МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ОФТАЛМОЛОГИЯ

Д-р Николай Лъчезаров Сурчев

Влияние на предоперативните рискови фактори върху преживяемостта на роговичния трансплантат при перфоративна кератопластика

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

на дисертационен труд за присъждане
на образователната и научна степен „ДОКТОР”
по научна специалност „Офталмология”, шифър 03.01.36

Научен ръководител: Акад. д-р Петя Василева, дмн

София, 2013 г.

Дисертационният труд е написан на 162 страници, включващи 15 таблици и 13 фигури. Библиографията съдържа 247 заглавия, от които 18 на кирилица и 229 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрения съвет на Катедрата по Офталмология при Медицински университет - София на 22.05.2013г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се проведе на 23.09.2013 г. от ..... часа в аудитория „Янко Добрев" в сградата на II-ра Хирургия , бул. „Георги Софиийски" №1 пред научно жури в състав:

1. Проф. д-р Христина Николова Групчева, дмн - рецензия
2. Проф. д-р Чавдар Борисов Балабанов, дм - рецензия
3. Акад. д-р Петя Иванова Василева, дмн - становище
4. Проф. д-р Ива Тодорова Петкова, дм - становище
5. Доц. д-р Андрей Димитров Андреев, дм - становище

Материалите по защитата са на разположение в Клиниката по очни болести, УМБАЛ „Александровска", бул. „Св. Георги Софийски" №1 и са публикувани в интернет страницата на МУ - София

Забележка: Номерата на таблиците и фигурите в автореферата не съответстват на номерата в дисертационния труд.

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ОФТАЛМОЛОГИЯ

Д-р Николай Лъчезаров Сурчев

Влияние на предоперативните рискови фактори върху преживяемостта на роговичния трансплантат при перфоративна кератопластика

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

на дисертационен труд за присъждане
на образователната и научна степен „ДОКТОР”
по научна специалност „Офталмология”, шифър 03.01.36

Научен ръководител: Акад. д-р Петя Василева, дмн

София, 2013 г.

Използвани съкращения

АБК	афакична булозна кератопатия
АМТ	трансплантация на амниотична мембрана
ВОН	вътреочно налягане
ЕКГ	ендотелна клетъчна гъстота
ИОЛ	интраокуларна леща
ПБК	псевдофакична булозна кератопатия
ПКП	перфоративна кератопластика
ACGR	Australian Corneal Graft Registry
CCTS	Collaborative Corneal Transplantation Study
CDS	Cornea Donor Study
CI	доверителен интервал
CORTES	Corneal Transplant Epidemiological Study
RR	релативен риск

Съдържание

I. Въведение..... 5

II. Цел и задачи..... 7

III. Материал и методи..... 8

IV. Резултати..... 16

V. Обсъждане..... 27

VI. Изводи..... 40

VII. Приноси..... 41

Публикации и научни съобщения във връзка с дисертационния труд..... 43

I. Въведение

Роговичната трансплантация или кератопластика представлява оперативно заместване на увредена роговична тъкан със здрава. Тя може да е перфоративна (изрязване и подмяна на роговицата в цяла дебелина) или ламеларна (само част от роговицата – предна или задна). Основните цели на кератопластиката са да подобри зрението и да възстанови целостта на очната ябълка. Роговичната трансплантация също така представлява терапевтична възможност при различни инфекции и при болка с роговичен произход.

Навлязла в медицинската практика преди повече от 100 години, днес кератопластиката е широко прилагана и превишава значително честотата на други видове трансплантация. По официални данни в САЩ през 2012 година са извършени над 46 000 роговични трансплантации. Големият брой извършени процедури е свързан с развитието на оперативните техники и инструментариум, както и с обогатяването за познанията ни за трансплантационната имунология и натрупването на терапевтичен опит. Докато при въвеждането на роговичната трансплантация основните кандидати за операция са били болни с роговична цикатризация (левкома), развитието ú и промените в заболеваемостта на населението (напр. появата на псевдо- и афакичната булозна кератопатия след началото на операциите за катаракта) съществено променят профила на роговичните реципиенти. Последните 20 години технологични и хирургични нововъведения позволиха значително увеличаване на ефективността на ламеларните техники. Въпреки възможностите чрез такъв тип операция да се избегнат някои от рисковете и ограниченията на перфоративната кератопластика, последната остава стандартен и основен терапевтичен подход при голяма част от роговичните заболявания.

Успехът на роговичната трансплантация е висок, като при некомплицирани случаи преживяемостта за първите 2 до 5 години обикновено е над 90%. Но тези данни значително се различават от резултатите при някои по-сериозни очни заболявания като например химическите изгаряния и ревматоидения артрит. От първостепенна важност за офталмологичните специалисти и техните пациенти е максимално изчерпателното познаване на различните изменения и процеси, които могат да повлияят на интегритета и функцията на

трансплантираната роговица. Съществуват множество проучвания, които са фокусирани върху различни рискови фктори в разнородни популации от пациенти. Макар и с дългогодишна история в присаждането на роговица, литературните данни за България относно прогностичните фактори и резултатите след присождане на роговица са непълни.

Натрупаният у нас опит в подготовката, трансланирането и проследяването на пациенти с перфоративна кератопластика (ПКП), както и в областта на очното банкиране, предоставя възможност за ефективна оценка на рисковите фактори за преживяемостта на роговичния трансплантат.

II. Цел и задачи

Целта на настоящото проучване е проучване на показателите на донорната роговична тъкан, предоперативния очен статус на реципиентите и анализ на тяхното влияние върху преживяемостта на роговичния трансплантат.

За постигането на гореизложената цел са поставени следните **задачи**:

1. Проучване индикациите за кератопластика и тяхната динамика.

2. Анализ на данните за донорни роговици, предоставени за кератопластика.

3. Преглед и оценка на предоперативния очен статус на пациенти за кератопластика.

4. Постоперативно проследяване на роговични реципиенти и документиране състоянието на трансплантата.

5. Проучване потенциалната връзка между различните предоперативни фактори и преживяемостта на трансплантата.

6. Създаване на регистър на пациенти с кератопластика за проследяване на състоянието им на болнично ниво.

III. Материал и методи

Лечебните заведения, които послужиха като база за събиране и разработка на дисертационния материал, са:

1. СОБАЛ "Акад. Пашев" – София
2. Международна очна банка – София
3. Държавно здравно заведение „Очна банка – София"

Като основна група за проучване на поставените цели и задачи бяха обособени всички случаи на перфоративна кератопластика, извършени в СОБАЛ "Акад. Пашев" – София за периода януари 2005 - декември 2010 година. Включени бяха 141 кератопластики, извършени на 137 пациента. От тях 69 (50,3%) са били мъже и 68 (49,7%) – жени. Възрастовото им разпределение в години е представено в Таблица 1.

Таблица 1. Демографски показатели на проследена кохорта пациенти с ПКП

Години	**Мъже**	**Жени**	**Общо**
Средна възраст	55	61	58
SD	17	15	16
Медиана	56	63,5	61
Обхват	21 - 82	18 - 83	18 - 83

Таблица 2. Разпределение на трансплантации по година на извършване

Година	**2005**	**2006**	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**
Оперирани	34	13	26	29	19	20

Извършени са почти равен брой трансплантации на дясно и ляво око - 71 спрямо 70.

Най-много операции – 34 – са извършени през 2005 година, а най-малко през 2006 година – 13 (Таблица 2).

Набирането на информация бе обособено в два периода:

- Период 1 - януари 2005 до декември 2008 г. - ретроспективно
- Период 2 - януари 2009 до август 2012 г. - проспективно

1. Оценка качествата на донорна роговична тъкан

Процесът по подбор и скриниране на потенциални роговични донори се извършва съобразно Стандартните Оперативни Процедури на Очна Банка, съобразени с европейските и световни практики. Допустимата възраст за донорство е 18-75 години. Стандартната практика изисква експлантацията да се осъществи до 18и час от установяване на асистолия, възможно е удължаване до 24и час при съхранение на тялото в хладилна камера. Първоначалната оценка на роговиците се осъществява от експлантатора преди тяхното вземане. Извършва се преглед на наличната документация за данни за очни операции и заболявания. Следва оглед на донора и макроскопска оценка на локалния очен статус. При липса на противопоказания се пристъпва към експлантация на роговиците. Преносът и последващото съхранение на взетия материал се извършва в среда за съхранение на роговици Eusol-C.

По-нататъшната оценка на взетите роговици се извършва в Международна очна банка – София. Първо се прави оглед на донорния бутон с биомикроскоп. Състоянието на роговичния ендотел се определя чрез спекуларен микроскоп KONAN Eye Bank KeratoAnalyser EKA-98 (Konan Medical Inc, Japan). След цялостен оглед за субективна преценка на клетките (наличие на клетки, дупки в ендотелния слой, еритроцити и т.н.) се извършва точно измерване на ендотелната гъстота и коефициетите на хексагоналност и вариабилност. Прилага се методът на централно маркиране на клетките – ръчно маркиране на центъра на всяка ендотелна клетка от оператора на спекуларния микроскоп и последваща автоматична обработка и изчисление от програмата. Показателите на роговицата се характеризират поотделно, както и роговицата като цяло, съгласно стандартите на Международна очна банка – София (Таблица 3).

След завършване процеса на оценяване на роговиците, се изготвя стандартизирана документация, която се предоставя на Изпълнителната агенция по трансплантациите и опериращия хирург.

Таблица 3. Критерии за цялостна оценка на роговична тъкан в Международна очна банка - София

Оценка	Характеристики
Отлична	Без епителни дефекти Бистра строма Без сенилен аркус Единични малки гънки на Десцеметовата мембрана Ендотел без дефекти (ECD>3000 кл/мм^2)
Много добра	Леко замъгляване или дефект на епителa Бистра строма Лек аркус сенилис Малко леки/умерени гънки на Десцеметова мембрана Ендотел без дефекти (ECD=2500÷3000 кл/мм^2)
Добра	Видими леки дефекти на епителa Леко замъглена строма Среден аркус сенилис – до 2,5 мм Умерени гънки на Десцеметовата мембрана Ендотел с единични вакуолни клетки (ECD=2000÷2500 кл/мм^2)
Средна	Значителни дефекти на епителa (над 60%) Средно или тежко замъглена строма Тежът аркус сенилис – над 2,5 мм Тежки гънки на Десцеметовата мембрана Ендотелни дефекти и вакуолни клетки (ECD=2000÷2500 кл/мм^2)
Неподходяща за хирургия	Замъглена строма Дълбоки централни гънки на Десцеметовата мембрана Вакуолизирани клетки и централно разположени дефекти на ендотела

За целите на проучването бяха използвани данните от тази документация. Беше събрана и обработена информацията за: възраст на донора, причина за смъртта(за целите на проучването различните заболявания бяха условно подразделени на остри и хронични), време от установяване на клинична смърт до експлантация, оценка на роговична повърхност, оценка на ендотела (ендотелна гъстота) и цялостна оценка на роговицата. За да се осъществи съпоставка с постоперативното състояние и преживяемостта на трансплантата бяха

анализирани само донорни роговици, предоставени за трансплантиране в СОБАЛ “Акад. Пашев”.

2. Анализ на индикациите за кератопластика

2.1. На извършени трансплантации

Като част от задължителното досие на всеки роговичен донор Международна очна банка – София съхранява искането за донорен материал, както и постоперативния протокол за оценка на предоставената роговица от лекуващия хирург. Беше извършен преглед на документацията на всичките 377 роговици, предоставени от банката за кератопластика в периода от август 2007 до юли 2011 г. Бяха анализирани клиничните диагнози - индикации за операция.

2.2. На пациенти от листата на чакащи за кератопластика

Поради недостига на донори, както и заради самото естество на операцията, извършването на роговична трансплантация е свързано с период на изчакване. Извърши се преглед на индикациите за операция на всички пациенти, записани в листата на чакащи към СОБАЛ "Акад. Пашев" към началото на месец октомври 2011 година. Установени бяха 110 човека – 49 мъже и 61 жени.

За целите на проучването специфичните клинични диагнози бяха разделени в 7 групи:

- булозна кератопатия - псевдо- или афакична
- роговични ектазии - кератоконус, пелуцидна дегенерация, кератоглобус
- ендотелна дистрофия на Фукс
- стромални роговични дистрофии
- левкома - посттравматична или постинфекциозна
- рекератопластика - помътнял трансплантат
- роговична язва/перфорация

3. Оценка на предоперативния статус на реципиента

Подборът на потенциалните реципиенти се извършва от листата на чакащи за кератопластика към СОБАЛ "Акад. Пашев". Предимство се отдава на случаите със спешност - двустранна слепота или силно

намалено зрение, болезнена кератопатия, значително изтъняване на роговицата. При възможност се търси възрастово сходство между донор и реципиент от ±15 години. Не е прилагано HLA типизиране нито на донора, нито на реципиента.

Подготовката на всеки пациент за роговична трансплантация включва:

- Подробна анамнеза (включително – общи заболявания, прием на системни и локални медикаменти);
- Изследване на цялостен очен статус.

Задължително преди записването на пациент в листата на чакащи за кератопластика (както и преди самата операция) се извършва пълна оценка на зрителната острота.

Внимание се обръща на оценката на интегритета на роговичната повърхност (наличие на були, епителни язви) и на евентуалното наличие на субепителна и стромална фиброза, специално при пациентите с булозна кератопатия. При наличие на роговична васкуларизация тя се оценявана и класифицира спрямо:

- вид- повърхностна, дълбока, смесена
- площ - брой засегнати роговични квадранти

За васкуларизирани се приемат роговиците, при които има навлизане на роговични съдове на 2 или повече милиметра от лимба. При повърхностните съдове като значимо се отчиташе прорастването на поне два съда, а при дълбоката - дори и само на един.

Към оценката на предния очен сегмент спада и анализ на състоянието на предната очна камера. За нуждите на статистическата обработка то се подраздели на две групи - с нормална и нарушена анатомична структура. Към втората група се причислиха случаите с наличие на предни синехии и/или значителни нарушения в целостта на ириса. За предоперативното състояние на лещата се обособиха 3 групи:

- факия - собствена леща
- афакия - отстранена при предишна операция леща без поставена интраокуларна леща (ИОЛ)
- псевдофакия - наличие на ИОЛ, независимо от вида ú (преднокамерна, заднокамерна, ирис-фиксирана)

За наличие на предоперативна глаукома се приеха случаите, при които е имало данни за употреба на антиглаукомни медикаменти, извършена е била антиглаукомна операция или при прегледите за подготовка за кератопластика е измерено трайно повишено ВОН. Отчитането на стойностите на очното налягане е извършвано чрез безконтактна тонометрия и импресионна тонометрия по Schiötz.

4. Кератопластика

Всичките 141 операции в проучената от нас група бяха извършени от един хирург. Времето от експлантация на роговицата до трансплантация е било в интервала 2 до 5 дни. Предварително донорната роговица се перфорираше с трепан и се поставяше в петри с хранителния разтвор. След това се подготвяше реципиентното ложе – първо с вакуумен трепан, след което чрез доизрязване с роговични ножички. С цел избягване прекомерното оплоскостяване на трансплантата и по-добро адаптиране донорният бутон се изрязваше с 0,25 – 0,5 мм по-голям диаметър. При наличие на показания се извършваха допълнителни оперативни процедури (напр. иридопластика, екстракция на катаракта, синехиолиза и др.).

Първичното фиксиране на трансплантата се осигуряваше чрез четири позиционни шева 9/0 найлон. Последващото пришиване се извършваше с 10/0 найлон. При наличие на роговична васкуларизация се използваше прекъснат шев, а при липса - непрекъснат.

Стандартният постоперативен възстановителен период включваше прегледи през различни интервали:

- през 1ви месец – ежеседмично
- 2и до 6и месец – веднъж месечно
- 7и до 12и месец – на 2 месеца
- 13и до 24и месец – на 3-4 месеца
- след 2ра година – 1-2 в годината

Пациентите се инструктираха да извършват самонаблюдение за признаци на влошаване на състоянието им – болка, зачервяване на окото, намаление на зрението, фотофобия, поява на секрет. Беше им посочено, че при проява на един или повече от тези оплаквания, трябва незабавно да се явят на преглед.

Стандартната постоперативната терапия включваше 15 дневен курс с топикален антибиотик, топикален кортикостероид с постепенно намаляване на дозата за период от 8 до 12 месеца и изкуствени сълзи.

5. Постоперативно проследяване на роговичен трансплантат

На контролните прегледи се извършваше проследяване на зрителната острота и ВОН, при нужда и роговична топография. Задължителният преглед с биомикроскоп обхващаше детайлен оглед на роговицата и преден очен сегмент като цяло, оцветяване с флуоресцеин за преценка състоянието на роговичната повърхност и слъзния филм. За целите на проучването се определи крайна дата за набирани данни от контролните прегледи 31 август 2012 година с цел осигуряване на минимален срок за проследяване от 20 месеца за всички трансплантирани пациенти.

От март 2011 г. с цел прецизна и подробна оценка в практиката беше въведен и автоматичен спекуларен безконтактен микроскоп Tomey EM-3000 (Tomey, Inc., Phoenix, AZ).

5.1. Увредени трансплантати - класификация

За неуспешна се прие всяка кератопластика, при която трансплантатът е загубил необратимо своята прозрачност или е извършена рекератопластика.

Като първично отхвърляне на трансплантата се обозначи необратимото му помътняване в рамките на 2 седмици след ПКП. За имунно отхвърляне се приеха случаите на помътняване на роговица след установяване на ендотелна или епителна линия на отхвърляне. Като алтернативни или допълващи белези за имунна реакция се приемаше наличието на значителна цилиарна инекция и наличието на ендотелни преципитати и/или клетки в предна камера. При тези пациенти датата на установяване на реакцията на имунно отхвърляне се прие като краен момент за определяне периода на преживяемост, ако въпреки проведеното лечение не беше постигнало опрозрачаване на трансплантата.

Случаите с липса на признаци за активен процес на имунно отхвърляне към момента на помътняване на трансплантата и липса на

информация за такъв епизод в предходните 4 месеца се класифицираха като неимунно помътняване на роговицата.

6. Статистически анализ

С цел по-лесното и качествено проследяване на пациентите набраните данни бяха въведени в табличен вид в Microsoft Excel, версия 2003 (Microsoft Inc, Redmond WA).

Статистическият анализ беше извършен чрез програмния пакет SPSS, версия 13.0 (SPSS Inc., Chicago IL). Като статистически значими се приеха всички стойности с $P<0,05$.

Оценката за преживяемост на трансплантата бе извършена чрез метода на Каплан-Майер. Същият бе приложен и за създаването на индивидуалните криви на преживяемост според проучваните фактори. Проверката за значимост между отделните категории на променливите беше осъществена с log-rank тест. Определянето на броя прозрачни трансплантати в зависимост от изминалото от трансплантацията време бе извършено чрез life table-анализ на последователни интервали от 12 месеца.

Оценката на значимостта на всички фактори - интервални и категорийни - и тяхното влияние върху преживяемостта на трансплантата бе извършено чрез регресионен анализ на Кокс. Първоначално всеки отделен фактор беше разгледан след еднофакторна обработка. За множествена регресия се използваха два статистически модела. В първия се въведоха всички проучвани характеристики. С цел елиминирането на маловажни фактори и съвместно повлияване във втория модел бяха въведени само факторите на донора и реципиента, достигнали статистическа значимост в еднофакторния анализ. Освен оценката за значимост на даден фактор или група от фактори регресионният анализ позволява определяне на релативния риск (RR) за отделните стойности на всеки фактор една спрямо друга. За точното определяне на посоката на влияние се разглежда и 95% доверителен интервал (CI).

За оценката на промяната в ендотелната клетъчна гъстота (ЕКГ) според възрастта на донора се приложи линеен регресионен анализ. Методът се използва за изследване на зависимости между две количествени (интервални) променливи.

IV. Резултати

1. Индикации за кератопластика

1.1. Индикации за кератопластика в България

За проучения период по данни на Международна очна банка най-честите индикации за операция са били булозната кератопатия и роговичната ектазия (Таблица 4).

Таблица 4. Брой и честотно разпределение на индикациите за кератопластика според данни на очна банка

Индикация	Брой	%
Булозна кератопатия	113	
Роговична ектазия	68	18,4
Стромални дистрофии	50	13,5
Ендотелна дистрофия на Фукс	7	1,9
Рекератопластика	59	15,9
Левкома	53	14,3
Роговична язва/перфорация	20	5,4

С изключение на 3 случая, претърпели предна ламеларна кератопластика за кератоконус, всички роговици са били използвани за перфоративна трансплантация.

1.2. Индикации за операция в лист на чакащи за кератопластика към СОБАЛ "Акад. Пашев"

В поддържания списък на очакващи операция бяха установени 110 пациента със средна възраст 50,5 години (15-87 г.). При тях на първо място по честота са роговичните ектазии (виж Таблица 5).

В настоящия списък не се установиха случаи с роговична перфорация или язва, които са третирани с други методи на роговично

възстановяване (АМТ, биологично покритие и т.н.). Поради това, към момента на въвеждането им в списъка те са с роговична левкома.

Таблица 5. Лист на чакащи за кератопластика - разпределение по диагноза

Индикация	Брой	%
Булозна кератопатия	29	26,4
Роговични ектазии	38	34,5
Ендотелна дистрофия на Фукс	2	1,8
Стромални дистрофии	7	6,4
Рекератопластика	9	6,2
Левкома	25	22,7

1.3. Индикации за кератопластика в проучваната група

И в тази група пациенти няма случаи с язва или перфорация. Данните са представени в Таблица 6. С изключение на по-малкия брой рекератопластики съотношението между групите заболявания се доближава до пропорциите, отбелязани при общия анализ на индикациите от Очна банка.

Таблица 6. Причини за роговична трансплантация в СОБАЛ "Акад. Пашев" за периода 2005-2010 г.

Индикация	Брой	%
Булозна кератопатия	54	38,3
Роговични ектазии	36	25,5
Ендотелна дистрофия на Фукс	6	4,2
Стромални дистрофии	17	12,1
Рекератопластика	6	4,2
Левкома	22	15,6

2. Състояние на реципиентите

Анализът на възрастовото разпределение като цяло демонстрира преобладаване на реципиенти в по-напреднала възраст (вж. Фигура 1). При млади реципиенти основните индикации са роговична ектазия и стромална дистрофия. При пациентите над 60 години при 66,7% от случаите причината за ПКП е булозна кератопатия.

Прегледът на операциите поради левкома показа, че те са резултат на: херпетично засягане (8 случая), механична или химична увреда на окото (6 случая), инфекция (4 случая), краен стадий на булозна кератопатия (2 случая), пациент с експозиционна кератопатия и случай на роговично стапяне след операция за птеригиум.

Фигура 1. Възрастово разпределение на роговични реципиенти

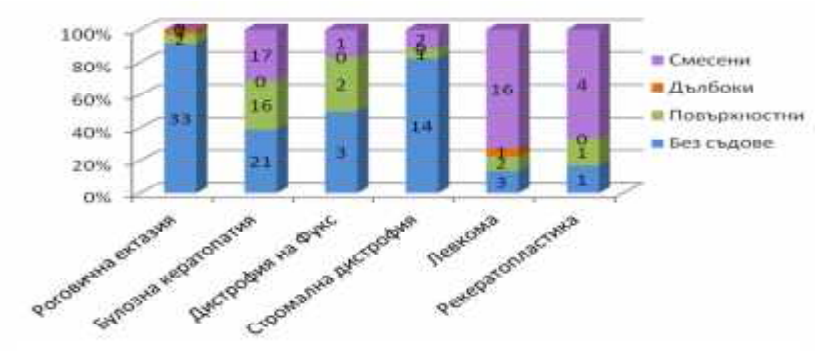


В 75 от проучените случаи (53,2%) не е имало предоперативна роговична васкуларизация. При 24 пациента са установени само повърхностни съдове, а при 2 - само дълбоки (съответно 17,0% и 1,4%). У останалите 40 души е имало смесена васкуларизация. При над 50% от пациентите с кръвоносни съдове в роговицата е било установено засягане във всички квадранти. Най-малко васкуларизация се установи при пациентите с ектазия. Фигури 2 и 3 демонстрират разпределението на тези пациенти по индикацията за ПКП.

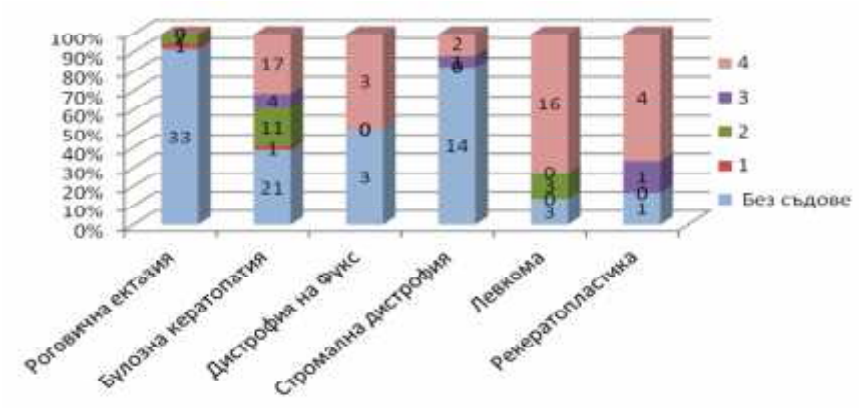
С по-малък относителен дял са били нарушенията в структурата на предна очна камера - 48 случая (34%) и глаукома - 30 (21,3%). Почти половината от извършените кератопластики са на факични пациенти - 67. Голяма е и групата с псевдофакия - 61 случая, 48 от които са с псевдофакична булозна кератопатия (ПБК). Само при 13

души е установена афакия (9,2%), като при 6 от тях диагнозата е афакична булозна кератопатия (АБК), а при останалите 7 - посттравматична или постинфекциозна левкома.

Фигура 2. Разпределение на типове васкуларизация според показанията за ПКП



Фигура 3. Разпределение реципиенти по брой васкуларизирани роговични квадранти според показанията за ПКП



При 37 трансплантации (37,4%) е приложена комбинирана оперативна процедура поради патологичните промени в окото. Наличието на дефекти в ириса, установени при случаи с

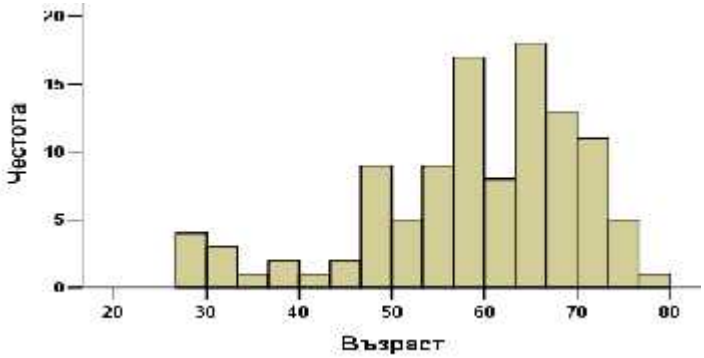
постоперативна булозна кератопатия и състояние след травма, са наложили едномоментна пупилопластика по време на трансплантацията при 17 ПКП, а поради наличие на периферни предни синехии е извършена синехиолиза в 9 случая.

3. Характеристики на донора и донорната роговица

По данни от проучените случаи с пълна информация за донора преобладават възрастните такива (виж Фигура 4) - 25^{и} персентил е на 54 години, а 75^{и} - на 68. Мнозинството донори са мъже (69 случаи, 63,3%). Времето за експлантация (периода между смъртта и експлантирането на роговицата) варира между 4 и 20 часа, като средната стойност е 10 часа. Стойностите на 25^{и}, 50^{и} 75^{и} персентил са съответно 6,5, 9 и 14 часа.

При анализа на причините за смърт беше установено, че трите основни заболявания за проучената група донори са исхемичен мозъчен инсулт, мозъчен кръвоизлив и миокарден инфаркт (общо 66,6%). Поради малкия брой случаи при някои индикации (интоксикация, тумор, дихателна недостатъчност и др.) всички те бяха условно обособени според скоростта на настъпване на остри и хронични.

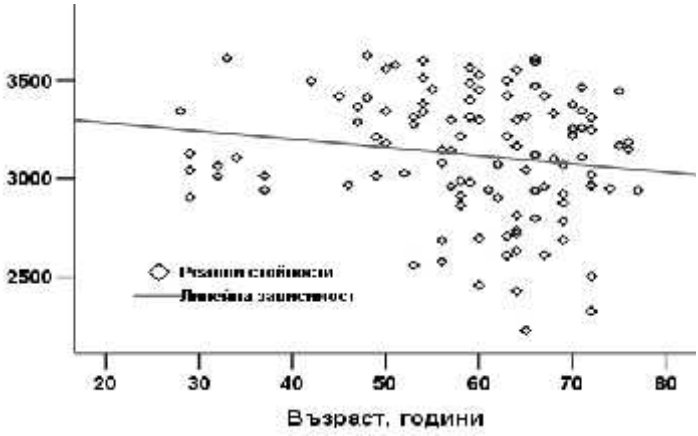
Фигура 4. Възрастово разпределение на донори



Средната ендотелна гъстота за групата е била 3121 кл/мм2. След въвеждането на стойностите на ЕКГ в модел за линеарна регресия се

установи нискостепенно намаление на гъстотата с нарастване на възрастта (Фигура 5). Това намаление обаче не е статистически значимо (P=0,11).

Фигура 5. Регресия на ЕКГ (кл/мм^2) от възрастта на донора



4. Постоперативно проследяване на роговичния трансплантат

Не е наблюдаван нито един случай на първично отхвърляне на присадена роговица.

За периода на проследяване трансплантатът е помътнял в 46 случая. В 22 от тях причината за неуспеха е била необратимо имунно отхвърляне (47,8%). При останалите 24 (53,2%) причината за помътняването е била неимунна или вероятна комбинация с имунна реакция - при 11 от тях има установен епизод на имунно отхвърляне в предишен момент от следоперативния период. Най-висок е бил рискът за неуспех на трансплантата през първите две години - за всяка от тях по 17 роговици са помътнели. На Фигура 6 е представена времевата зависимост на роговичната преживяемост.

Най-лоша преживяемост се установи при пациентите с дистрофия на Фукс, рекератопластика и левкома (вж. Таблица 7). С над 94% преживяемост роговичната ектазия се открои като най-нискорискова в

изследваната група пациенти. Стромална дистрофия е втората най-благоприятна индикация (81,9% преживяемост).

Фигура 6. Крива на Каплан-Майер за преживяемост на роговичен трансплантат

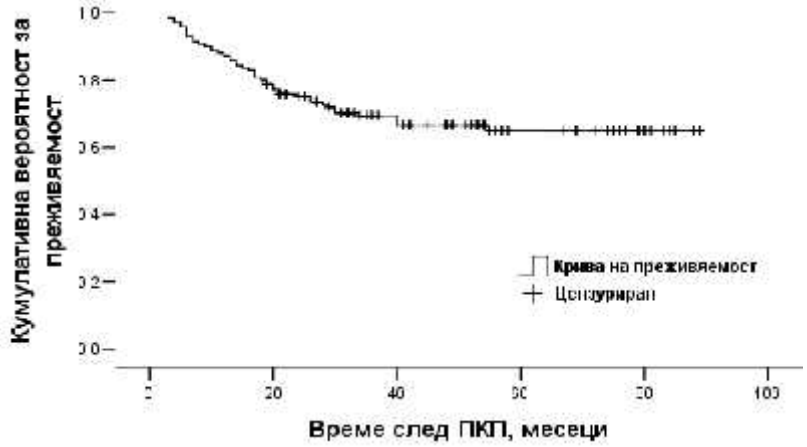


Таблица 7. Разпределение и брой на помътнели трансплантати според предоперативна диагноза

Индикация	Извършени трансплантации			Кумулативна 5-годишна преживяемост
	Общо, N	**Неуспешни, N**	**% от група**	
Булозна кератопатия	54	22	40,7	51,3%
Роговични ектазии	36	2	5,6	94,4%
Дистрофия на Фукс	6	4	66,7	0,0%
Стромални дистрофии	17	3	17,6	81,9%
Рекератопластика	6	3	50,0	50,0%
Левкома	22	12	54,5	45,5%

В хода на проследяване на пациентите са установени имунни епизоди на отхвърляне при 49 случая (34,7% от групата). Въпреки проведеното лечение 22 от тези имунни отхвърляния са прогресирали необратимо до помътняване на трансплантата. Life table анализът показа, че и при реакциите на имунно отхвърляне най-рискови са първа и втора постоперативна година - епизоди са диагностицирани при 23 (46,9%) и 20 (40,8%) от всички първични случаи на имунно отхвърляне.

5. Оценка на рисковите фактори

Еднофакторният анализ на показателите на реципиента разкри значимо влияние на всички проучени параметри освен състоянието на очната повърхност (вж. Таблица 8). Еднопосочната зависимост между възрастта на реципиента и риска от неуспех се потвърди също така и при анализ на възрастта като интервална величина (P=0,003), но при много слабо влияние - относителен риск RR=1,03, доверителен интервал 95% CI=1,01-1,05.

При многофакторна регресия с първи модел (включени всички проучени фактори) повечето показатели на реципиента не показаха статистическа значимост. Единствено увредата в състоянието на предната очна повърхност достигна ниво на достоверност, макар че противно на логиката нарушенията на очната повърхност изглеждат свързани с протективен ефект при този анализ (95% CI=0,04-0,74). Нарушението на структурите в предната очна камера показа гранична стойност (P=0,05) с осезаемо по-изразен риск (RR=3,5).

Еднофакторното анализиране на показателите на реципиента не разкри значими рискови фактори. Съпоставянето на ендотелната гъстота като интервална величина (спрямо категорийното разпределение) достигна значимост (P=0,04), но при много нисък относителен риск (RR=1,036, 95% CI=1,002-1,072). При въвеждането на тази величина като интервална в многофакторния модел се получи ниска значимост (P=0,98), поради което тя не беше включена във втория многофакторен анализ.

При първичния многофакторен модел, нито една характеристика на донора не показа съществено влияние върху прогнозата на трансплантата.

Таблица 8. Показатели на реципиента. Значимите стойности са обозначени с червено

Фактор	Еднофакторен модел		
	P	RR	95% CI
Пол	**0,04**		
Мъже		1,00	
Жени		1,88	1,03-3,42
Възраст	**0,02**		
≤60 г.		1,00	
>60 г.		2,62	1,39-4,99
Показание за операция	**<0,01**		
Кератоконус		1,00	
Булозна кератопатия	0,00	9,48	2,22-40,40
Дистрофия на Фукс	0,00	24,67	4,48-135,94
Стромални дистрофии	0,18	3,44	0,58-20,62
Левкома	0,00	15,30	3,40-68,75
Рекератопластика	0,01	13,04	2,16-78,55
Роговична съдове	**<0,01**		
Без съдове		1,00	
Повърхностни	0,00	3,65	1,64-8,14
Дълбоки	0,26	3,27	0,42-25,15
Смесени	0,00	4,21	2,06-8,59
Ангажирани квадранти	**0,00**		
0		1,00	
1	*	*	*
2	0,05	2,41	0,90-6,42
3	0,00	10,97	4,01-30,02
4	0,00	4,33	2,13-8,78
Очна повърхност	0,08		
Интактна		1,00	
Увредена		2,22	1,21-4,08
Предна камера	**<0,01**		

Нормална анатомия		1,00	
Нарушена анатомия		3,68	2,01-6,61
Очно налягане	**0,01**		
Нормално		1,00	
Повишено		3,05	1,68-5,53
Вътреочна леща	**<0,01**		
Факия		1,00	
Псевдофакия		3,73	1,86-7,47
Афакия		2,82	0,98-8,15

* не може да се оцени поради малък брой случаи и липса на неуспешни трансплантации (терминално събитие)

Съгласно заложената методология в изготвянето на втория многофакторен модел бяха зададени следните еднофакторно сигнификантни показатели: пол и възраст на реципиента, вид и обхват на роговична васкуларизация, нарушения на предна очна камера, повишено очно налягане и статус на лещата.

Таблица 9. Окончателен модел на предоперативни рискови фактори

Фактор	**Множествен модел с изключване**		
	P	**RR**	**95% CI**
Показание за операция	**0,07**		
Кератоконус		1,00	
Булозна кератопатия	0,11	5,38	0,67-43,55
Дистрофия на Фукс	**0,01**	26,65	2,69-264,09
Стромални дистрофии	0,14	5,54	0,58-53,36
Левкома	**0,06**	7,94	0,92-68,01
Рекератопластика	0,11	6,82	0,64-73,35
Предна камера	**0,01**		
Нормална анатомия		1,00	
Нарушена анатомия		2,91	1,27-6,65

След обратна елиминация на незначителните фактори, в крайния модел останаха два независими рискови фактора - предоперативна диагноза и състояние на предна очна камера (Таблица 9).

Значимостта на индикацията за ПКП е гранична надпрагова (P=0,07), но е задържана в модела, вероятно поради сигнификантността на риска при ендотелна дистрофия на Фукс и граничната стойност на P при левкома. И при двете индикации относителният риск е значително повишен (съответно 26,7 и 7,9) спрямо референтната група на роговичната ектазия. Поради малкия брой кератопластики за ендотелна дистрофия в проучената кохорта, преобладаващата част от които са претърпели неуспех, не може да се изключи възможността за неправилна статистическа оценка при това заболяване поради малкия размер на извадката.

Структурните увреждания на предна очна камера (синехии, разкъсвания и др.) са свързани с почти трикратно увеличен риск за помътняване на трансплантата в проучената група (RR=2,91).

V. Обсъждане

1. Индикации за кератопластика

1.1. Показания за операция в България

Последното голямо проучване за причините за кератопластика в България е от периода януари 1998 – юни 2000 година (Vassileva P, 2003). Необходимостта от информация за актуалното разпределение на заболяванията, причиняващи роговична слепота, ни накара да извършим преглед на информацията от донорните досиета в Международна очна банка – София. По този начин се осигуриха сведения от извършени 377 кератопластики за период от 4 години (август 2007 – юли 2011).

Най-честата причина за ПКП е била булозната кератопатия - 30,5%. Това заболяване е определено като водещо при големи съвременни анализи за роговични трансплантации в периоди от 1980 до 2006 г. в Гърция - 29,1% (Siganos CS et al, 2010), Южна Азия - 23,4% (Tan DT et al., 2008), Канада – 18,9% (Maeno A et al., 2000) и САЩ - 19,8% (Darlington JK et al., 2006). Дори и не водеща, при голям брой от анализите за разпределение по заболявания тя е сред основните причини за операция (Chen WL et al.; 2001, Cursiefen C et al., 1998; Inoue K et al., 2001; Williams KA et al., 2007; Yahalom C et al., 2005). От края на 80те години на 20 век се наблюдава тенденция за известно намаление на случаите с тази патология (Cosar CB et al., 2002; Darlington JK et al., 2006; Liu E et al., 1997; Siganos CS et al, 2010). Сред обсъжданите от тези проучвания причини за това намаление е натрупването на опит, развитието на по-усъвършенствани техники за катарактна екстракция и широкото прилагане на вискоеластични субстанции. Сравнението на нашите резултати от 2007-2011 година с периода 1998-2000 година (30,5%) (Vassileva P, 2003) не установява промяна в честотата на булозната кератопатия.

Като втора по честота в нашето проучване се обособи роговичната ектазия с 18,4%, което отново е практически сходно с публикуваните 18,6% за предишното цялостно проучване (Vassileva P, 2003). Това е втората основна индикация и в съседна Гърция (Siganos CS et al, 2010), като и при множество други съвременни анализи по индикации след 1990 г. Ектазията и конкретно кератоконусът са определени като втора или трета основна индикация (Maeno A et al.,

2000; Xie L et al., 2009). Същевременно, има данни за значително по-малък дял на оперирани с тази инсикация в страни като САЩ, Индия и Тайван (Chen WL et al., 2001; Dandona L et al., 1997). От една страна тези различия могат да се отдадат на специфична генетичната предиспозиция и климатични особености – южните страни се отличават с повишена честота на вернален кератоконюнктивит (Kanavi MR et al., 2007). Darlington и съавтори предполагат, че възможни фактори за тези вариации може да са свързани и с евентуални ограничения в наличната за трансплантиране роговична тъкан. Тази особеност предполагаемо води до подбор на пациенти с ектазия поради по-добрата им прогноза след трансплантация (Darlington JK et al., 2006). От значение е и наличната в съответната страна/център възможности за зрителна рехабилитация – напр. напасване на контактни лещи или имплантация на интракорнеални сегменти.

На трето място с 15,9% се нарежда групата на рекератопластиките. Наблюдава се тенденция за нарастване на оперираните след неуспех на предишна ПКП за последните 20 до 30 години в много проучвания, особено в Европа и Северна Америка (Cursiefen C et al., 1998; Darlington JK et al., 2006; Dobbins KR et al., 2000, Maeno A et al., 2000; Siganos CS et al, 2010; Yahalom C et al., 2005). В отделни изследвания като това на Dorrepaal рекератопластиката дори заема първо място по честота (82). Тезата, около която тези наблюдения се обединяват, е, че с нарастването броя на пациентите с трансплантирана роговица в предишни периоди се увеличават и случаите с помътнял/неуспешен трансплантат, нуждаещи се от нова кератопластика.

Следващата индикация в настоящето проучване е левкомата. Като основна диагноза тя е обозначена при 14,3% от исканията за роговична тъкан. Поради неангажиращия формат на документалното искане на донорна роговица не можа да се извърши пълен анализ на първопричината за роговичната увреда. В проучване за периода 1998-2000 Василева е обособила група с васкуларизирана левкома и такава с очен херпес с обща честота от 21% (Vassileva P, 2003). Съпоставянето на данни за индикации за кератопластика между различни периоди и популации е често свързано със затруднения поради различните критерии за категоризиране на информацията.

Роговичната левкома представлява цикатризация, която може да е настъпила в резултат на разнообразни етиологични причинители – травма, язва, инфекция, увреждания на клепачите. В развитите страни от Европа и Северна Америка като цяло се установява тенденция за намаление на тази индикация и честота в интервала 4-15% поради напредъка в лечението на вирусните и бактериалните кератити (Dorrepaal SJ et al., 2007; Yahalom C et al., 2005). Най-честата причина за постинфекциозни левкоми в тези региони в проучвания за ПКП от 1990 насам остава очния херпес (Al-Yousuf N et al., 2004; Lois N et al., 1997). При немалка част от заболяванията, завършващи с роговична левкома, увреждането е едностранно (очен херпес, травма, кератит и др.) при запазено зрение на другото око. В условията на силно ограничена наличност на роговична тъкан у на е възможно да се вземе решение за отлагане или пълно отказване от кератопластика при едностранно засягане, което обяснява умереното намаление на честотата на ПКП за левкома.

Стромалните роговични дистрофии са пета по честота индикация в настоящето проучване с 13,5%. Поради тяхното наследствено предаване тази група заболявания са свързани с относително стабилна честота, която е характерна за всеки регион. Ендотелната дистрофия на Фукс е сравнително рядка наблюдавана причина за роговична трансплантация у нас – едва 1,9%. Данните от Гърция показват също ниска честота (4,6%) на това заболяване (Siganos CS et al, 2010). Както и при стромалните роговични дистрофии има големи вариации в честотата му според географската област – от 2,6% в Израел (Yahalom C et al., 2005) до над 23% в САЩ (Dobbins KR et al., 2000). При обсъждането на тези различия, авторите на изследванията насочват обясненията си към демографски и генетични особености на различни проучвани популации.

Роговичната язва или перфорация е посочена като при индикация за кератопластика при 5,4% от исканията за донорна тъкан. Подобна честота се установява и от данните на Австралийския регистър за кератопластики (ACGR) - около 4,8% (Williams KA et al., 2007). До този тип роговично засягане могат да доведат различни заболявания - травма, инфекциозен кератит, изгаряне, автоимунно заболяване и др. В литературата обикновено те се разглеждат в две или повече отделни групи или обединено с някои редки диагнози като група "други"

(Cursiefen C et al., 1998; Edwards M et al., 2002; Williams KA et al., 2007). Липсата на уточняваща диагноза относно етиологията на роговичната увреда при голяма част от исканията за роговична тъкан към Международна очна банка София не позволява директна съпоставка на тази група заболявания с данните от литературата. Установи се трикратно намаление на операциите за тази индикация у нас – от около 16,5% за 1998-2000 година до 5,4% за проучения от нас период. Смятаме, че основната причина за това е хроничeният едостиг на донори - очните банки практически не могат да осигурят непрекъснато наличие на тъкан за трансплантация по спешност. При възникването на ситуация с нарушен или застрашен интегритет на роговицата, която изисква извършване на трансплантация в максимално бърз и дори незабавен порядък, е напълно възможно такава да не може да бъде осъществена поради липса на донорна роговица. Така тези случаи се налага да бъдат третирани с алтернативни оперативни подходи за запазване целостта на очната ябълка (напр. тарзорафия или биологично покритие).

1.2. Динамика на ПКП в България

Извършеният при настоящето проучване преглед по данни на Международна очна банка София установи 377 годни за трансплантация роговици, предоставени за кератопластика в период от 48 последователни месеца. Проучването на Василева е извършено на база 30 поредни месеца, като са установени 889 такива (Vassileva P, 2003). Дори и като се отчита навлизането на втора институция в процеса на набиране на роговична тъкан (Тъканна банка Пирогов) е налице драстично намаление в броя на предоставените за трансплантация роговици - повече от трикратно намаление на роговичното донорство в България и средна наличност от по-малко от 115 роговици на година. Тази отрицателна промяна директно причинява затруднение и забавяне на кератопластиката при нуждаещите се пациенти и оттам – увеличаване на техния брой и периода на живот с нарушено зрение или слепота. Към настоящия момент не съществува централизирана база данни за броя кератопластики извършвани на национално ниво. По наши изчисления в последните 2-3 години се извършват приблизително 140-150 операции на година (лични наблюдения). Като потвърждение може да

се разгледат данните от Изпълнителната агенция по трансплантации, която е публикувала информация за извършени кератопластики в периода януари - май 2012 г. - общо 56 за страната. На годишна база това се равнява на около 135 операции или на трансплантационна активност от 18-19 на милион население за година. За 2003 година в Италия тя е 90, в САЩ - 127, в Испания 61 и в Холандия - 42 (Fasolo A et al., 2006). Тази съпоставка нагледно демонстрира значително по-ниската трансплантационна активност в нашата страна, която по изчисления за периода 1998 – 2000 г. е била почти 44 на милион/година – съпоставима със средноевропейските нива.

2. Особености на проучените роговични донори

При първоначалното въвеждане на стандарти за роговично донорство съществено внимание се е обръщало на възрастта на донора, поради ясно документираното намаление на ЕКГ с напредване на възрастта. В резултат на това е поставено ограничение за горна възраст на донора от 65 години. Това води до висок процент на отказани случаи за роговично дарителство – при преглед на потенциалните донорски ситуации за едногодишен период (1997 г.) в България се установява, че 45% от тях са отказани поради по-висока от допустимата възраст по тогавашните световни стандарти (Vassileva P et al., 2003). След масовото навлизане на спекуларната микроскопия в ежедневната практика и с цел увеличаване броя на роговици за трансплантиране са приети промени и към настоящия момент широко разпространена практика е горният възрастов лимит да се определя от Медицинския директор на отделните очни банки. От наличните донорски досиета на проучената от нас група пациенти с кератопластика се установи, че 34% от донорите са били на възраст над 65 години. Така е създадена възможност за съществено увеличаване на предоставените за трансплантиране роговици, особено на фона на наблюдаваните тенденции за застаряване на населението. В американското проучване Cornea Donor Study (CDS) е използван материал от донори на възраст 12 до 75 години и не е установена съществена разлика в резултатите от операцията (Cornea Donor Study Investigator Group, 2008). Значими възрастово-обусловени отклонения не са установени и при характеристиките на самите донорни роговици, освен очакваното нарастване на честотата на сенилния

аркус. В проучените от нас ПКП при 3 са използвани роговици от донори над 75 години (2,7%). Това е относително нисък дял, но очертава тенденция, която се съобщава и от други очни банки - в Нова Зеландия донорите над 80 г. са 11% (Cunningham WJ et al., 2012), в Австралия - 7,3% (Williams KA et al., 2007).

Периодът на експлантация на донорните роговици от 4 до 20 часа за нашето проучване отговаря на стандартното изискване за взимане на роговичната тъкан до 24 час след смъртта. Средната стойност е 10 часа, което е повече от публикуваната в други проучвания стойност от 6-7 часа (Sugar A et al., 2005). Установеното при нас относително забавяне в експлантирането на роговиците често е свързано със затруднения при намирането и получаването на законово изискваното съгласие за дарителство от близките на починалия. Друг фактор е и съществуващата практика за изчакване на резултатите от серологичните тестове на донора преди фактическото взимане на роговичната тъкан. Въпреки това, анализът на така набавените роговици показва висока цялостна оценка - при 67% от тях тя е много добра, при 9,2% е отлична и при 23,8 е добра. Не трябва да се пренебрегват и данните от големи анализи на експлантационна активност, като този в Австралия, които показват възможност за роговично дарителство до 37 час след смъртта (Williams KA et al., 2007). Поради ускореното използване на предоставените роговици в нашето проучване (2-5 дни) влиянието на времето от клинична смърт до трансплантация не можа да бъдат разгледано.

Средната ендотелна гъстота на използваните от нас роговици е висока - 3121 кл/мм2, като само при четири случая нейната стойност е била под 2500 кл/мм2. Съществен проблем при кератопластика представлява повишената скорост на отмиране на ендотелните клетки след нейното извършване. В анализ на Armitage и съавтори върху преживяемостта на роговичния трансплантат след ПКП се определя теоретичен лимит от около 20 години при ЕКГ под 2000 кл/мм2, а при 2500 кл/мм2 - 30 години (Armitage WJ et al., 2003). На база на тези изчисления може да се приеме, че възприетата от Международна очна банка София допустима долна граница за ЕКГ на донорната роговица от 2200 кл/мм2 за много добър баланс между вероятност за дългосрочна преживяемост на трансплантата и осигуряване на максимално голям обем на донорна тъкан.

3. Особености в предоперативния статус на реципиентите

Възрастовото разпределение на проследените 141 кератопластики има относително бимодално разпределение, свързано с особености в периода на проява на различните заболявания – роговични ектазии и стромални дистрофии при по-младите реципиенти и булозна кератопатия при възрастните (2/3 от пациентите над 60 г.).

В нашето проучване установихме висок процент на предоперативна роговична васкуларизация – 46,8%. Съпоставката с анализи, които предоставят данни за този показател, разкри обикновено ниски стойности – за Corneal Transplant Epidemiological Study (CORTES) делът е 16% (Fasolo A et al., 2011), а за ACGR и проучване на Tan и съавтори – около 32% (Tan DT et al., 2008; Williams KA et al., 2007). При отделни публикации са цитирани високи стойности, близки до получената при нас. В Индия от прегледани 1725 случая са установени 41,3%, 12,3% от които със стромални съдове (Dandona L et al., 1997). Като дискусия на своите резултати авторите отбелязват незадоволителните условия на очна помощ, с което обясняват лошия предоперативен статус и резултати. Тези данни показват, че голяма част от нашите пациенти са високорискови. Причината за това неблагоприятно предоперативно състояние следва да се търси не в профила на заболеваемостта, а в забавеното лечение. Докато при случаите с левкома или рекератопластика роговичната васкуларизация е много честа, то при булозна кератопатия и дистрофия на Фукс тя е белег за много напреднал клиничен ход. Забавянето на кератопластиката в такива случаи довежда до влошаване състоянието на пациента, затруднява извършването на самата трансплантация и може реално да застраши успеха от нея.

Сред проучените от нас случаи при 21,3% има предоперативни данни за глаукома или високо ВОН. Прегледът на литературата за близки по период на проследяване изследвания с данни за този показател установи честота в диапазона 9-17% (Fasolo A et al., 2011; Sugar A et al., 2009; Tan DT et al., 2008; Williams KA et al., 2007). Умереното увеличение на дела на тези пациенти би могъл да се разглежда като резултат от забавяне на роговичната трансплантация, особено в групата на булозната кератопатия, където при 33% от случаите се установи повишено ВОН или глаукома.

4. Преживяемост на роговичния трансплантат

Чрез Каплан-Майер анализ се определи кумулативна 3-годишна преживяемост за прослезената група пациенти от 69% и 5-годишна - от 65%. Съпоставката с големи съвременни проучвания разкри значително по-добри резултати за 5-годишната преживяемост в проучването на Thompson и съавтори (90%), и CORTES (83%) (Fasolo A et al., 2011; Thompson RW Jr et al., 2003). Същевременно, нашите данни са съпоставими с 3-годишните данни от проучените високорискови реципиенти в Collaborative Corneal Transplantation Study (CCTS) - 65% (Sugar J et al., 1992) и проследената кохорта в Сингапур от Tan (69,3%) (Tan DT et al., 2008). По-лоши резултати са предоставени от анализа на кератопластики в Индия за периода 1987 - 1995 година - 46,5% (Dandona L et al., 1997). Директното съпоставяне на резултати за преживяемост между различни анализи следва да се прави с известна предпазливост, поради разликите в класифицирането и профила на индикациите за операция и евентуални ограничителни критерии. Fasolo и съавтори свързват високата преживяемост в CORTES с големия дял на операции за ектазия (49,1%), която определят като нискорискова диагноза. Индивидуалната преживяемост за тази индикация в проучването им е наистина висока - 96% за 5-годишно проследяване (Fasolo A et al., 2011).

От друга страна Beckingsale свързва големия дял пациенти с рекератопластика (41%) с негативен ефект върху общата преживяемост. При тях 5-годишната успеваемост е 55% (Beckingsale P et al., 2006). Ниският брой случаи с рекератопластика в проучването ни (само 6) влошава надеждността при интерпретирането на резултатите за тази група (50% преживяемост). По същата причина с внимание трябва да се разглеждат и данните за дистрофията на Фукс (също 6 случая и 0% кумулативна преживяемост). Проучвания с голям брой такива пациенти от САЩ цитират висока успеваемост на 5а година – 93% за проспективното CDS (Sugar A et al., 2009) и 97% в групата на Thompson (Thompson RW Jr et al., 2003).

В отделни проучвания се отчита повишена успеваемост при случаи с булозна кератопатия: за CORTES (Fasolo A et al., 2011) тя е 67%, в CDS е изчислена на 73% (Sugar A et al., 2009), а по данни от Великобритания – 84% (Beckingsale P et al., 2006). Тези различия се

приписват на добрата оперативна техника и прилаганата постоперативна терапия, но удължаването на наблюдението при второто проучване установява значително намаление на преживяемостта до 42% на 8[а] година. Неоднородните резултати при проследяването на пациенти с булозна кератопатия и дистрофия на Фукс вероятно са свързани със състоянието на роговичния ендотел. Особено при ПБК и АФК ендотелът на реципиента е силно увреден и по литературни данни понижението на ЕКГ е по-ускорено спрямо случаи с интактен ендотел (напр. стромална дистрофия) (Chung SH et al., 2010). Така специфични различия в терапевтичния режим – размер на донорния бутон, кортикостероиден режим и др. – могат да доведат до по-добра или по-лоша постоперативна преживяемост.

В нашето проучване не се установиха случаи на първично отхвърляне на трансплантата. При съвременните методи за оценка и съхранение на донорния материал, очните банки успяват да сведат до минимум вероятността от предоставяне за операция на некачествена роговица. В прегледа си на извършени роговични трансплантации за периода 1998 – 2000 година Василева установява 3 случая на това усложнение (Vassileva P, 2003). Липсата на първично отхвърляне в нашата кохорта е резултат както на високото качество на предоставените роговици, така и на добрата оперативна техника, която е предотвратила значима интраоперативна травма на роговицата.

Имунното отхвърляне е сред основните причини за неуспех след ПКП. При 10-годишно проследяване на Ing и съавтори върху 394 кератопластики честотата му е съответно 28% и 24% (Ing JJ et al., 1998). От най-голямото проучване по регистър с данни - ACGR – са изнесени данните за 2894 увредени трансплантата. Най-голям е делът на имунно отхвърлените такива – 31%, следван от ендотелната декомпенсация – 21%, инфекция – 13% и глаукома – 8% (Williams KA et al., 2007). Относителния брой случаи с имунно отхвърляне на трансплантата при нашето проучване е по-висок от представените в литературата данни. При съпоставянето на причините за неуспех е възможно да се отчетат различия поради диагностичните критерии, които са възприети от изследващите. Конкретно за нашия анализ предполагаемото обяснение за големия брой имунни отхвърляния е влошеният статус на реципиентите – висок процент случаи с

роговична васкуларизация и увредена структура на предна очна камера, които доказано повишават риска за провокиране на реакция на отхвърляне (Panda A et al., 2007).

И двата показателя - честота на реакции на отхвърляне и обратимостта им - потвърждават предразположението към имунен епизод на отхвърляне в проучената кохорта. Наред с измененията в очния статус, които улесняват задействането на имунни клетки спрямо донорната роговица, незадоволителната обратимост на вече развитата реакция на отхвърляне се дължи и на пропуски в придържането на пациентите към постоперативните им предписания. Въпреки стриктните указания за типичните белези на имунно отхвърляне и нуждата от незабавно търсене на медицинска помощ се установиха няколко случая на значително забавяне на явяването за преглед. В заключение на своят анализ за рискови фактори за помътняване на трансплантата Thompson и съавтори наблягат именно на нуждата да се разяснява на всеки пациент с кератопластика типичната картина на имунното отхвърляне и нуждата от спушна очна консултация поради възможността за възпиране на процеса.

5. Влияние на предоперативни фактори върху преживяемостта на трансплантата след ПКП

Еднофакторния регресионен анализ отчете негативно влияние при мнозинството проучени фактори на реципиента, но това не се потвърди от множествените модели. Възрастовия профил на нашите реципиенти не позволи да се проверят съобщенията за влошена прогноза при ПКП поради вероятни особености на имунната система (Tan DT et al., 2008). Отчетеното слабо нарастване на риска с възрастта при RR=1,03 за година е сходно с данните от други публикации, които възприемат тезата, че намаляването на шансовете за успешна ПКП се дължат на спада в собствената ендотелноклетъчна популация на реципиента(Sit M et al., 2001).

Индикацията за ПКП демонстрира силна статистическа значимост. При многофакторна съпоставка в първия модел с включване на всички проучени фактори тази значимост не се отвърди (P=0,22), но при елиминационния модел бе запазена като значим независим рисков фактор за преживяемостта. Демонстрира се

статистически ефект с реално негативно влияние спрямо референтната група (роговична ектазия) само при дистрофия на Фукс (95% CI=2,69-264,09). Необходимо е този резултат да се провери с по-голям брой случаи поради вероятно статистическо отклонение. Интерес заслужават данните на Tan и съавтори (Tan DT et al., 2008), според които ендотелната дистрофия е също високорискова диагноза (RR=121, 95% CI= 2.83-5190.51). Предоперативната индикация левкома в нашия анализ достигна гранични стойности на значимост (P=0,06, 95% CI=0,92-68,01). Роговичната ектазия и конкретно кератоконусът са индикацията с най-добра прогноза по литературни данни (Fasolo A et al., 2011; Sit M et al., 2001).

От резултатите за ефекта от вида и площта на предоперативната роговична васкуларизация в нашата кохорта при еднофакторно анализиране се установи статистически значим ефект, по-силен при стромални и смесени съдове спрямо повърхностните такива. С нарастването на ангажираната част от роговицата също се отчете повишаване на риска. При многофакторен анализ и с двата използвани модела тези зависимости не запазиха своята значимост. Литературните сведения несъмнено установяват негативния ефект от роговичната васкуларизация (Bachmann B et al.; 2010; Fasolo A et al., 2011; Inoue K et al., 2001).

Наличието на периферни предни синехии е доказано свързано с влошена прогноза за роговичния трансплантат (Maguire MG et al., 1994; Price MO et al., 2003). Предишни проучвания с множествена регресия за оценка на рисковите фактори при ПКП определят двукратно повишен риск при тяхното наличие (Sit M et al., 2001). Съществуват и проучвания, които обръщат внимание на нарушенията на ириса като причина за развитие на постоперативни усложнения (Miller AR et al., 2007). Насочени от тези съобщения обединихме тези две групи нарушения и от събраните данни се доказ връзка при всички използвани регресионни модели (едно- и многофакторен), като вероятността за увреда на трансплантираната роговица е три пъти по-голяма при наличие на изменения. Този резултат потвърждава потенциалната полза от комбинирани операции на преден очен сегмент (ПКК с пупилопластика и/или синехиолиза).

При нашето проучване пациентите със запазена собствена леща са били с относително най-нисък риск от необратима увреда на

трансплантираната роговица. При множествен регресионен анализ по данни от регистър на чакащи за кератопластика Tuppin и съавтори също отчитат значимо завишен брой на псевдо- и афакия при случаи с помътнял трансплантат (Tuppin P et al., 2004). Относно степенуването на риска според статуса на вътреочната леща съществуват много различни становища, като интерес заслужава оценката за влиянието на статуса на лещата и във връзка с промени по време на самата ПКП , което подлежи на разглеждане в бъдещи анализи.

В настоящето проучване не се установи съществено влияние на фактори на донора върху постоперативния резултат, включително ендотелна гъстота. Поради липсата на пролиферативен потенциал при ендотелните клетки и ускорената им загуба след кератопластика (Bourne WM et al., 1997) на тяхната преживяемост се отдава основно значение за успеха на роговичната трансплантация. Заради това по правило от хирурзите се предпочитат роговици с по-висока клетъчна гъстота. От Международна очна банка – София се предоставят за оптична кератопластика само роговици с гъстота над 2200 клетки/мм2. Чрез този критерий, възприет от повечето очни банки, се осигурява достатъчна преживяемост според средно- и дългосрочните изследвания (Fasolo A et al., 2011; Sugar J et al., 2009; Tan DT et al., 2008). В тези проучвания също не се установява значим ефект от различни фактори от демографията и статуса на донора върху постоперативния резултат.

Изводът, че проучените характеристики на донора не влияят на преживяемостта на трансплантата след ПКП в проучената популация, следва да се разглежда в контекста на използваните критерии за оценка и приложение на донорна роговична тъкан. По наше мнение, настоящите резултати потвърждават ефективността и целесъобразността на прилаганите от нея стандарти за подбор на потенциални донори, експлантиране, оценка и съхранение на роговиците, които са подходящи за кератопластика. С изключение на демографските фактори, повечето проучени от нас показатели на реципиента могат да бъдат моделирани поне частично чрез ефективни профилактични или терапевтични въздействия. Това трябва да се има предвид от всички офталмолози и конкретно от роговичните хирурзи, за да може да се осигури на нуждаещите се пациенти оптимална прогноза при извършването на ПКП.

6. Ограничения на настоящето проучване и насоки за бъдещи изследвания

Като основен ограничаващ момент при нашето изследване може да се разглежда сравнително ограничения брой включени случаи. Това намалява сигурността на статистическия анализ и затруднява оценката на някои по-редки състояния (напр. случаи с ендотелна дистрофия). Взетото решение проучваното да бъде едноцентрово допълнително намали броя на проучените случаи. Предимството на така избрания подход е осигуряването на стандартност по отношение начина на оценка, лечение и проследяване на пациентите в пред- и постоперативния период, като така се сведе до минимум опасността от странични въздействия и разнородност при набиране на информацията.

Необходимо е започнатото проследяване на бъде продължено и да се включат случаите от по-нови периоди след 2010 година. Увеличеният брой изследвани субекти би следвало да повиши ефективността и информативната стойност на статистическия анализ, както и да позволи проучването на допълнителни фактори или уточняването на вече разгледани (напр. прогностичното значение на различните заболявания, причиняващи левкома).

Друга насока за бъдещо развитие е създаването на централизиран регистър на национално ниво за извършените кератопластики в България. Това би позволило анализирането на информацията за всички извършени роговични трансплантации в страната. Така, освен възможността за много точна епидемиологична информация за причините и честотата а роговична слепота на национално ниво, ще се създаде и способ за детайлно анализиране на различни прогностични фактори и усложнения при прилаганите техники за кератопластика.

VI. Изводи

1. Перфоративната кератопластика е основният метод за лечение на роговична слепота за периода 2007-2011 година.
2. Най-честите причини за ПКП в България са булозната кератопатия и кератоконусът.
3. Наблюдава се изразен недостиг на донорен материал и забавяне извършването на ПКП; липсват роговици за спешни оперативни интервенции.
4. В резултат на забавяне на оперативното лечение се наблюдава по-голям дял на болните с тежки степени на роговична увреда.
5. Прилаганите от Международна очна банка - София процедури по експлантация, оценка, съхранение и транспортиране на донорни роговици осигуряват висококачествена и безопасна тъкан.
6. Изследваните показатели на донора и донорната роговична тъкан не оказват съществено влияние върху преживяемостта на роговичния трансплантат.
7. Състоянието на реципиента и неговото заболяване са основните определящи фактори от предоперативния период за успеха след ПКП.
8. Имунното отхвърляне е основната причина за помътняване на роговицата след ПКП.

VII. Приноси

А. Научно-теоретични приноси

1. Извършен е обстоен литературен преглед и се анализираха причините за извършване на перфоративна кератопластика.
2. Направен е преглед на актуалната информация и се класифицираха факторите, влияещи върху изхода на роговичната трансплантация.

Б. Потвърдителни приноси

1. Потвърди се повишеният риск от имунни реакции на отхвърляне и/или неуспешен изход от кератопластиката през първите две години след самата трансплантация.
2. Установи се влияние на показателите на реципиента върху постоперативния резултат при ПКП.
3. Доказа се, че индикацията за кератопластика и патологичните изменения в структурата на предна очна камера – предни синехии и нарушена ирисова структура - са независими рискови фактори за преживяемостта на трансплантата.

В. Научно-приложни приноси

1. Анализ на индикациите за кератопластика на национално ниво за периода 2007 – 2011 година.
2. Представяне на тенденции в показанията за ПКП в България.
3. Създаване на регистър за извършени кератопластики на болнично ниво.
4. Провеждане на проспективно едноцентрово стандартизирано проследяване на група пациенти след роговична трансплантация

с цел намаляване влиянието на странични фактори при диагностиката и лечението им.

5. За първи път в България е извършен многофакторен анализ на предоперативните рисковите фактори при ПКП.

6. Демонстрираната липса на влияние на фактори от страна на донора доказа ефективността от прилаганите в момента стандартни процедури по набиране и оценка на донорната роговична тъкан.

7. Установи се необходимостта от ефективно лечение и подготовка на реципиента преди извършването на ПКП с цел подобряване прогнозата след трансплантата.

Публикации и научни съобщения във връзка с дисертационния труд

Публикации

1. Сурчев Н, Хергелджиева Т, Василева П, Кирилова Й. Причини за помътняване на трансплантата при пенетрираща кератопластика. Реферативен бюлетин по офталмология 2011; 18(5):19-25.
2. Сурчев Н, Василева П, Хергелджиева Т. 2012. Индикации за перфоративна кератопластика през 2006-2010 година. Български офталмологичен преглед 2012; 56(4):12-17.
3. Сурчев Н. Предоперативни рискови фактори за преживяемостта на трансплантата при перфоративна кератопластика. Български офталмологичен преглед 2013; 57(1):35-44.
4. Surchev N, Vassileva P. Impact of recipient preoperative factors on corneal graft rejection after penetrating keratoplasty. Comptes Rendus de l'Academie Bulgare des Sciences 2013 (in press)

Impact factor: 0,211

Участие в научни форуми

А. На международни научни форуми

1. Hergeldzhieva-Fileva T, Vassileva P, Surchev N, Kirilova Y. Donor corneal tissue characteristics and graft survival. World Ophthtalmology Congress 2010, 5-9 June 2010, Berlin. Final Program, p. 96 and Program & Abstracts CD
2. Surchev N, Kirilova Y, Hergeldzhieva-Fileva T, Vassileva P. Recent tendencies in indications for penetrating keratoplasty in Bulgaria. World Ophthtalmology Congress 2010, 5-9 June 2010, Berlin. Final Program, p. 268 and Program & Abstracts CD.
3. Surchev N, Hergeldzhieva-Fileva T, Vassileva P. Donor risk factors for corneal graft failure. Joint Congress of SOE and AAO 2011, 4-7 June 2011, Geneve. Abstract book, p. 73.
4. Surchev N, Hergeldzhieva-Fileva T, Vassileva P. Assessment of pre-existing corneal neovascularization as a risk factor for graft failure

after penetrating keratoplasty. 2nd EuCornea congress. 16-17 September 2011, Vienna. Programme, p. 29.

5. Surchev N, Vassileva P, Moutafchieva M. Donor Risk Factors for Graft Survival After Penetrating Keratoplasty. XXV Annual Meeting of the European Eye Bank Association, 18-19 January 2013, Zagreb. Programme, p. 66.
6. Surchev N, Vassileva P. Preoperative risk factors for corneal graft rejection after penetrating keratoplasty. SOE 2013 Congress, 8-11 June 2013, Copenhagen. Abstract E-Book, p. 70.

Б. На български научни форуми:

7. Сурчев Н. Индикации за перфоративна кератопластика за периода 2006-2009 година. Национална конференция "Новости в офталмологията", 27-28 Ноември 2009, София. Абстракти стр.42.
8. Сурчев Н. База данни с чакащи за кератопластика - оценка и настоящи тенденции. XIIIта Годишна среща на Съюза на очните лекари в България, 12-15 Май 2010, Пловдив. Програма с резюмета, стр. 24.
9. Сурчев Н, Мутафчиева М. Ендотел, очна хирургия и трансплантация. XIIIта Годишна среща на Съюза на очните лекари в България, 12-15 Май 2010, Пловдив. Програма с резюмета, стр. 33.
10. Сурчев Н, Хергелджиева Т, Василева П, Кирилова Й. Причини за помътняване на трансплантата при пенетрираща кератопластика. ORL'Imaging – Clinical and Surgical Applications, 17-19 Септември 2010, Стара Загора. Сателитен симпозиум по Офталмология.
11. Василева П, Сурчев Н. Перфоративна кератопластика - все още подходящ метод за лечение на пациенти с булозна кератопатия. XIVта Годишна среща на Съюза на очните лекари в България, 23-26 Юни 2011, Боровец. Програма с резюмета, стр. 27.
12. Сурчев Н, Василева П. Роговичен ендотел след кератопластика. XIVта Годишна среща на Съюза на очните лекари в България, 23-26 Юни 2011, Боровец. Програма с резюмета, стр. 28.

13. Сурчев Н, Хергелджиева Т, Василева П. Влияние на реципиента върху преживяемостта на роговичния трансплантат. XV^{та} Годишна среща на Съюза на очните лекари в България, 17-20 Май 2012, Пловдив. Програма с резюмета, стр. 50-51.
14. Сурчев Н. Предоперативни рискови фактори за преживяемост на трансплантата при перфоративна кератопластика. Новости в офталмологията, 23-24 Ноември 2012, София. Сборник Абстракти, стр. 59-60.