

Алещенко І. Є.¹, д-р мед. наук, директор

Дрожжина Г. І.², д-р мед. наук, професор, завідувач відділу патології рогівки

Михайлова В. В.¹, заступник директора з виробництва, завідувач Дніпропетровського відділення

Бабенко О. Ю.³, експерт-цитолог судовий

¹Державне підприємство «Біоімплант» МОЗ України», м. Київ, Україна

²ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», м. Одеса, Україна

³КЗ «Дніпропетровське обласне бюро судово-медичної експертизи» Дніпропетровської обласної ради», м. Дніпро, Україна

Виробництво та клінічне застосування кератобіоімплантатів в Україні. Досягнення, сучасні виклики та перспективи розвитку

Резюме. У статті представлено відомості про сучасний стан виробництва кератобіоімплантатів та їх клінічне застосування в Україні. Завдяки співпраці ДП «Біоімплант» МОЗ України з 13 медичними установами офтальмологічного профілю з 2014 року розпочато операції з лікування захворювань рогівки з використанням кератобіоімплантатів. За 7 років підприємством виготовлено та надано для лікування 1799 кератобіоімплантатів з донорської рогівки ока людини для різних видів кератопластики.

Проведено аналіз донорів за віком, рівнем їх інфікованості, оптимальними термінами вилучення кератолімбальних дисків та морфометричних параметрів ендотеліальних клітин.

Віддалені клінічні результати демонструють високу якість приживлення та стає підвищення показників гостроти зору у хворих після наскрізної кератопластики. У випадках лікувальної кератопластики на 99,4 % спостережень досягнуто купірування запального процесу, зупинена деструкція рогівки, збережені очі для подальших оперативних втручань з оптичною метою.

Ключові слова: кератопластика, кератобіоімплантат.

Вступ

Відповідно до опублікованих даних першої Всесвітньої доповіді ВООЗ щодо проблем зору за 2019 рік понад 2,2 млрд людей на Землі повністю сліпі або мають проблеми із зором [1]. Сліпота внаслідок помутніння рогівки посідає четверте місце в переліку ос-

новних очних хвороб після катаракти, глаукоми та вікової макулярної дегенерації.

На помутніння рогівки страждає 4,2 млн населення планети. У багатьох випадках погіршення зору або сліпота, спричинені помутнінням рогівки, можуть бути вилікувані за допомогою її повної або часткової заміни. Нестача донорських тканин рогівки є актуальною проблемою для багатьох країн світу [1].

В Україні проведення кератопластики потребують не менше ніж 4000 пацієнтів на рік [2]. Однак, незважаючи на велику практичну актуальність і значні потреби охорони здоров'я України в донорському матеріалі для кератопластики, у нашій країні до 2014 року не існувало жодної установи, яка б займалася узяттям, переробкою та консервацією донорської рогівки з подальшим поширенням кератобіоімплантатів (КБІ) у лікувально-профілактичні установи України. До 2014 року в Україні для кератопластики використовували донорську рогівку, консервовану у вологій камері за методикою В. П. Філатова, і лікувальні установи відчували дефіцит донорського матеріалу.

З 2014 року в Україні вперше розпочато виготовлення КБІ у Державному підприємстві «Біоімплант» Міністерства охорони здоров'я України» (ДП «Біоімплант») на виконання Наказу МОЗ України «Про деякі питання забезпечення виробництва кератобіоімплантатів» від 12.12.2013 р. № 1087.

Мета роботи

Метою дослідження є аналіз характеристик донорів і анатомічного матеріалу, а саме кератолімбальних дисків, з яких виготовляються кератобіоімплантати, та клінічне оцінювання результатів різних видів кератопластики із застосуванням кератобіоімплантатів.

Матеріали та методи

Були досліджені вік, причини смерті, рівень інфікованості й терміни вилучення складової частини ока – кератолімбальних дисків – з моменту настання біологічної смерті у 1177 донорів протягом 2014–2020 років. Анатомічні матеріали були отримані з дотриманням національних та європейських нормативно-правових актів [3–8].

Як головний критерій якості кератолімбальних дисків проводили морфометричне оцінювання кількості ендотеліальних клітин на 1 мм² та визначали їх морфологічний стан.

Усі операції кератопластики виконані з використанням КБІ – медичного виробу вітчизняного виробника ДП «Біоімплант» МОЗ України». Кератобіоімплантат виготовлявся зі складової частини ока донора-трупа, а саме кератолімбального диска, після підготовки і про-

ведення необхідної репарації, обробки та консервації. Порядок виробництва КБІ регламентується Технічними умовами – ТУУ 32.5-35544302-001:2013 від 19 грудня 2013 року (останній перегляд від 12 червня 2014 року – сповіщення про зміну №1 ТУУ 32.5-35544302-001:2013), стандартними операційними процедурами, 18 методиками та настановою щодо якості.

На вимоги законодавства, що діяло до 2016 року, КБІ був зареєстрований у Державній службі України з лікарських засобів (Свідчення про державну реєстрацію №13181/2013 від 9 жовтня 2013 року, термін дії не обмежений) і дозволений для застосування у медичній практиці в Україні. З 2017 року медичний виріб «Кератобіоімплантат» виготовляється відповідно до національних та міжнародних вимог ГОСТ EN ISO 13485:2015;2018.

Клінічні дослідження проводилися в період із січня 2014 по грудень 2020 року у відділі патології рогівки Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України. Виконано кератопластику з оптичною і лікувальною метою у 878 пацієнтів. Усі КБІ були використані для проведення наскрізної (58 %) та передньої пошарової або передньої поверхневої пошарової кератопластики («біологічне покриття») – 42 %.

Біологічні результати лікувальної кератопластики оцінювали за критеріями купірування запального процесу і збереження очей, а кератопластики з оптичною метою – за характером приживлення КБІ (прозорого, напівпрозорого або каламутного) і гостроти зору.

Результати досліджень та обговорення

Характеристика донорів та анатомічного матеріалу. Кератолімбальні диски після вилучення потрапляли до Дніпропетровського відділення ДП «Біоімплант». На замовлення офтальмологічних клінік України для виготовлення КБІ в період із січня 2014 по грудень 2020 року було вилучено 2340 кератолімбальних дисків від 1177 донорів-трупів (таблиця 1).

Отримуючи донорський матеріал для виготовлення КБІ, підприємство суворо виконує національні та міжнародні нормативно-правові вимоги, отримує заявку-згоду на взяття донорського матеріалу від представників померлої людини, оцінює медико-соціальний статус і стан здоров'я потенційного донора щодо виявлення можливих протипоказань, приймає рішення доцільності донації та проводить оцінювання серологічної та цитоморфологічної відповідності вилученого матеріалу, здійснює обробку, консервування, зберігання та постачання КБІ до замовників.

За результатами роботи трансплант-координаторів з представниками померлої людини, починаючи з 2014 року, була отрима-

Таблиця 1. Показники діяльності щодо отримання донорського матеріалу, виробництва та надання КБІ для хірургічного застосування

Показник	Усього	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Загальна кількість отриманих згод для узяття складової частини ока	1379	113	172	168	234	191	261	240
З них – невикористані згоди	202	0	11	36	63	43	23	26
Загальна кількість донорів-трупів	1177	113	161	132	171	148	238	214
Загальна кількість вилучених кератолімбальних дисків	2340	218	319	264	342	296	473	428
Загальна кількість непридатних кератолімбальних дисків, з них:	484	75	79	46	86	45	85	64
Інфікований матеріал	333	22	41	26	71	38	81	50
Морфологічна невідповідність	151	53	38	20	15	7	4	14
Кількість вироблених КБІ, придатних для використання	1856	142	239	218	256	251	384	366
Надано для лікування	1799	140	241	207	251	251	377	332
Утилізовано за терміном придатності	57	1	1	11	5	4	3	32

на 1581 згода на донацію складової частини ока – кератолімбальних дисків. Але серед них 202 згоди не були використані для узяття анатомічних матеріалів з причин діагностування інфікування донора експрес-методами або макроскопічних знахідок ураження рогівки. Частіше дозвіл на донацію складової частини ока дають родини померлих чоловіків – 70 проти 30 % родин донорів жінок.

Серологічна непридатність (за результатами експрес-тестування крові донора на збудники гемотрансмісивних інфекцій) за час діяльності відділення становила на етапі відбору донорів від 27 до 11 %. За підсумками 2020 року цей показник досягав 10,8 %.

Отриманий донорський матеріал перед обробкою та консервуванням проходить серологічний (методи імуноферментного / іму-

нохемілюмінісцентного аналізу, а за потреби метод ПЛР) та макроскопічний скринінг.

Серологічне тестування зразків сироватки та плазми крові донора-трупа на гемотрансмісивні інфекції здійснюється в лабораторіях, які акредитовані відповідно до вимог ДСТУ ISO 15189:2012 IDT.

За результатами вищевказаного етапу оцінювання донорського матеріалу показник відбракування коливається від 35 до 15 %. За підсумками 2020 року він становив 15 %.

Аналізуючи вікову структуру донорів, слід зауважити, що переважна більшість донорів мали вік понад 60 років – 50 %; донори у віці від 30 до 60 років – 47 %, а у віці до 30 років – 3 % (рисунк 1).

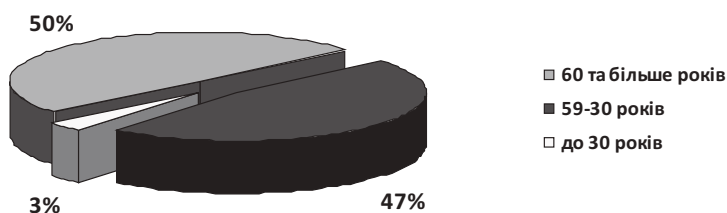


Рисунок 1. Структура донорів-трупів за віком

Вилучення кератолімбальних дисків переважно відбувалось у часовий проміжок до 6 годин після смерті донора, що становило 25 %, від 6 до 9 годин – 25 %; вилучення анатомічного матеріалу в період від 9 до 12 годин становило 20 %; від 12 до 15 годин – 15 %, понад 15 годин – 15 % (рисунк 2).

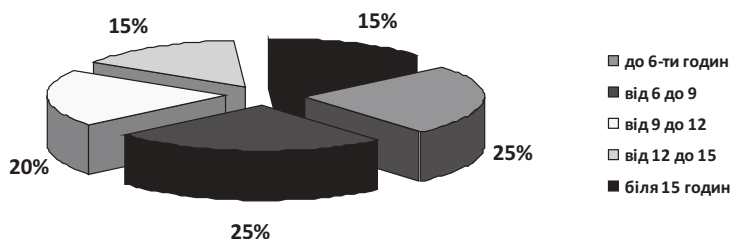


Рисунок 2. Розподіл донорського матеріалу за часом вилучення після настання біологічної смерті

Серед основних причин смерті донорів переважають хвороби серцево-судинної системи – 67 % та цереброваскулярні захворювання – 14 % (рисунк 3).

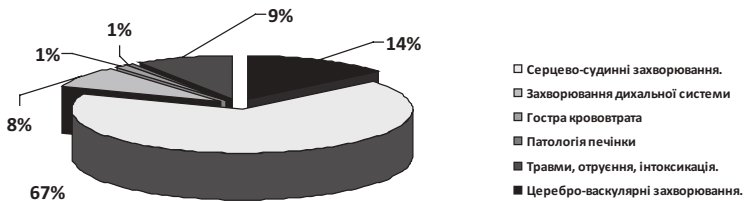


Рисунок 3. Структура донорів-трупів за причиною смерті

За результатами морфофункціонального оцінювання донорського матеріалу: 52 % кератолімбальних дисків мали щільність ендотелію більше ніж 3000 клітин на 1 мм², 36 % – зі щільністю 2200–3000 клітин на 1 мм² та 11 % – зі щільністю менше ніж 2200 клітин на 1 мм².

Кератолімбальні диски зі щільністю ендотелію понад 3000 клітин/мм² були вилучені у донорів віком близько 55,5 року, в середньому через 9,45 години після смерті.

Кератолімбальні диски зі щільністю ендотелію від 2200 до 3000 клітин/мм² були вилучені у донорів віком близько 61,3 року, в середньому через 10,17 години після смерті.

Кератолімбальні диски зі щільністю ендотелію менше ніж 2200 клітин/мм² були вилучені у донорів віком близько 62 років, у середньому через 10,35 години після смерті.

Клінічне використання кератобіоімплантатів. Метод наскрізної або пошарової кератопластики з використанням КБІ [9] дозволяє надавати допомогу пацієнтам з ураженням рогівки, повернути їм зір і працездатність, знизити фінансове навантаження на державу. За нашими даними, лікування пацієнтів методом кератопластики в Україні надало можливість заощадити державі понад 10 млн доларів США бюджетних коштів, які не були витрачені для лікування за кордоном. У зв'язку з позбавленням пацієнтів інвалідності (як мінімум 50 % від усіх прооперованих) щодо рогівкової сліпоти заощадження державних коштів зі збереження соціальних виплат з інвалідності за 7 років існування вітчизняного виробництва КБІ становить близько 75 млн грн.

На сьогодні в Україні 13 медичних установ офтальмологічного профілю з успіхом використовують КБІ для лікування рогівкової сліпоти.

З 2014 по 2020 рік у ДП «Біоімплант» було виготовлено для клінічного використання 1856 КБІ, а надано для лікування – 1799 КБІ, з яких 1334 – були використані для проведення наскрізної кератопластики, 309 – для передньої пошарової кератопластики, 156 –

для «біологічного покриття» у хворих з більмами, помутнінням і захворюваннями рогівки різної етіології з усіх областей України (рисунок 4).

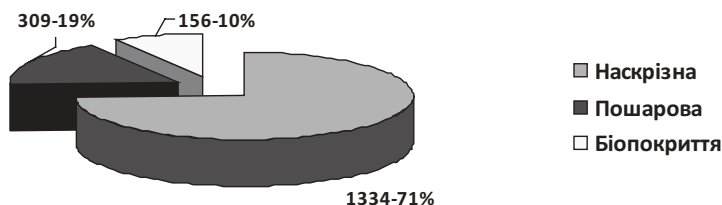


Рисунок 4. Структура кератобіоімплантів для різних видів кератоластики

Мінімальні терміни постачання КБІ з моменту узяття анатомічного матеріалу до медичних установ становили 4,5 доби.

Клінічні спостереження використання КБІ з лікувально-оптичною метою у пацієнтів з кератоконусом, вторинною ендотеліально-епітеліальною дистрофією рогівки, первинною ендотеліальною дистрофією Фукса, спадковими дистрофіями строми рогівки, решітчастою, гранулярною та плямистою дистрофіями дають змогу довести досягнення високої гостроти зору після оперативних втручань.

З лікувальною метою КБІ використовували (таблиця 2) при запальних захворюваннях рогівки (тяжких кератитах і виразках рогівки, зокрема ускладнених утворенням десцеметоцеле та перфорації, розплавлення рогівки та ін.) різної етіології: вірусної, грибової, бактеріальної, аутоімунної, нейротрофічної, посттравматичної та опікової. У 99,4 % випадках досягнуто протизапальний ефект і зупинена деструкція рогівки, що дозволило припинити запальний процес, видалити вогнище запалення з рогівки, зберегти очі та покращити пацієнтам зір і відновити працездатність. Клінічні віддалені результати використання КБІ демонструють їх високу якість щодо термінів приживлення та покращення показників зору.

Таблиця 2. Біологічні результати лікувальної кератоластики

Показник	Вид кератоластики	
	Пожарова	Наскрізна
Характеристика приживлення		
Прозоре	72,5 %	44,8 %
Напівпрозоре	24,9 %	35,3 %
Каламутне	4,1 %	20,7 %

Крім того, за оцінкою показників якості проведених кератоластик при більмах I–II категорії прозоре приживлення рогівкового

біоімплантата спостерігається у 87–95 % випадків, III категорії – у 67–68 %, IV категорії – у 43–45 %, V категорії – у 15–18 % випадків. Ефективність кератопластики, що використовується з лікувальною метою, досягає 87–93 % [10].

Отже, нині в Україні є відповідне законодавство і необхідні технології для виробництва сучасних і якісних КБІ. Впровадження європейських стандартів обробки донорської рогівки, її покровокий цитологічний скринінг дають змогу використовувати для лікування тільки високоякісні КБІ, які відповідають сучасним вимогам до матеріалів для кератопластики.

Більш ніж семирічний досвід застосування КБІ в провідних вітчизняних офтальмологічних клініках свідчить про успішне використання таких медичних виробів (продуктів медичного призначення) для кератопластики в Україні.

Однак, незважаючи на те що з 2014 року майже 1800 кератопластик виконано хворим з усіх регіонів України, офтальмологи залишаються недостатньо поінформованими про можливість виконання таких операцій в межах чинного законодавства в нашій країні і продовжують направляти хворих для лікування за кордон.

У свою чергу виробничі потужності ДП «Біоімплант» МОЗ України» дають змогу задовольнити потребу у КБІ усі офтальмологічні клініки України, а відповідно і хворих, які потребують проведення кератопластики.

Перспективи збільшення кількості кератопластик в Україні можуть бути пов'язані із:

- активним залученням сімейних лікарів для роз'яснювальної роботи серед населення щодо користі посмертного донорства тканин, внесення до ЄДІСТу отриману інформацію від прикріпленого населення про згоду або незгоду на посмертне донорство;
- внесенням до переліку медичних гарантій оперативних втручань з кератопластики та отриманням державного замовлення на виготовлення КБІ, як впливового важеля на зниження інвалідації населення внаслідок рогівкової сліпоті;
- поширенням кількості установ для узяття донорського матеріалу, скороченням термінів його очікування та зниженням компенсаційної вартості КБІ.

Висновки

1. Донорами кератолімбальних дисків для подальшого виготовлення кератобіоімплантатів є померлі віком від 30 до 75 років, вилучення анатомічного матеріалу у 50 % яких проводилося не пізніше 9 годин після настання біологічної смерті.

2. Інфікованість донорів-трупів гемотрансмісивними інфекціями на етапах експрес- та лабораторного тестування становить від 11 до 35 %.

3. Хвороби серцево-судинної системи та цереброваскулярні захворювання є основними причинами смерті донорів, що становить 81 %.

4. Морфометричні показники щільності ендотеліальних клітин від 2200 до 3600 одиниць на 1 мм² спостерігалися у 88 % керато-лімбальних дисків, які потрапили на обробку.

5. Ефективність кератопластики, що виконується кератобіоімплантатами, з лікувальною метою сягає 87–93 %.

6. Семирічний досвід упровадження кератопластики в Україні з використанням вітчизняних КБІ демонструє їх високу якість за результатами щодо термінів приживлення та покращення показників зору.

Aleshchenko I. E.¹, Drozhzhyna G. I.², Mikhailova V. V.¹, Babenko O. Yu.³

¹State Enterprise Bioimplant of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Odessa, Ukraine

³Dnipropetrovsk Regional of Forensic Medical Bureau Dnipropetrovsk Regional Council, Dnipro, Ukraine

Production and Clinical Application of Keratobioimplants in Ukraine. Advances, Modern Challenges and Development Prospects

Abstract. The article presents information on the current state of keratobioimplants production and clinical use in Ukraine. Thanks to the cooperation of the State Enterprise *Bioimplant* of the Ministry of Health of Ukraine with 13 ophthalmological institutions, keratobioimplants have been successfully used to treat corneal diseases since 2014. Over 7 years the enterprise has manufactured and provided for treatment 1799 keratobioimplants from the donor cornea of the human eye for various types of keratoplasty.

The donors were analyzed by age, infection level, optimal timing of keratolimbal discs retrieval as well as morphometric parameters of endothelial cells.

Long-term clinical outcomes demonstrate high quality of engraftment and steady increase in visual acuity in patients after penetrating keratoplasty. In 99.4% of the patients undergoing curative keratoplasty, the inflammatory process was stopped, the destruction of the cornea was stopped, and the eyes were preserved for further surgical ophthalmological interventions.

Keywords: keratoplasty, keratobioimplant.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. World Health Organization. World report on vision. Geneva: World Health Organization; 2019. p. 7; 27; 66. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/328717/9789241516570-eng.pdf>

2. Пасечникова НВ, Дрожжина ГИ, Осташевский ВЛ, Гайдамака ТБ. Современные проблемы трансплантации роговой оболочки в Украине. Медицина сьогодні і завтра. 2011;1-2(50-51):218-222. Pasechnikova NV, Drozhzhina GI, Ostashevskiy VL, Gaydamaka TB. [The modern problems of corneal transplantation in Ukraine]. Medytsyna sohodni i zavtra. . 2011;1-2(50-51):218-222. Russian.

3. Закон України «Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людині» від 17.05.2018 року № 2427-VIII.

Zakon Ukrainy Pro zastosuvannya transplantatsii anatomicnykh materialiv liudyni [On the use of transplantation of anatomical materials in humans Act of 2018]. Pub. L. No. 2427-VIII. Ukrainian.

4. Постанова Кабінету Міністрів України «Деякі питання реалізації Закону України «Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людині» від 27 грудня 2018 р. № 1211.

Some issues of the implementation of the Act of Ukraine (On the use of transplantation of anatomical materials in humans) Order of the Cabinet of Ministers of 2018. No. 1211. Ukrainian.

5. Постанова Кабінету Міністрів України «Про затвердження Положення про Єдину державну інформаційну систему трансплантації органів та тканин» від 23 грудня 2020 р. № 1366.

On approval of the Regulations (on the Unified State Information System for Organ and Tissue Transplantation) Order of the Cabinet of Ministers of 2020. No. 1366. Ukrainian.

6. Директива 2004/23/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 31 березня 2004 року «Про встановлення стандартів якості та безпеки для донорства, заготівлі, перевірки, оброблення, консервації, зберігання та розподілу людських тканин і клітин». Режим доступу: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:102:0048:0058:en:PDF>

Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. Official Journal of the European Union. 2004;L102:48-58. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:102:0048:0058:en:PDF>

7. Директива Комісії 2006/17/ЄС від 8 лютого 2006 року «Правила впровадження Директиви 2004/23/ЄС Європейського Парламенту та Ради щодо певних технічних вимог стосовно донорства, закупівель та тестування тканин і клітин людського походження». Режим доступу: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:038:0040:0052:EN:PDF>

Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells (Text with EEA relevance). Official Journal of the European Union. 2006;L38:40-52. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:038:0040:0052:EN:PDF>

8. Регламент (ЄС) 2017/745 Європейського Парламенту та Ради від 5 квітня 2017 року «Про медичні вироби, що вносить зміни до Директиви 2001/83/ЄС, постанови (ЄС) № 178/2002 та постанови (ЄС) № 1223/2009». Режим доступу: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0745>

Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC (Text with EEA relevance). Official Journal of the European Union. 2017;L117(1):1-175. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0745>

9. Дрожжина ГІ, Осташевський ВЛ, Алешченко ІЄ, Набока ЮВ, Бабенко ОВ, Гайдамака ТБ. Результати лікування патології рогівки з використанням кератобіоімплантів. Актуальні питання офтальмології: матеріали Науково-практичної конференції офтальмологів Полтавської, Кіровоградської, Сумської, Черкаської, Чернігівської, Харківської обл. України; 5-6 жовтня 2016 р.; Полтава, Україна. Полтава; 2016. С. 84-85.

Drozhzhina GI, Ostashevskii VL, Aleshchenko I, Naboka Y, Babenko OV, Gaidamaka TB. [Results of treatment of corneal pathology using keratobioimplants]. Topical issues of ophthalmology: Proceedings of the Conference of Ophthalmologists; 2016 Oct 5-6; Poltava, Ukraine. Poltava; 2016. p. 84-85. Ukrainian.

10. Алешченко ІЄ, Дрожжина ГІ, Набока ЮВ. Кератопластика в Україні. Сучасний стан та перспективи розвитку. Офтальмологія. Восточная Европа. 2017;7(2):210-214.

Aleshchenko I, Drozhzhina G, Naboka Y. [Keraplasty in Ukraine. Present state and prospects of development]. Ophthalmology Eastern Europe. 2017;7(2):210-214. Russian.

Стаття надійшла в редакцію 05.02.2021 р.