalmol.* 2021 Sep;99(6):e922–e928. doi: 10.1111/aos.14708.
- Hos D, Matthaie M, Bock F, Maruyama K, Notara M, Clahsen T, Hou Y, Le VNH, Salabarría AC, Horstmann J, Bachmann BO, Cursiefen C. Immune reactions after modern lamellar (DALK, DSAEK, DMEK) versus conventional penetrating corneal transplantation. *Prog Retin Eye Res.* 2019 Nov;73:100768. doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.07.001.
- Фисенко Н.В., Демура Т.А., Осипян Г.А., Аветисов К.С. Оценка влияния сопутствующей глаукомы на уровень биологически активных эндогенных веществ во внутриглазной жидкости при эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса

- и вторичной буллезной кератопатии. Офтальмология. 2023;20(2):253–259. Fisenko NV, Demura TA, Osipyann GA, Avetisov KS. The Influence of Glaucoma as a Comorbidity on Cytokine Expression in Aqueous Humor of Patients with Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy and Bullous Keratopathy. Ophthalmology in Russia. 2023;20(2):253–259 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2023-2-253-259.
14. Schrittenlocher S, Grass C, Dietlein T, Lappas A, Matthaei M, Cursiefen C, Bachmann B. Graft survival of Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) in corneal endothelial decompensation after glaucoma surgery. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2022 May;260(5):1573–1582. doi: 10.1007/s00417-021-05506-4.
  15. Yagi-Yaguchi Y, Yamaguchi T, Higa K, Suzuki T, Aketa N, Dogru M, Satake Y, Shimazaki J. Association between corneal endothelial cell densities and elevated cytokine levels in the aqueous humor. Sci Rep. 2017 Oct 19;7(1):13603. doi: 10.1038/s41598-017-14131-3.
  16. Yazu H, Yamaguchi T, Aketa N, Higa K, Suzuki T, Yagi-Yaguchi Y, Satake Y, Abe T, Tsubota K, Shimazaki J. Preoperative Aqueous Cytokine Levels are Associated With Endothelial Cell Loss After Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018 Feb 1;59(2):612–620. doi: 10.1167/iovs.17-23049.
  17. Yamaguchi T, Higa K, Tsubota K, Shimazaki J. Elevation of preoperative recipient aqueous cytokine levels in eyes with primary graft failure after corneal transplantation. Mol Vis. 2018 Sep 13;24:613–620.
  18. Todokoro D, Miyakubo T, Makimura K, Tamura T, Komori A, Akiyama H. Fungal Keratitis Caused by Talaromyces coalescens: A Case Report. Mycopathologia. 2023 Jun;188(3):251–254. doi: 10.1007/s11046-023-00738-w.
  19. Bardan AS, Goweida MB, El Goweini HF, Liu CS. Management of Upside-Down Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: A Case Series. J Curr Ophthalmol. 2020 Apr 30;32(2):142–148. doi: 10.4103/JOCO.JOCO\_102\_20.
  20. Parekh M, Leon P, Ruzza A, Borroni D, Ferrari S, Ponzin D, Romano V. Graft detachment and rebubbling rate in Descemet membrane endothelial keratoplasty. Surv Ophthalmol. 2018 Mar-Apr;63(2):245–250. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.07.003.
  21. Tapley JL, Hill JR, Bauer AJ, Straiko MMW, Straiko MD, Terry MA. Rate of Endothelial Cell Loss and Graft Survival in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty in Eyes Requiring a Rebubble. Cornea. 2023 Aug 1;42(8):934–939. doi: 10.1097/ICO.0000000000003118.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»  
 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)  
 Юсеф Наим Юсеф  
 доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова»  
 ул. Россоломо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация  
 ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»  
 Фисенко Наталья Владимировна  
 кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза  
 ул. Россоломо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0001-7198-4498>

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)  
 Демура Татьяна Александровна  
 доктор медицинских наук, директор Института клинической морфологии и цифровой патологии  
 ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»  
 Осипян Григорий Альбертович  
 доктор медицинских наук, заведующий отделом патологии оптических сред глаза  
 ул. Россоломо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-1056-4331>

## ABOUT THE AUTHORS

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases  
 Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
 Yusef Naim Yusef,  
 MD, Professor, director  
 Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation  
 Trubetskaya str., 8/2, Moscow, 119991, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases  
 Fisenko Natalia V.  
 PhD, senior researcher of Eye optical system pathology department  
 Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
 Demura Tatiana A.  
 MD, director of Institute of clinical morphology and digital pathology  
 Trubetskaya str., 8/2, Moscow, 119991, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases  
 Osipyann Grigoriy A.  
 MD, head of Eye optical system pathology department  
 Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-1056-4331>