

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ БОУМЕНОВОГО СЛОЯ В ХИРУРГИИ ПТЕРИГИУМА

Оганесян О.Г.^{1,2}, Ашикова П.М.¹, Ханджян А.Т.¹, Пенкина А.В.¹, Летникова К.Б.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, e-mail: kanc@igb.ru;

²ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, e-mail: mail@msmsu.ru

Оценить возможность трансплантации боуменого слоя (БС) в хирургии пterygium и изучить краткосрочные клинические результаты. Трансплантация БС выполнена на 5 глазах 5 пациентов (3 женщины, 2 мужчины) в возрасте $54,4 \pm 14,4$ года (от 34 до 63 лет). После удаления пterygium и поверхностной абляции роговицы эксимерным лазером осуществляли трансплантацию БС. До и через 6 месяцев после операции выполняли визометрию с максимальной коррекцией зрения (МКОЗ), биомикроскопию, кератотомографию и оптическую когерентную томографию роговицы (ОКТ). Послеоперационных осложнений не было ни в одном случае. Роговица и трансплантат БС сохраняли прозрачность в период наблюдения. Через шесть месяцев после операции средние значения остроты зрения ($0,9 \pm 0,1$) и топографический астигматизм ($2,2 \pm 1,5$ дптр) были такими же, как и до операции. Рецидивов пterygium в период наблюдения отмечено не было. Представленные случаи демонстрируют техническую возможность бесшовной трансплантации БС в хирургии пterygium. Трансплантация изолированного БС вместо разрушенного может восстановить не только ее барьерную функцию, но также нормальную анатомию, физиологию и прозрачность роговицы.

Ключевые слова: пterygium, трансплантация боуменого слоя, трансплантация слоя Боумена, трансплантация роговицы, эксимерлазерная абляция, передняя послойная кератопластика.

BOWMAN'S LAYER ONLY TRANSPLANTATION IN PTERYGIUM SURGERY

Oganesyan O.G.^{1,2}, Ashikova P.M.¹, Khandzhyan A.T.¹, Penkina A.V.¹, Letnikova K.B.¹

¹FGBU "National Medical Research Center of Eye Diseases named after Helmholtz Ministry of Health of Russia", Moscow, e-mail: kanc@igb.ru;

²FGBU VO "Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov Ministry of Health of Russia", Moscow, e-mail: kanc@igb.ru

To describe the feasibility of using Bowman's layer (BL) only transplantation in pterygium surgery, and to describe the clinical outcomes in two initial cases. BL only transplantation was performed in five eyes of five patients (3 women, 2 men) aged $54,4 \pm 14,4$ (34 to 63 years). After pterygium removal and excimer laser superficial ablation, an isolated BL graft was placed onto the affected area of the corneal surface. The cornea was covered with a bandage contact lens. Best spectacle-corrected visual acuity, biomicroscopy, corneal tomography, and anterior segment optical coherence tomography were recorded before surgery and 6 months after surgery. No intraoperative or postoperative complications were identified in either case. The cornea including the BL graft exhibited normal transparency. Three months postoperatively the mean decimal spectacle-corrected visual acuity ($0,9 \pm 0,1$), topographic astigmatism ($2,2 \pm 1,5$ D) were the same as they were preoperatively. There were no recurrences or corneal opacity. These cases demonstrate the technical feasibility of sutureless BL only graft in pterygium surgery. Placing the BL in an unimpaired location instead of a destroyed location on an affected corneal area can provide a barrier function and re-establish the normal balance of tissues, and result in normal anatomy, physiology, and transparency.

Keywords: anterior lamellar keratoplasty, Bowman's layer transplantation, corneal transplantation, excimer laser ablation, pterygium.

Пterygium – заболевание, характеризующееся дегенеративным изменением конъюнктивы глаза и боуменого слоя роговицы, связанное с прорастанием фиброваскулярной мембраны крыловидной формы по поверхности роговицы со стороны конъюнктивы через лимбальную зону. Частота его встречаемости во всем мире составляет от 0,7% до 33% [1]. Симптоматика пterygium варьирует от отсутствия жалоб до полной потери предметного зрения.

Несмотря на множество научных исследований, посвященных данной проблеме, патогенез птеригиума остается все еще до конца не изученным. Возраст, наследственные факторы, солнечный свет, хроническое воспаление, микротравмы и высокая температура являются возможными факторами, способствующими началу болезни. Роль ультрафиолетового излучения, как ведущей причины развития птеригиума, не доказана. Тем не менее имеются данные о том, что в регионах с большим количеством солнечного света, с сухим и ветреным климатом, таких как Юго-Восточная Азия, Юго-Восточный Китай, Австралия и Африка, отмечается более высокая заболеваемость птеригиумом, чем в странах с меньшим количеством солнечного света и более прохладным климатом [2]. Большое разнообразие провоспалительных цитокинов, индуцированных фиброгенными факторами роста, окислительным стрессом, были выявлены в патогенезе данной болезни. Высокая клеточная пролиферация приводит к быстрому развитию и высокой частоте рецидива птеригиума [3].

В настоящее время не существует общепризнанного консервативного метода лечения птеригиума, который способствовал бы регрессу или замедлению прогресса птеригиума. Удаление птеригиума является одной из наиболее часто выполняемых офтальмологических операций. Первое упоминание о хирургии птеригиума датируется 1000 г. до н.э.

Целью хирургического удаления птеригиума является как остановка прогрессирования заболевания, так и достижение удовлетворительных функциональных и косметических результатов.

На сегодняшний день хирургические способы лечения птеригиума включают различные виды трансплантации. Иссечение птеригиума с последующей аутоконъюнктивальной пластикой является наиболее широко используемой методикой, однако частота рецидивов довольно высока [4]. В ряде случаев эти методы дополняются антирецидивной адьювантной терапией, которая включает в себя использование митомицина-С и 5-фторурацила.

Помутнение роговицы является конечным результатом птеригиума. Пересадка роговицы и абляция эксимерным лазером широко используются в хирургическом лечении птеригиума. Magitot впервые описал лечение рецидивирующего птеригиума послойной трансплантацией в 1916 году [5]. Krag и Ehlers были одними из первых, кто предложил использование эксимерлазерной абляции роговицы после удаления птеригиума [6]. Абляция поверхности роговицы эксимерным лазером снижает частоту рецидивов у пациентов с первичным птеригиумом [7]. Согласно данным Chen et al., хирургическое иссечение с дополнительной ФТК может быть лучшим вариантом при рецидивирующем птеригиуме с выравниванием поверхности роговицы и улучшением зрения [8]. Эксимерный лазер удаляет

рубцовую стромальную ткань, не вызывая термического повреждения близлежащих тканей, и предотвращая образование рубцов и неоваскуляризацию.

Данные литературы свидетельствуют о том, что ФТК дает хорошие результаты при использовании в хирургии птеригиума. Gierrek-Kalicka et al. сообщили о частоте рецидивов в 11,2% после хирургии птеригиума в сочетании с ФТК при первичном и рецидивирующем птеригиуме. Иссечение птеригиума с эксимерлазерной абляцией и с последующим введением 0,02% митомицина-С - безопасный метод лечения, с низкой частотой рецидивов при первичном птеригиуме и частотой рецидивов не более 12,5% в случае повторных вмешательств [9].

При распространении птеригиума на роговицу, боуменовый слой (БС) частично либо полностью разрушается. После простого иссечения птеригиума формируется дефект стромы роговицы с остатками фиброзной ткани. Обширные рубцы от предыдущих хирургических процедур могут негативно влиять на остроту зрения. При рецидивирующем птеригиуме фиброваскулярные и рубцовые ткани плотно прилегают к строме и склере из-за отсутствия БС вследствие предыдущих повреждений [10]. Повторное хирургическое удаление может стать причиной послеоперационного астигматизма, а частота рецидивов может быть еще выше после повторных операций [11]. Птеригиум и хирургическое вмешательство разрушают нормальный БС. Поскольку БС действует как барьер для прорастания конъюнктивальной ткани, восстановление нормальной анатомии и физиологии роговицы с помощью трансплантации БС является логичным подходом.

Нидерландский институт инновационной глазной хирургии недавно представил концепцию трансплантации изолированного БС для лечения стойкого субэпителиального помутнения после абляции поверхности роговицы эксимерным лазером, а также постгерпетического помутнения роговицы [12]. Трансплантация БС впервые в России была выполнена пациенту с прогрессирующим кератоконусом [13].

Целью настоящего исследования явилась оценка возможности и результатов трансплантации изолированного боуменоваго слоя в хирургии птеригиума.

Материал и методы исследования. В исследование вошли 5 человек (3 женщины, 2 мужчины) в возрасте $54,4 \pm 14,4$ года (от 34 до 63 лет). Во всех случаях был диагностирован прогрессирующий птеригиум 2 степени по классификации R.M. Youngson [14]. В 2 случаях птеригиум был рецидивирующий, после однократной хирургии. В таблице представлены исходные и послеоперационные показатели максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) и астигматизма, а также параметры трансплантата и лазерной абляции.

Исходные и послеоперационные показатели МКОЗ и астигматизма, параметры
трансплантата и лазерной абляции

Пациент №/пол/возраст (лет)	МКОЗ		Роговичный астигматизм		Диаметр трансплантата (мм)	Диаметр абляции роговицы реципиента (мм)	Глубина абляции роговицы реципиента (мкм)
	до	6 мес.	до	6 мес.			
1 ж/34	1,0	1,0	0,7	0,6	3,75	3,8	75
2 ж/62	1,0	1,0	1,3	1,3	3,5	3,5	50
3 ж/63	0,7	0,7	4,8	0,8	5,75	5,8	100
4 м/51	1,0	1,0	2,0	0,5	5,25	5,3	60
5 м/63	0,8	0,8	2,0	1,8	6,5	7,0	140
Среднее	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	2,2 ± 1,5	1,0 ± 0,5	4,9 ± 6,2	5,0 ± 6,5	85 ± 121

Пациенты были обследованы за 1 день до операции, на следующий день и через 6 месяцев после операции. Всем пациентам проводились стандартные офтальмологические обследования, а также кератоанализирование (Galilei G6, Ziemer Ophthalmic Systems AG, Швейцария), оптическая когерентная томография роговицы (Spectralis, Heidelberg, Германия), фото- и видеорегистрация. Исследование проведено с информированного согласия пациентов, после одобрения этического комитета ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» (№ 48/4 от 04.09.2020), с соблюдением положений Хельсинкской декларации.

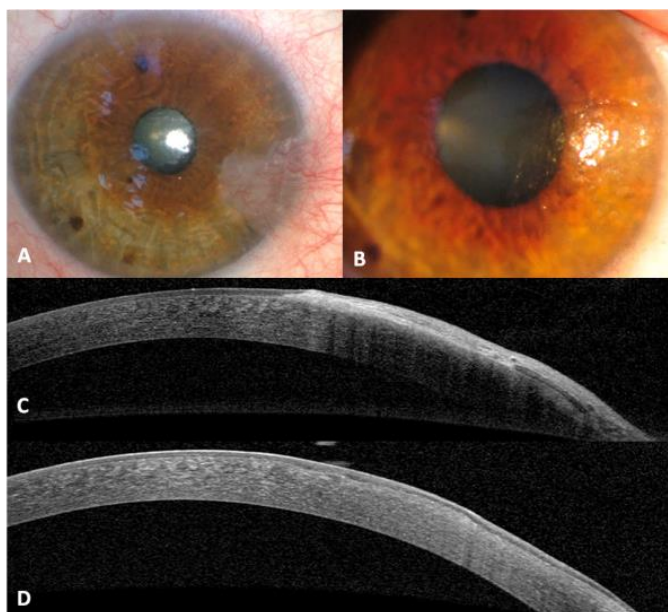
Техника операции. Корнеосклеральный диск без десцеметовой мембраны (ДМ) фиксировали в искусственной передней камере (Katena, США) и затем плоским микрохирургическим пинцетом БС отслаивали от подлежащей стромы. Трансплантат БС окрашивали 0,06% трипановым синим (Vision Blue, DORC International, Zuidland, Нидерланды). Для удаления остаточной стромы и получения более гладкой стромальной поверхности трансплантата проводилась фототерапевтическая кератэктомия (ФТК) эксимерным лазером (глубина абляции трансплантата – 10 мкм) (Nidek, Япония). После иссечения высекателем роговицы (Barron Vacuum Donor Cornea Punch; Katena Products Inc, Denville, NJ, США) трансплантат БС хранили в консерванте до момента операции.

Все операции выполнены одним хирургом под местной анестезией. Хирургическое иссечение птеригиума было выполнено с минимальной коагуляцией эписклеральных сосудов с последующей аутоконъюнктивальной пластикой свободным лоскутом. С помощью эксимерного лазера выполняли ФТК в зоне дефекта для получения более гладкой поверхности стромы. После эксимерлазерного воздействия на строму роговицы инстиллировали раствор 0,02% митомицина-С. Спустя 40 секунд зону воздействия промывали 20 мл 0,9% NaCl. Затем

трансплантат БС помещали на роговицу реципиента и на глаз надевали мягкую контактную бандажную линзу. Операцию завершали инъекцией глюкокортикостероида и антибиотика.

Послеоперационное лечение включало четырехкратные инстилляции раствора дексаметазона 0,1%, в течение 1 месяца, и трехкратные инстиллянии 0,5% моксифлоксацина гидрохлорида в течение первых 3 недель. Для постоянного применения рекомендовали инстиллянии слезозаменителей без консервантов.

Результаты исследования и их обсуждение. Интра- и послеоперационных осложнений ни в одном случае отмечено не было. Признаков децентрации не наблюдалось. Во всех случаях через 1 неделю трансплантат БС был полностью эпителизирован, что подтверждалось флюоресцеиновой пробой. Роговица и трансплантат сохраняли прозрачность в течение всего периода наблюдения (рисунок).



A – биомикроскопическая картина первичного птеригиума 2 степени;

B – биомикроскопическая картина роговицы через 6 месяцев после операции; C – оптическая когерентная томография роговицы до операции; D – оптическая когерентная томография роговицы через 6 месяцев после операции

Через 6 месяцев после операции средние показатели МКОЗ и топографического астигматизма были такими же, как и до операции ($0,88 \pm 0,1$ и $2,16 \pm 1,5$ дптр соответственно). В течение 6-месячного периода наблюдения рецидивов птеригиума не было.

В представленных 5 случаях ФТК стромальной поверхности роговицы реципиента и трансплантата БС обеспечила полную прозрачность роговицы и косметически удовлетворительные результаты.

Трансплантация БС является продолжением концепции послойной кератопластики Magitot в хирургии птеригиума, но обладает значительными преимуществами. Исключение подлежащей стромальной ткани исключает отторжение трансплантата. Фиксация трансплантата БС без использования швов и клея, на наш взгляд, способствовала быстрой эпителизации и профилактике воспалительной реакции и неоваскуляризации, что способствует минимизации рецидивов.

Трансплантация БС после удаления птеригиума имеет морфологическое и патогенетическое обоснование. Птеригиум был описан как пролиферативное заболевание, напоминающее аберрантную реакцию заживления ран. Патогистологически он характеризуется гиперпластическим ростом измененных лимбальных эпителиальных клеток, воспалением, неоваскуляризацией, сопровождающимся разрушением БС [15]. Нарушение целостности БС может привести к образованию новых эпителиально-стромальных взаимодействий, что в свою очередь приведет к субэпителиальному фиброзу.

Отсутствие БС может вызывать прямой контакт между эпителиальными и стромальными клетками, что приводит к клеточным пролиферативным ответам. Если БС разрушен, стромальные клетки могут пролиферировать, чтобы заполнить субэпителиальное пространство, а субэпителиальный фиброз представлен фибробластоподобными клетками, которые, вероятно, произошли из кератоцитов. Хирургическое вмешательство также может разрушить нормальный БС. Для хирургии птеригиума логичным физиологическим подходом является восстановление нормальной анатомии роговицы с помощью трансплантации БС в области повреждения. Следовательно, БС (трансплантат) должен служить биологическим барьером, чтобы поддерживать роговицу в статическом состоянии и предотвращать риск развития реакции субэпителиального фиброза.

Трансплантат БС может также служить барьером для предотвращения прямого травматического контакта со стромой роговицы. Это способствует быстрому заживлению стромальной раны и восстановлению прозрачности роговицы на морфологическом уровне.

Хорошо известно, что птеригиум оказывает существенное влияние на параметры передней поверхности роговицы и остроту зрения даже при отсутствии прямого поражения зрительной оси. Улучшение зрения при трансплантации БС происходит за счет восстановления анатомической целостности роговицы. Это способствует правильной эпителизации, особенно в том случае, если птеригиум доходит до оптической части роговицы.

Создание нового БС в пораженной области приводит к образованию гладкой эпителизированной поверхности. Трансплантация БС также может снизить частоту рецидивов, поскольку есть данные, свидетельствующие о поверхностных аномалиях в лимбальной области, которые могут способствовать возобновлению роста фиброзной ткани.

Нарушения целостности слезной пленки могут приводить к дегенеративным изменениям, которые стимулируют врастание сосудов.

Заключение

В настоящее время не существует стандартизированной и общепризнанной методики хирургического лечения как первичного, так и рецидивирующего птеригиума. Медикаментозное лечение сводится к инстилляциям увлажняющих и противовоспалительных средств, которые приводят к кратковременному комфорту и сосудосуживающему эффекту. Хирургические методы являются наиболее эффективными методами лечения птеригиума.

Несмотря на широкий арсенал используемых методов, высокая частота рецидива является нерешенной проблемой. Рецидивирующий птеригиум гистопатологически отличается от первичного. Он имеет более высокую частоту рецидивов при последующих хирургических вмешательствах. Рецидивирующий птеригиум считается клинически более агрессивной формой, следовательно, вероятность снижения зрения и осложнений значительно возрастает.

Восстановление нормальной анатомии роговицы после иссечения птеригиума относительно легко достигается с помощью трансплантации БС. Пересадка БС является менее инвазивным методом, чем послойная и сквозная кератопластика. Отсутствует необходимость в длительной инстиляции глюкокортикостероидов и антибиотиков. В случае неудовлетворительного результата трансплантат может быть удален в любое время, чтобы вернуть глазу его дооперационное состояние. Риск отторжения трансплантата минимизируется, поскольку БС не содержит клеточного материала. Трансплантация БС не увеличивает потребности в донорской ткани, потому что донорский материал может быть получен из корнеосклерального диска без ДМ или из роговицы, которая не подходит для сквозной или глубокой передней послойной кератопластики. Трансплантация БС приводит к восстановлению прозрачности роговицы и восстановлению ее барьерной функции. Для оценки частоты рецидивов необходимо продолжение исследования.

Список литературы

1. Safi H., Kheirkhah A., Mahbod M., Molaei S., Hashemi H., Jabbarvand M. Correlations between histopathologic changes and clinical features in pterygia. *Journal of Ophthalmic and Vision Research*. 2016. vol. 11. no. 2. P. 153. DOI: 10.4103/2008-322x.183917.
2. Rezvan F., Khabazkhoob M., Hooshmand E., Yekta A., Saatchi M., Hashemi H. Prevalence and risk factors of pterygium: a systematic review and meta-analysis. *Surv. Ophthalmol.* 2018. vol. 63. no. 5. P. 719-735. DOI: 10.1016/j.survophthal.2018.03.001.

3. Hovanesian J.A., Starr C.E., Vroman D.T., Mah F.S., Gomes J.A.P., Farid M., Shamie N., Davidson R.S., John T., Holland E.J., Kim T. ASCRS Cornea Clinical Committee. Surgical techniques and adjuvants for the management of primary and recurrent pterygia. *J. Cataract Refract Surg.* 2017. vol. 43. no. 3. P. 405-419. DOI: 10.1016/j.jcrs.2017.03.002.
4. Janson B.J., Sikder S. Surgical management of pterygium. *Ocul Surf.* 2014. vol. 12. no. 2. P.112-119. DOI: 10.1016/j.jtos.2014.01.001.
5. Mayer D.J., Casey T.A. Reducing the risk of corneal graft rejection. A comparison of different methods. *Cornea.* 1987. vol. 6. no. 4. P. 261-268. DOI: 10.1097/00003226-198706040-00006.
6. Krag S., Ehlers N. Excimer laser treatment of pterygium. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1992. vol. 70. no. 4. P. 530-533. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1992.tb02127.x.
7. Promesberger J., Kohli S., Busse H., Uhlig C.E. Pterygium recurrence, astigmatism and visual acuity following bare-sclera excision and conjunctival autograft with or without additional phototherapeutic keratectomy. *Ophthalmic Res.* 2014. vol. 51. no. 1. P. 52-58. DOI: 10.1159/0003550759.
8. Chen D., Liu X., Long Q., Wang Z., Li Y. Effects of excimer laser phototherapeutic keratectomy in limbal-conjunctival autograft transplantation for recurrent pterygium: a retrospective case control study. *BMC Ophthalmol.* 2019. vol. 9. no. 1. P. 238. DOI: 10.1186/s12886-019-1248-1.
9. Kuo I.C., Reviglio V.E. Aggressive pterygium growth and corneal scarring after hyperopic photorefractive keratectomy. *Cornea.* 2011. vol. 30. no. 7. P. 832-4. DOI: 10.1097/ICO.
10. Reid T.W., Dushku N. What a study of pterygia teaches us about the cornea? Molecular mechanisms of formation. *Eye Contact Lens.* 2010. vol. 36. no. 5. P. 290-295. DOI: 10.1097/ICL.0b013e3181eea8fe.
11. Zeng W., Liu Z., Dai H., Yan M., Luo H., Ke M., Cai X. Anti-fibrotic, anti-VEGF or radiotherapy treatments as adjuvants for pterygium excision: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2017. vol. 17. no. 1. P. 211. DOI: 10.1186/s12886-017-0601-5.
12. Dapena I., Musayeva A., Dragnea D.C., Groeneveld-van Beek E.A., Ní Dhubghaill S., Parker J.S., van Dijk K., Melles G.R.J. Bowman Layer Onlay Transplantation to Manage Herpes Corneal Scar. *Cornea.* 2020. vol. 39. no. 9. P. 1164-1166. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002292.
13. Оганесян О.Г., Гетадарян В.Р., Макаров П.В., Грдиканян А.А. Трансплантация Боуменоваго слоя при прогрессирующем кератоконусе // Российский офтальмологический журнал. 2019. vol. 12. no. 4. P. 43-50. DOI: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-43-50.
14. Youngson R.M. Recurrence of pterygium after excision. *Br J. Ophthalmol.* 1972. vol. 56. no. 2. P. 120-125. DOI: 10.1136/bjo.56.2.120.
15. Di Girolamo N., Coroneo M., Wakefield D. Epidermal growth factor receptor signaling is partially responsible for the increased matrix metalloproteinase-1 expression in ocular epithelial cells

after UVB radiation. *Am J. Pathol.* 2005. vol. 167. no. 2. P. 489-503. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)62992-6.