

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

УДК 616-018:616,98

ПРОБЛЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ДОНОРСКОЙ КЕРАТОПЛАСТИКИ

Ю.И.Буланьков, Е.С.Орлова, И.М.Улюкин

Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова, Санкт-Петербург, Россия

PROBLEMS IN SECURING THE INFECTIOUS SAFETY OF DONOR KERATOPLASTIC MATERIALS

Yu.I.Bulankov, E.S.Orlova, I.M.Uliukin

Military Medical Academy named after S.M.Kirov, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2016 г.

Представлен обзор научной литературы по оценке факторов, определяющих инфекционную безопасность кератопластики с использованием трупной роговицы, а также данные о результатах эффективности серологических тестов при обследовании трупной крови. Цель работы — сформулировать основные проблемы и направления исследований для повышения инфекционной безопасности кератопластики кадаверной роговицы. Оценен высокий уровень выбраковки донорского материала в связи с возможными ложноположительными результатами при использовании иммунохроматографических и иммуноферментных тестов. Заключение. Предложены основные направления повышения инфекционной безопасности кератопластики.

Ключевые слова: инфекционная безопасность, кератопластика, роговица трупа, иммуноферментный анализ, иммунохроматографический тест.

The paper is a review of literature on the assessment of factors that determine the infectious safety of keratoplastic materials where cadaveric cornea is used and on the effectiveness of serological tests employed to examine cadaveric blood. The objective of the review is to delineate the main problems and directions of efforts aimed to improve the infectious safety of keratoplastics using cadaveric cornea. It is revealed that the rejection rate of donor material is high because of false-positive results obtained with immunochromatographic and immunoenzyme methods. Proposals for improving the infectious safety of keratoplastics are put forward.

Key words: infectious safety, keratoplastics, cadaveric cornea, immunoenzyme tests, immunochromatographic tests.

Введение. Помутнение роговицы является четвертой по счету причиной слепоты в мире [1]. В развитых странах Европы и в Америке основной причиной помутнений роговицы у детей являются врожденные пороки развития переднего отрезка глаза [2], в других регионах является кератит в детстве (40%), во взрослом возрасте (20%), травма глаза (33,3%) [3], отдельно рассматривают трахому (12,8%) [4]. В нашей стране наиболее частыми возбудителями бактериального кератита офтальмологи считают стафилококки и стрептококки, вирусного кератита — вирус простого герпеса и аденовирусы [5].

Привлекательной и востребованной областью использования посмертной аллотрансплантации является кератопластика в случаях травматического или инфекционного поражения, повлекшего снижение или утрату прозрачности роговицы.

Однако проблема обеспечения инфекционной безопасности аллотрансплантации трупных органов, несмотря на длительность ее существования и изучения, не является решенной [6–8].

Современный подход к обследованию донорского материала не дифференцирован существующими на сегодняшний день документами на «прижизненное» и «постмортальное» донорство. Тем не менее, этот подход предусматривает единый алгоритм обеспечения инфекционной безопасности донорского материала, абсолютно легитимен для прижизненного обследования доноров, но трудновыполним для обследования трупных материалов. В нашей стране завешание своих органов в банки органов пока не получило широкого распространения. Кроме того, методы их заготовки, консервирования и хранения могут значительно влиять

на эффективность последующих трансплантаций. В связи с этим многие специалисты отдают предпочтение пересадкам свежезаготовленного донорского материала, в том числе кадаверного (от нескольких часов до 1 суток после смерти донора). Это делает задачу обеспечения вирусологической безопасности кадаверных трансплантационных материалов трудновыполнимой. Обзор научной литературы показывает, что серьезных комплексных исследований данной проблемы не проводится.

Цель работы — сформулировать основные проблемы и направления исследований для повышения инфекционной безопасности кератопластики кадаверной роговицы.

Попытки пересадки роговицы предпринимались еще в древние времена; первые оригинальные концепции хирургии роговицы обоснованы древнеримским врачом Галеном, а ее первая успешная пересадка была выполнена Eduard Zirm в 1905 году [9, 10]. Однако в настоящее время по причине сложности вопросов кератопластики организовать грамотную трансплантацию трупной роговицы человека невозможно без специализированного банка тканей глаза [11–13], так как человеческая роговица глаза должна быть пересажена не позднее, чем через 72 часа после смерти донора [14]. В настоящее время для кератопластики обычно используется свежая трупная роговица, консервированная по В.П.Филатову (при температуре $+2/+4^{\circ}\text{C}$ во влажной камере в течение 1–3 дней), а также роговица, консервированная длительными методами хранения (консервация в жидких средах при температуре $+2/+4^{\circ}\text{C}$: по Т.И.Ерошевскому–Н.М.Яхиной в гамма-глобулине, в среде З.И.Мороз–С.А.Борзенока и в среде с хондроитин-сульфатом, либо глубокое замораживание (-45°C , -79°C), или силиковысушивание по методу Пейро–Пуликена). Эти методы позволяют хранить роговицу от одного дня до трех месяцев (в жидких средах) до полугода (глубокое замораживание) и более (силиковысушивание). Для сквозной кератопластики пригодна роговица с жизнеспособным задним эпителием. Этим требованиям отвечают все методы консервации, кроме силиковысушивания, при хранении роговицы от одного дня до одной недели. При увеличении сроков консервации задний эпителий погибает, и поэтому, хотя силиковысушивание позволяет хранить роговицу неограниченно долго, но использоваться она может только для послойной пересадки.

В связи со значимостью проблемы в последние годы большое количество публикаций посвящено

в основном хирургическим аспектам проблемы: техническим вопросам оперативного вмешательства [5, 15–18], тканеинженерной конструкции кератопротеза [1, 19], вопросам пересадки роговицы от животных [20], иммунологическим вопросам [21, 22], а также реабилитации пациентов с патологией роговицы [2].

Однако вопросы инфекционной безопасности выполняемой кератопластики окончательно не решены в силу ряда причин [23–25]. В частности, результатов изучения выживаемости и сохранения вирулентности возбудителей гемоконтактных вирусных инфекций (ГКВИ) при различных методах и сроках хранения кадаверной роговицы в доступной нам научной литературе найти не удалось.

К примеру, бессосудистая структура роговицы, малый объем донорского материала значительно снижают, но не исключают вероятность инфицирования реципиента при ее трансплантации. Поэтому серологические анализы крови умерших доноров роговицы должны свести к минимуму риск передачи вирусных инфекций реципиенту трансплантата, насколько это возможно. Так, F.J.Garcia-Ferrer и соавт. [26] при исследовании 22 роговиц ВИЧ-инфицированных лиц методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) установили наличие ДНК ВИЧ в 18,2% образцов центральной роговицы, в 16% — лимбальной роговицы, в 6,3% — внутриглазной жидкости, в 31% — сетчатки глаза. R.H.Hoff и соавт. описали два случая вирусного гепатита В (ВГВ) после проведения кератопластики [27]. В исследовании C.W.Chung и соавт., проведенном в течение двух месяцев, отмечено, что из 22 роговиц от 11 доноров были отвергнуты по причине положительного результата крови на р24-ВИЧ-антиген — 4, на антитела к core-антигену ВГВ — 6, на сифилис — 1 [28].

Установлена достоверная корреляция между наличием вируса гепатита С (ВГС) в роговице и ВГС-серопозитивностью пациентов [29]. Частота передачи ВГВ от доноров реципиентам аллотрансплантатов точно неизвестна, но считается, что она колеблется между различными тканями [13, 30, 31].

Было проведено исследование образцов крови через 12, 24, 36 и 48 часов после смерти больных ВИЧ-инфекцией, ВГВ и ВГС [32]. Исследователями установлено, что более чем десятикратное снижение вирусной нагрузки через 36–48 часов было только у одного больного с ВИЧ-инфекцией ($n=7$); более того, в ряде случаев при ВИЧ-инфекции и ВГС через 24 часа после смерти и позже

наблюдалось более чем десятикратное увеличение вирусной нагрузки, что объясняют посмертным освобождением вирусных частиц из некоторых клеток и тканей. Однако значимость проведенного исследования несколько снижает малое количество обследованного материала.

Важную роль играет также герпес-инфицированность доноров и реципиентов. В настоящее время известно 8 типов герпесвирусов, из которых особый интерес представляют вирусы простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ-1 и ВПГ-2), поскольку они являются причиной возникновения орофациальных и генитальных поражений. В большинстве индустриальных стран ВПГ-1 инфицирует к 40 годам жизни около 80% населения [33, 34]. В нашей стране, по данным А.А.Хрянина и О.В.Решетникова [35], распространенность антител к ВПГ-1 не различалась между обследованными популяциями и составила 99,4%, общая распространенность ВПГ-2 инфекции составила 20%.

Поэтому при наличии ДНК вирусов группы герпеса в роговице донора риск развития послеоперационных осложнений и помутнения кератотрансплантата повышается в 2–3 раза, достигая 100 и 70% соответственно; при этом высокий риск неблагоприятных исходов сохраняется не только на фоне системной иммуносупрессивной терапии, которая обычно учитывается как предпосылка активизации хронических инфекций, но и при отсутствии таковой [21]. В случаях первичного отторжения трансплантата роговицы после нормального риска роговицы трансплантации всегда следует рассматривать возможность герпетической инфекции, и после подтверждения диагноза с помощью иммуногистохимических тестов и/или ПЦР, пациенту должно быть назначено лечение препаратом ацикловир после повторной сквозной кератопластики [36].

Однако наряду с ВПГ роговица глаза может быть инфицирована и другими вирусами, например герпесвирусом 6 типа (HHV-6), который, как полагают, принимает участие в патогенезе рассеянного склероза [37, 38].

Но, кроме вирусных, при трансплантации роговицы возможна трансмиссия возбудителей прионных заболеваний, в частности, возбудителя болезни Крейтцфельда–Якоба [39], диагностика которых также должным образом ныне не отработана. Время от пересадки трансплантата до развития симптомов болезни колебалось от 2 лет 11 месяцев до 18 лет [40]. В отсутствие утвержденного теста

на наличие возбудителя этого заболевания одним из факторов инфекционной безопасности кератопластики полагают применение соответствующих критериев отбора доноров [41]. Хотя таких доноров может быть и небольшое количество — цена пропущенного случая в любом случае будет велика.

Как предусмотрено Правилами Европейского союза, вирусологическое тестирование образцов крови (в контексте посмертного донорства тканей) должно быть проведено либо до смерти, либо в течение 24 часов после смерти донора [38]. Полное исследование включает в себя, кроме изучения анамнеза и клинического осмотра донора, исследование на ВИЧ 1/2, ВГВ (HBsAg, анти-HBc) и ВГС (анти-HCV-Ab) и сифилис; помимо этого, рекомендовано обследование на Т-лимфотропный вирус человека (HTLV I/II). При некоторых обстоятельствах, в зависимости от анамнеза донора и характеристик пересаживаемой ткани, может требоваться также исследование резус-фактора, системы генов тканевой совместимости человека (HLA), обследование на малярию, цитомегаловирусную инфекцию, токсоплазмоз, вирус Эпштейна–Барр, возбудитель трипаносомоза (*Trypanosoma cruzi*).

Необходимо, правда, подчеркнуть, что основным объектом лабораторного тестирования для обеспечения инфекционной безопасности кератопластики с использованием кадаверной роговицы является трупная кровь. Однако известно, что уже через 20 минут после смерти происходят необратимые изменения в ее составе, которые проявляют себя, в частности, в виде выраженного гемолиза эритроцитов и выходе свободного гемоглобина в сосудистое русло [11], что затрудняет получение достоверных результатов обследования.

Наличие гемолиза является прямым противопоказанием для использования ПЦР-диагностики с рутинными диагностическими тест-системами, а также для иммуноферментного анализа (ИФА-диагностики), о чем указывают практически все фирмы-разработчики [42]. Их позиция обоснована тем, что при исследовании гемолизированной крови количество ложноположительных результатов ИФА резко увеличивается, а ПЦР не срабатывает в силу ингибирования гемоглобином ключевого фермента реакции — Taq-полимеразы [13]. При этом данных о целенаправленном изучении возможности получения ложноотрицательных результатов в подобных случаях практически не встречается.

Важно отметить, существенный недостаток молекулярных методов идентификации вирусов

заключается в том, что их результаты говорят о присутствии в образце нуклеиновой кислоты, но не о наличии жизнеспособного вируса. Позитивные ИФА- и/или ПЦР-ответы свидетельствуют только о вероятности инфекционной опасности крови. Утверждать наличие вируса можно, лишь выделив его, а на это уйдет слишком много времени.

Дополнительные исследования и сертификацию тест-систем для достаточно ограниченного рынка сбыта (обследование именно трупных материалов) фирмы-производители не проводят. Как и не оспаривается юридическая идентичность термина «кровь» и «трупная кровь» (и то и другое — кровь), что позволяет трактовать ситуацию двояко и использовать ранее сертифицированные для клинических целей тест-системы.

Большинство имеющихся в литературе данных о результатах серологического тестирования трупной крови принадлежит патологоанатомам и судебным медикам, в задачу которых входит детекция возбудителя, но не обеспечение инфекционной безопасности дальнейшего использования трупных органов. Так, по результатам исследования О.Г.Асташкиной и Е.П.Столяровой [43], эффективность использования комбинированных ИФА — тест-систем при детекции маркеров ВИЧ-инфекции в трупной крови (при взятии материала в первые 24 часа после смерти) — не зависела от выраженности гемолиза и хилезности сыворотки крови; к тому же авторы не детализировали, что они выявляли в каждом конкретном случае, антитела или антиген р24 ВИЧ-1. Полученный данными авторами результат обследования 24 трупов показал полное совпадение результатов ИФА с прижизненными исследованиями, но у двух из пяти необследованных при жизни умерших были выявлены маркеры ВИЧ-инфекции (40%). Несмотря на ограниченность выборки доля положительных результатов при этом намного выше, чем среди представителей наиболее пораженных ВИЧ-инфекцией групп населения. Подобный результат косвенно свидетельствует о возможности получения ложноположительных результатов при исследовании трупной крови методом ИФА даже при раннем заборе материала.

Очень интересным исследованием представляется выполненный С.А.Борзеноком комплексный анализ влияния длительности постмортального периода и условий окружающей среды на качество иммуноферментной диагностики с использованием гемолизированной трупной крови. Автору удалось не толь-

ко доказать высокую информативность посмертного ИФА, но и установить критерии (уровень свободного гемоглобина, комплексный показатель длительности пребывания трупа при определенной температуре окружающей среды) достоверности выполненного этим методом исследования [30].

Возможность решения проблемы путем плановой заготовки с последующей консервацией роговицы при использовании доноров, обследованных еще при жизни, когда использование лабораторных тестов легитимно и не сопряжено с какими-либо трудностями, давно реализована во многих странах мира. Однако полагают, что эффективность пересадки консервированной роговицы значительно ниже, чем нативной, что объясняется частичной гибелью эпителиальной и эндотелиальной выстилки роговицы, которая происходит при ее консервировании [44].

Второй не менее важной проблемой является ограниченный срок годности донорского материала (2–3 часа с момента энуклеации). В этот срок включается не только длительность лабораторного обследования, но и транспортная логистика [15]. То есть диагностический период очень ограничен, что часто не позволяет использовать рутинные лабораторные технологии с использованием иммуноферментной диагностики, на которую требуется не менее двух часов.

В этой ситуации обычно реализуется диагностический алгоритм использования простых/быстрых иммунохроматографических тестов с параллельным исследованием трупного материала рутинными иммуноферментными (ИФА)/иммунохимическими (ИХА) тестами.

Как известно, в нашей стране нормативная база по использованию диагностических тест-систем для обследования трупной крови должным образом пока не разработана. Кроме того, нет достаточно достоверных данных о длительности сохранения жизнеспособных возбудителей декретированных инфекций (ВИЧ, ВГВ, ВГС, бледной трепонемы) в трупном материале. Не изучено и влияние технологии заготовки донорской роговицы на выживаемость этих возбудителей.

Таким образом, для повышения эффективности кератопластики необходимо обеспечить в первые 72 часа (лучше в первые 24): выявление трупа, способного быть донором, установление отсутствия медицинских противопоказаний к донорству, отсутствие правовых проблем для донорства, транспортировку трупа к месту забора материала для трансплантации (роговицы), лабораторный

скрининг на декретированные ГКВИ и выполнение самой операции. В настоящее время по причине сложности вопросов организации кератопластики провести быструю трансплантацию трупной роговицы человека в период ее максимальной сохранности почти невозможно без специализированного банка тканей глаза [9, 24, 45].

Ранее опубликованные результаты параллельного (ИФА/ИХА-экспресс) обследования 119 образцов трупной крови [46] в процессе операции сквозной кератопластики с использованием кадаверной роговицы свидетельствуют о том, что, несмотря на низкое качество биоматериала (трупная кровь с выраженным гемолизом) при использовании даже ИХА экспресс-тестов для выявления антител к возбудителям ГКВИ, ни одного ложноотрицательного результата (по сравнению с комбинированными ИФА тест-системами для выявления антител/антигена ВИЧ 1/2 и ИФА-скринингом на гепатиты В/С и сифилис) не наблюдалось. При этом только 76% образцов донорского материала (n=90) после исследования на наличие 4 маркеров было допущено для дальнейшего применения. Причины смерти доноров роговицы чаще были связаны с патологией сердечно-сосудистой системы. В большинстве случаев (79%) это были ишемическая болезнь сердца и острая сердечно-сосудистая недостаточность. Данные об иных факторах риска (в частности, следы от инъекций, клинические/лабораторные признаки инфекций, передающихся половым путем, ВИЧ-инфекции) в сопроводительных документах отсутствовали. При этом следует отметить, что среди забракованных в связи с выявлением маркеров ГКВИ трупных донорских образцов только в 8% гибель доноров была связана с криминальными причинами (4% — удушение, 4% — закрытая черепно-мозговая травма). Эти «криминальные» доноры должны были быть обследованы, в частности на ВИЧ-инфекцию, силами судебно-биологических отделений судебно-медицинских организаций [22]. Во всех остальных случаях смерть наступила, как было сказано выше, вследствие соматической патологии. Структура выявленных ГКВИ в данном исследовании свидетельствовала о том, что наиболее часто выявлялись маркеры вирусного гепатита С (14% обследованных), реже — сифилиса (5%), ВИЧ (3%) и вирусного гепатита В. Распространенность маркеров декретированных инфекций в указанной когорте доноров кадаверной роговицы существенно превышает средние показатели в популяции. Так, пора-

женность населения России ВИЧ-инфекцией в возрастной группе 30–50 лет составляет 0,1–1,1%, вирусом гепатита С — 3,0–4,5%, вирусом гепатита В — около 2%, возбудителем сифилиса — 0,1–0,2% [47–50]. Данная ситуация может быть связана с социальными характеристиками и сопутствующей патологией лиц, ставших донорами органов и тканей, а также с качеством постмортального материала (сывороток крови), использованных для тестирования на ГКВИ.

Факторами, способными снижать риск передачи ГКВИ при пересадке кадаверной роговицы, могут являться: отсутствие сосудов в ткани роговицы при малом объеме пересаживаемой ткани, предварительная обработка роговицы перед трансплантацией (отмывка, консервация и т. п.), пребывание возбудителей ГКВИ вне оптимума существования с возможностью гибели и утраты вирулентности. Также снижению риска передачи могут способствовать наличие гематоофтальмического барьера, снижающего вероятность проникновения возбудителей в среды глаза, применяемые технологии консервирования, местное использование иммунодепрессантов после проведения операции (гидрокортизон, циклоспорин А и т. п.).

Важно учитывать влияние факторов, которые способны повышать риск передачи ГКВИ при пересадке кадаверной роговицы. Их можно разделить на несколько групп:

А). Организационные:

- отсутствие эффективной системы популяризации прижизненного донорства и завещания органов;
- отсутствие достаточного количества банков донорских органов и запасов органов в них;
- низкий социальный статус доноров трупных органов в РФ (уровень инфицирования ГКВИ в 3–10 раз превышает высокие общероссийские показатели).

Б). Нормативные:

- отсутствие легитимной методики (методических рекомендаций) по обеспечению инфекционной безопасности аллотрансплантации трупных органов.

В). Физиологические и микробиологические:

- наличие дендритных клеток в эпителиальном слое роговицы (имеют CD4-рецептор связывания с ВИЧ);
- наличие иммунологического конфликта с привлечением иммунокомпетентных клеток в область пересадки;
- возможность контаминации роговицы инфицированной кровью при заготовке трансплантата;

— васкуляризация роговицы реципиента (при повторных операциях с отсутствием эффекта);

— отсутствие объективных данных о выживаемости и сохранении вирулентности возбудителей ГКВИ в трупных тканях.

Г). Лабораторные:

— возможность лабораторных ошибок при скрининге с использованием тест-систем, не сертифицированных для обследования трупных биоматериалов (ИФА, ИХА);

— ограничение возможностей ПЦР-диагностики из-за высокой концентрации сводного гемоглобина в трупной крови (гемолиз).

Заключение. Таким образом, результаты исследования показывают, что обеспечение инфекционной безопасности сквозной кератопластики с использованием трупной роговицы является неурегулированной проблемой. Используемые лабораторные методы исследования трупной крови не являются до конца легитимными и достоверными, поскольку не лицензированы для использования трупной крови и дают завышенное количество положительных результатов.

В сложившейся ситуации необходимо рассматривать перспективные и оптимальные организационные и диагностические мероприятия, направления научных исследований в качестве путей повышения инфекционной безопасности кератопластики. К ним можно отнести развитие и совершенствование целой системы планового прижизненного донорства (например, юридически оформ-

ленное добровольное посмертное использование органов) с организацией информационного банка реципиентов (печень, почки, костный мозг, роговица глаза и т. д.). Отказ от использования свежезаготовленной трупной роговицы позволит снизить риски пересадки от необследованного при жизни донора, также этому может способствовать переход на послойную кератопластику, в том числе с использованием искусственных полимерных материалов, сокращение объема пересаживаемой донорской роговицы (не сквозная, а послойная пластика), разработка методов вирус-инактивации донорской роговицы (и других пересаживаемых тканей).

Централизацию выполнения кератопластики с использованием трупной роговицы необходимо осуществлять в медицинских организациях с хорошо оснащенной лабораторной базой, что позволит обеспечить быстрое исследование донорского материала при минимизации использования экспресс-тестов с возможностью проведения экстренной химиопрофилактики декретированных инфекций. Перспективным следует считать изучение возможности назначения реципиентам антиретровирусных препаратов в случае проведения экстренной профилактики ВИЧ-инфекции при пересадке роговицы от ВИЧ-инфицированного донора (доконтактная профилактика), а также вакцинацию (специфическая иммунизация) реципиента в предоперационный период против вирусного гепатита В, если это не было сделано ранее.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маркова Е.Ю., Овчинникова А.В., Труфанов С.В. Фемтолазерная кератопластика у ребенка с помутнением роговицы: клинический случай // Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 1. — С. 79–82.
2. Плескова А.В. Нозологическая структура помутнений роговицы у детей: экскурс в историю // Российская педиатрическая офтальмология. — 2014. — № 2. — С. 39–43.
3. Wang H., Zhang Y., Li Z., Wang T., Liu P. Prevalence and causes of corneal blindness // Clin. Experiment. Ophthalmol. — 2014. — Vol. 42, № 3. — P. 249–253.
4. Balarabe A.H., Mahmoud A.O., Ayanniyi A.A. The Sokoto blind beggars: causes of blindness and barriers to rehabilitation services // Middle East Afr. J. Ophthalmol. — 2014. — Vol. 21, № 2. — P. 147–152.
5. Деев Л.А., Шаршкова М.А. Представления офтальмологов об этиологии и терапии кератитов на территории Смоленской, Калужской и Орловской областей // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2011. — Т. 13, № 4. — С. 354–359.
6. Woodward M.A., Titus M., Mavin K., Shtein R.M. Corneal donor tissue preparation for endothelial keratoplasty // J. Vis. Exp. — 2012. — Vol. 64. — P. e3847.
7. Wilkemeyer I., Pruss A., Kalus U., Schroeter J. Comparative infectious serology testing of pre- and post-mortem blood samples from cornea donors // Cell Tissue Bank. — 2012. — Vol. 13, № 3. — P. 447–452.
8. Tausif H.N., Johnson L., Titus M., Mavin K., Chandrasekaran N., Woodward M.A., Shtein R.M., Mian S.I. Corneal donor tissue preparation for Descemet's membrane endothelial keratoplasty // J. Vis. Exp. — 2014. — Vol. 91. — P. e51919.

9. Борзенко С.А., Онищенко Н.А., Тонаева Х.Д., Комах Ю.А., Ковшун Е.В., Струсова Н.А. Сотрансплантация ММСК-подобных клеток лимба способствует местной иммунокоррекции и прозрачному приживлению трансплантата роговицы при кератопластике высокого риска // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2014. — Т. 16, № 1. — С. 12–20.
10. Crawford A.Z., Patel D.V., McGhee C.N.J. A brief history of corneal transplantation: From ancient to modern // *Oman J. Ophthalmol.* — 2013. — Vol. 6. — Suppl. 1. — P. 12–17.
11. Борт Г.С. Диагностика маркеров инфекционных заболеваний в перикардиальной жидкости и крови трупов-доноров при заготовке тканей для трансплантации в травматологии и ортопедии // Травматология и ортопедия России. — 2008. — № 48. — С. 72–76.
12. Борзенко С.А., Ролик О.И., Онищенко Н.А. О возможности совершенствования консервации донорских роговиц путем применения регуляторных пептидов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2011. — Т. 12, № 3. — С. 101–105.
13. Взятие, транспортировка, хранение клинического материала для ПЦР-диагностики: метод. рекомендации. — М., 2012. — 34 с.
14. Heim A., Wagner D., Rothämel T., Hartmann U., Flik J., Verhagen W. Evaluation of serological screening of ca-daveric sera for donor selection for cornea transplantation // *J. Med. Virol.* — 1999. — Vol. 58, № 3. — P. 291–295.
15. Душин Н.В., Фролов М.А., Гончар П.А. Кератопластика в лечении заболеваний глаз (оптическая, рефракционная, лечебная, косметическая). — М.: РУДН, 2008. — 168 с.
16. Канюков В.Н., Стадников А.А., Трубина О.М., Яхнина О.М. Состояние проблемы реабилитации пациентов с патологией роговицы (обзор литературы) // Вестник Оренбургского гос. ун-та. — 2012. — № 1 (137). — С. 193–196.
17. Гареев Е.М., Яковлева В.Г., Курчатова Н.Н., Юсупова Р.Ш., Примов Р.Э., Кадыров Р.З. Иммунологическая характеристика пациентов с различной патологией роговицы при проведении послойной кератопластики с применением биоматериала «Аллоплант» // Медицинская иммунология. — 2012. — Т. 14, № 6. — С. 513–518.
18. Слонимский С.Ю. Сквозная кератопластика с имплантацией переднекамерной интраокулярной линзы в лечении эпителиально-эндотелиальной дистрофии роговицы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 24 с.
19. Борзенко С.А. Новый тип тканеинженерной конструкции кератопротеза на основе модифицированной донорской роговицы и культивированных фибробластов кожи человека // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2011. — Т. 13, № 3. — С. 67–72.
20. Маслова Н.А., Сусликов С.В. Формирование интрастромальных роговичных тоннелей для имплантации роговичных сегментов у пациентов с кератоконусом с помощью фемтосекундного лазера IntraLase // Сибирский научный медицинский журнал. — 2009. — Т. 29, № 4. — С. 75–79.
21. Миронкова Е.А. Инфицированность донорского материала вирусами группы герпеса как возможная причина развития болезни трансплантата при сквозной кератопластике // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2012. — Т. 14, № 4. — С. 48–51.
22. Пасечникова Н.В. Изучение эффективности послойной пересадки гетерогенного эквивалента стромы роговицы в эксперименте // Офтальмологический журнал. — 2014. — № 2 (457). — С. 64–70.
23. Профилактика ВИЧ-инфекции в государственных судебно-медицинских экспертных учреждениях: метод. рекомендации. — М., 2013. — 38 с.
24. Glasser D.B. Serologic testing of cornea donors // *Cornea.* — 1998. — Vol. 17, № 2. — P. 123–128.
25. Pruss A., Caspari G., Krüger D.H., Blümel J., Nübling C.M., Gürtler L., Gerlich W.H. Tissue donation and virus safety: more nucleic acid amplification testing is needed // *Transpl. Infect. Dis.* — 2010. — Vol. 12, № 5. — P. 375–386.
26. Garcia-Ferrer F.J., Laycock K.A., Buerger D.G., Flowers B.E., Foos R.Y., Pepose J.S. Screening corneas for human immunodeficiency virus type 1 proviral DNA by polymerase chain reaction // *Am. J. Ophthalmol.* — 1995. — Vol. 119. — P. 7–13.
27. Hoft R.H., Pflugfelder S.C., Forster R.K., Ullman S., Polack F.M., Schiff E.R. Clinical evidence for hepatitis B transmission resulting from corneal transplantation // *Cornea.* — 1997. — Vol. 16, № 2. — P. 132–137.
28. Chung C.W., Rapuano C.J., Laibson P.R., Lytle R.E., Quirk J.T., Cohen E.J. Human immunodeficiency virus p24 antigen testing in cornea donors // *Cornea.* — 2001. — Vol. 20, № 3. — P. 277–280.
29. Lee H.M., Naor J., Alhindi R., Chinook T., Krajden M., Mazzulli T., Rootman D.S. Detection of hepatitis C virus in the corneas of seropositive donors // *Cornea.* — 2001. — Vol. 20, № 1. — P. 37–40.
30. Борзенко С.А. Медико-технологические и методологические основы эффективной деятельности глазных тканевых банков России в обеспечении операций по сквозной трансплантации роговицы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2008. — 50 с.
31. Solves P., Mirabet V., Alvarez M. Hepatitis B transmission by cell and tissue allografts: how safe is safe enough? // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20, № 23. — P. 7434–7441.
32. Meyer T., Polywka S., Wulff B., Edler C., Schröder A.S., Wilkemeyer I., Kalus U., Pruss A. Virus NAT for HIV, HBV, and HCV in Post-Mortal Blood Specimens over 48 h after Death of Infected Patients — First Results // *Transfus. Med. Hemother.* — 2012. — Vol. 39, № 6. — P. 376–380.
33. Malkin J.E. Epidemiology of genital herpes simplex virus infection in developed countries // *Herpes.* — 2004. — № 11. — Suppl. 1. — P. 2A–23A.
34. Malkin J.E., Morand P., Malvy D., Ly T.D., Chanzy B., de Labareyre C., El Hasnaoui A., Herberg S. Seroprevalence of HSV-1 and HSV-2 infection in the general French population // *Sex. Transm. Infect.* — 2002. — Vol. 78, № 3. — P. 201–203.

35. Хрянин А.А., Решетников О.В. Эпидемиологические аспекты герпесвирусной инфекции в Сибири // Санитарный врач.— 2011.— № 7.— С. 8–13.
36. Stavridis E., Gatzoufas Z., Hasenfus A., Sauter M., Smola S., Seitz B. Ping-pong transmission of herpes simplex virus 1 following corneal transplantation // *Ophthalmologie*.— 2012.— Vol. 109, № 10.— P. 1017–1021.
37. Qavi H.B., Green M.T., SeGall G.K., Lewis D.E., Hollinger F.B. Frequency of dual infections of corneas with HIV-1 and HHV-6 // *Curr. Eye Res.*— 1992.— Vol. 11, № 4.— P. 315–323.
38. Commission Directive 2012/39/EU of 26 November 2012 amending Directive 2006/17/EC as regards certain technical requirements for the testing of human tissues and cells (Text with EEA relevance) // *Official J. of the European Union*.— 2012.— Vol. 55.— P. 327/24, Article 38–52.
39. Kishida H., Kuroiwa Y. Prevention of prion disease transmission // *Nihon Rinsho*.— 2007.— Vol. 65, № 8.— P. 1454–1459.
40. Maddox R.A., Belay E.D., Curns A.T., Zou W.Q., Nowicki S., Lembach R.G., Geschwind M.D., Haman A., Shinozaki N., Nakamura Y., Borer M.J., Schonberger L.B. Creutzfeldt-Jakob disease in recipients of corneal transplants // *Cornea*.— 2008.— Vol. 27, № 7.— P. 851–854.
41. Armitage W.J., Tullo A.B., Ironside J.W. Risk of Creutzfeldt-Jakob disease transmission by ocular surgery and tissue transplantation // *Eye (Lond)*.— 2009.— Vol. 23, № 10.— P. 1926–1930.
42. Томас Л., Гаинска Э., Митчелл Ч.А., Мэй К. Сывороточные индексы: сокращение ошибок в лабораторной медицине.— М.: Рош Диагностика Рус, 2013.— 36 с.
43. Асташкина О.Г., Столярова Е.П. Перспективы применения иммуноферментного анализа в судебной биохимии // Актуальные вопросы судебной медицины и права.— Казань, 2011.— Вып. 2.— URL: <http://journal.forens-lit.ru/node/331>.
44. Борзенко С.А. Роль тканевого глазного банка в трансплантации роговицы // Вестник Российской академии медицинских наук.— 2007.— № 8.— С. 20–25.
45. Boynton G.E., Woodward M.A. Eye-bank preparation of endothelial tissue // *Curr. Opin. Ophthalmol.*— 2014.— Vol. 25, № 4.— P. 319–324.
46. Буланьков Ю.И., Орлова Е.С., Улюкин И.М. Пути повышения инфекционной безопасности кератопластики с использованием кадаверной роговицы // Журнал инфектологии.— 2015.— Т. 7, № 3, Приложение.— С. 24–25.
47. Белякова В.В., Рагимов А.А. Опыт работы по выявлению маркеров гемотрансмиссивных инфекций в России и за рубежом // Вестник службы крови России.— 2012.— № 3.— С. 59–62.
48. Бивол С., Саранг А. Гепатит С в России: эпидемия бездействия.— М.: Фонд содействия защите здоровья, 2013.— 58 с.
49. ВИЧ-инфекция: информационный бюллетень № 39.— М.: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом, 2014.— 53 с.
50. Рекомендации Общественной палаты Российской Федерации по итогам общественных слушаний по теме «Проблемы вирусных гепатитов в России. Возможности терапии и необходимость государственного участия» от 24 июня 2013 г.— М., 2013.— 8 с.

References

1. Markova E.Yu., Ovchinnikova A.V., Trufanov S.V., *Oftalmologiya*, 2014, vol. 11, No. 1, pp. 79–82.
2. Pleskova A.V., *Rossiyskaya pediatricheskaya oftalmologiya*, 2014, No. 2, pp. 39–43.
3. Wang H., Zhang Y., Li Z., Wang T., Liu P. Prevalence and causes of corneal blindness, *Clin. Experiment. Ophthalmol.*, 2014, vol. 42, No. 3, pp. 249–253.
4. Balarabe A.H., Mahmoud A.O., Ayanniyi A.A. The Sokoto blind beggars: causes of blindness and barriers to rehabilitation services, *Middle East Afr. J. Ophthalmol.*, 2014, vol. 21, No. 2, pp. 147–152.
5. Deev L.A., Sharshkova M.A., *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*, 2011, vol. 13, No. 4, pp. 354–359.
6. Woodward M.A., Titus M., Mavin K., Shtein R.M. Corneal donor tissue preparation for endothelial keratoplasty, *J. Vis. Exp.*, 2012, vol. 64, pp. e3847.
7. Wilkemeyer I., Pruss A., Kalus U., Schroeter J. Comparative infectious serology testing of pre- and post-mortem blood samples from cornea donors, *Cell Tissue Bank*, 2012, vol. 13, No. 3, pp. 447–452.
8. Tausif H.N., Johnson L., Titus M., Mavin K., Chandrasekaran N., Woodward M.A., Shtein R.M., Mian S.I. Corneal donor tissue preparation for Descemet's membrane endothelial keratoplasty, *J. Vis. Exp.*, 2014, vol. 91, pp. e51919.
9. Borzenok S.A., Onithenko N.A., Tonaeva Kh.D., Komakh Yu.A., Kovshun E.V., Strusova N.A., *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*, 2014, vol. 16, No. 1, pp. 12–20.
10. Crawford A.Z., Patel D.V., McGhee C.N.J. A brief history of corneal transplantation: From ancient to modern, *Oman J. Ophthalmol.*, 2013, vol. 6, Suppl. 1, pp. 12–17.
11. Bort G.S., *Travmatologiya i ortopediya Rossii*, 2008, No. 48, pp. 72–76.
12. Borzenok S.A., Rolik O.I., Onithenko N.A., *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*, 2011, vol. 12, No. 3, pp. 101–105.

13. *Vztyatie, transportirovka, khranenie klinicheskogo materiala dlya PCR-dagnostiki* (The capture, transportation, storage of clinical material for PCR diagnostics: method. Recommendations), Moscow, 2012, 34 p.
14. Heim A., Wagner D., Rothämel T., Hartmann U., Flik J., Verhagen W. Evaluation of serological screening of ca-daveric sera for donor selection for cornea transplantation, *J. Med. Virol.*, 1999, vol. 58, No. 3, pp. 291–295.
15. Dushin N.V., Frolov M.A., Gonchar P.A. *Keratoplastika v lechenii zabolevaniy glaz (opticheskaya, refrakcionnaya, lechebnaya, kosmeticheskaya)* (Keratoplasty in the treatment of diseases of the eye (optical, refractive, therapeutic, cosmetic), Moscow: RUDN, 2008, 168 p.
16. Kanyukov V.N., Stadnikov A.A., Trubina O.M., Yakhnina O.M., *Vestnik Orenburgskogo gos. un-ta*, 2012, No. 1 (137), pp. 193–196.
17. Gareev E.M., Yakovleva V.G., Kurchatova N.N., Yusupova R.Sh., Primov R.Eh., Kadihrov R.Z., *Medicinskaya immunologiya*, 2012, vol. 14, No. 6, pp. 513–518.
18. Slonimskiy S.Yu. *Skvoznaya keratoplastika s implantaciey perednekamernoy intraokulyarnoy linzi v lechenii ehpitelialno-ehndotelialnoy distrofii rogovicah* (Penetrating keratoplasty with implantation of intraocular lens prednamerennoe in the treatment of epithelial-endothelial corneal dystrophy), Extended abstract of candidate's thesis, Moscow, 2003, 24 p.
19. Borzenok S.A., *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*, 2011, vol. 13, No. 3, pp. 67–72.
20. Maslova N.A., Suslikov S.V., *Sibirskiy nauchniy meditsinskiy zhurnal*, 2009, vol. 29, No. 4, pp. 75–79.
21. Mironkova E.A., *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*, 2012, vol. 14, No. 4, pp. 48–51.
22. Pasechnikova N.V., *Oftalmologicheskii zhurnal*, 2014, No. 2 (457), pp. 64–70.
23. *Profilaktika VICH-infekcii v gosudarstvennykh sudebno-meditsinskikh ehkspertnykh uchrezhdeniyakh* (Prevention of HIV infection in state forensic expert institutions), Moscow, 2013, 38 p.
24. Glasser D.B. Serologic testing of cornea donors, *Cornea*, 1998, vol. 17, No. 2, pp. 123–128.
25. Pruss A., Caspari G., Krüger D.H., Blümel J., Nübling C.M., Gürtler L., Gerlich W.H. Tissue donation and virus safety: more nucleic acid amplification testing is needed, *Transpl. Infect. Dis.*, 2010, vol. 12, No. 5, pp. 375–386.
26. Garcia-Ferrer F.J., Laycock K.A., Buerger D.G., Flowers B.E., Foos R.Y., Pepose J.S. Screening corneas for human immunodeficiency virus type 1 proviral DNA by polymerase chain reaction, *Am. J. Ophthalmol.*, 1995, vol. 119, pp. 7–13.
27. Hoft R.H., Pilugfelder S.C., Forster R.K., Ullman S., Polack F.M., Schiff E.R. Clinical evidence for hepatitis B transmission resulting from corneal transplantation, *Cornea*, 1997, vol. 16, No. 2, pp. 132–137.
28. Chung C.W., Rapuano C.J., Laibson P.R., Lytle R.E., Quirk J.T., Cohen E.J. Human immunodeficiency virus p24 antigen testing in cornea donors, *Cornea*, 2001, vol. 20, No. 3, pp. 277–280.
29. Lee H.M., Naor J., Alhindi R., Chinook T., Krajden M., Mazzulli T., Rootman D.S. Detection of hepatitis C virus in the corneas of seropositive donors, *Cornea*, 2001, vol. 20, No. 1, pp. 37–40.
30. Borzenok S.A. *Mediko-tehnologicheskie i metodologicheskie osnovy ehffektivnoy deyatel'nosti glaznykh tkanevnykh bankov Rossii v obespechenii operatsiy po skvoznoy transplantatsii rogovicah* (Mediko-technological and methodological bases of effective activity of eye fabric banks of Russia in maintenance of operations on through transplantation of a cornea), Extended abstract of Doctor's thesis, Moscow, 2008, 50 p.
31. Selves P., Mirabet V., Alvarez M. Hepatitis B transmission by cell and tissue allografts: how safe is safe enough?, *World J. Gastroenterol.*, 2014, vol. 20, No. 23, pp. 7434–7441.
32. Meyer T., Polywka S., Wulff B., Edler C., Schröder A.S., Wilkemeyer I., Kalus U., Pruss A. Virus NAT for HIV, HBV, and HCV in Post-Mortal Blood Specimens over 48 h after Death of Infected Patients — First Results, *Transfus. Med. Hemother.*, 2012, vol. 39, No. 6, pp. 376–380.
33. Malkin J.E. Epidemiology of genital herpes simplex virus infection in developed countries, *Herpes*, 2004, No. 11, Suppl. 1, pp. 2A–23A.
34. Malkin J.E., Morand P., Malvy D., Ly T.D., Chanzy B., de Labareyre C., El Hasnaoui A., Hercberg S. Seroprevalence of HSV-1 and HSV-2 infection in the general French population, *Sex. Transm. Infect.*, 2002, vol. 78, No. 3, pp. 201–203.
35. Khryanin A.A., Reshetnikov O.V., *Sanitarniy vrach*, 2011, No. 7, pp. 8–13.
36. Stavridis E., Gatzoufas Z., Hasenfus A., Sauter M., Smola S., Seitz B. Ping-pong transmission of herpes simplex virus 1 following corneal transplantation, *Ophthalmologe*, 2012, vol. 109, No. 10, pp. 1017–1021.
37. Qavi H.B., Green M.T., SeGall G.K., Lewis D.E., Hollinger F.B. Frequency of dual infections of corneas with HIV-1 and HHV-6, *Curr. Eye Res.*, 1992, vol. 11, No. 4, pp. 315–323.
38. Commission Directive 2012/39/EU of 26 November 2012 amending Directive 2006/17/EC as regards certain technical requirements for the testing of human tissues and cells (Text with EEA relevance), *Official J. of the European Union*, 2012, vol. 55, pp. 327/24, Article 38–52.
39. Kishida H., Kuroiwa Y. Prevention of prion disease transmission, *Nihon Rinsho*, 2007, vol. 65, No. 8, pp. 1454–1459.
40. Maddox R.A., Belay E.D., Curns A.T., Zou W.Q., Nowicki S., Lembach R.G., Geschwind M.D., Haman A., Shinozaki N., Nakamura Y., Borer M.J., Schonberger L.B. Creutzfeldt-Jakob disease in recipients of corneal transplants, *Cornea*, 2008, vol. 27, No. 7, pp. 851–854.
41. Armitage W.J., Tullo A.B., Ironside J.W. Risk of Creutzfeldt-Jakob disease transmission by ocular surgery and tissue transplantation, *Eye (Lond)*, 2009, vol. 23, No. 10, pp. 1926–1930.

42. Tomas L., Gainska Eh., Mitchell Ch.A., Mehij K. *Sihvorotochnihe indeksih: sokrathenie oshibok v laboratornoy medicine* (Serum indices: reduction of errors in laboratory medicine), Moscow: Rosh Diagnostika Rus, 2013, 36 p.
43. <http://journal.forens-lit.ru/node/331>.
44. Borzenok S.A., *Vestnik Rossiyskoy akademii medicinskih nauk*, 2007, No. 8, pp. 20–25.
45. Boynton G.E., Woodward M.A. Eye-bank preparation of endothelial tissue, *Curr. Opin. Ophthalmol.*, 2014, vol. 25, No. 4, pp. 319–324.
46. Bulanjkov Yu.I., Orlova E.S., Ulyukin I.M., *Zhurnal infektologii*, 2015, vol. 7, No. 3, Supplement, pp. 24–25.
47. Belyakova V.V., Ragimov A.A., *Vestnik sluzhbih krovi Rossii*, 2012, No. 3, pp. 59–62.
48. Bivol S., Sarang A. *Gepatit S v Rossii: ehpidemiya bezdeystviya* (Hepatitis C in Russia: an epidemic of inactivity), Moscow: Fond sodeystviya zathite zdoroviya, 2013, 58 p.
49. *VICH-infekciya* (HIV infection), Moscow: Federal'niy nauchno-metodicheskiy centr po profilaktike i borjbe so SPIDom, 2014, 53 p.
50. *Problemih virusnihk gepatitov v Rossii. Vozmozhnosti terapii i neobkhodimostj gosudarstvennogo uchastiya* (Problems of viral hepatitis in Russia. Possibilities of therapy and the need for state involvement), Moscow: Obhestvennaya palata Rossiyskoy Federacii, 2013, 8 p.

Статья поступила 18.06.2016 г.

Контактная информация: Орлова Елена Станиславовна, e-mail: igo98@yandex.ru

Коллектив авторов:

Буланьков Юрий Иванович — д.м.н., доцент, зав. лабораторным отделением диагностики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов микробиологической лаборатории Центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, (812) 329-71-98, e-mail: dr.bulankov@mail.ru;

Орлова Елена Станиславовна — к.м.н., ст.н.с. НИО (Всеармейский медицинский регистр Министерства обороны России) Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, e-mail: igo98@yandex.ru;

Улюкин Игорь Михайлович — к.м.н., н.с. НИО (Всеармейский медицинский регистр Министерства обороны России) Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, e-mail: igor_ulyukin@mail.ru.

Уважаемые читатели журнала
«ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»!

Сообщаем, что открыта подписка на 2017 год.

ПОДПИСНЫЕ ИНДЕКСЫ:

каталог НТИ ОАО Агентство «Роспечать»

в разделе: Здравоохранение. Медицина. — **57990**

Подписная цена на 1-е полугодие 2017 года (2 выпуска) — **950 руб.**