

ification of non-penetrating deep sclerectomy with implantation of a new barrier hydrogel drainage in patients with refractory glaucoma // *Glaucoma*. 2011. № 3. P. 40–45 (in Russian)].  
 21. Чеглаков Ю.А., Кадымова Ф.Э., Копалева С.В. Эффективность глубокой склерэктомии с применением дренажа из гидрогеля в отдаленном периоде наблюдения // *Офтальмохирургия*. 1990. № 2. С. 7–10 [Cheglakov Yu.A., Kadymova F.E., Kopaeva S.V. Efficacy of deep sclerectomy with the use of hydrogel drainage in the remote period of observation // *Ophthalmosurgery*. 1990. № 2. P. 7–10 (in Russian)].  
 22. Шубников С.Н., Иванова Л.В., Ермолович О.В. и др. Применение дренажа Глаутекс в проникающей хирургии глаукомы. X съезд офтальмологов России: сб. науч. ст. М., 2015. С. 105 [Shubnikov S.N., Ivanova L.V., Ermolovich O.V. et al. The use of Glowtext drainage in penetrating glaucoma surgery // X Congress of

ophthalmologists of Russia: collection of scientific works. M., 2015. P. 105 (in Russian)].  
 23. Wigton E., Swanner J., Joiner W. Outcomes of Shut Tube Coverage With Glycerol Preserved Cornea Versus Pericardium // *Journal of Glaucoma*. 2014. Vol. 23(4). P. 258–261.  
 24. Автандилов Г.Г., Яблучанский Н.И., Губенко В.Г. Системная стереометрия в изучении патологического процесса. М.: Медицина, 1982. С. 216 [Avtandilov G. G., Yabluchansky N.I., Gubenko V.G. System stereometry in the study of the pathological process. M.: Medicine, 1982. P. 216 (in Russian)].  
 25. Захарова И.А., Махмутов В.Ю., Авдеев Р.В. и др. Способ профилактики рубцевания при хирургическом лечении глаукомы // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2016. Т. 9, № 1. С. 81–88 [Zakharova I.A., Makhmutov V.Yu., Avdeev R.V. et al. Method of preventing scarring in the surgical treatment of glaucoma // *Bulletin of experimental and clinical surgery*. 2016. Vol. 9(1). P. 81–88 (in Russian)].

DOI: 10.21689/2311-7729-2017-17-3-175-179

# Современные возможности терапии реакции тканевой несовместимости после кератопластики

С.В. Труфанов, А.М. Суббот, С.А. Маложен, Д.А. Крахмалева

ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва

## РЕЗЮМЕ

Благодаря иммунопривилегированному положению роговицы кератопластика является наиболее успешной операцией в трансплантологии. Одной из основных причин неудачного исхода трансплантации роговицы является реакция тканевой несовместимости, частота развития которой при наличии факторов риска может возрасти в несколько раз и достигать 70%.

Своевременное назначение и правильный выбор тактики иммуносупрессии имеют решающее значение в исходе трансплантации роговицы, особенно в группе больных высокого риска. Именно эта категория больных нуждается в интенсивном терапевтическом воздействии иммуносупрессивными препаратами.

В обзоре проведен анализ современных иммунодепрессантов, применяемых в офтальмологической практике и находящихся на этапе клинических исследований. Наиболее широко используемые на сегодняшний день в клинической практике кортикостероиды, ингибиторы кальцинейрина и антиметаболиты не всегда оказываются достаточно эффективными. Кроме того, их применение может быть ограничено высокой токсичностью. В последние годы в трансплантологии происходит поиск новых селективных методов профилактики возникновения и подавления иммунных реакций с помощью филогенетически предшествующих в организме реципиента механизмов индукции антигенспецифической толерантности, способной обеспечивать многолетнее и качественное выживание органных и тканевых трансплантатов. Эффективность их применения в клинической практике еще предстоит оценить.

**Ключевые слова:** кератопластика, реакция отторжения кератотрансплантата, иммунная привилегия, иммуносупрессия, кортикостероиды, Циклоспорин А, Такролимус, Микофенолата мофетил, ингибиторы VEGF.

**Для цитирования:** Труфанов С.В., Суббот А.М., Маложен С.А., Крахмалева Д.А. Современные возможности терапии реакции тканевой несовместимости после кератопластики // *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2017. № 3. С. 175–179.

## ABSTRACT

Up-to-date opportunities for the therapy of tissue incompatibility after keratoplasty

Trufanov S.V., Subbot A.M., Malozhen S.A., Krakhmaleva D.A.

Research Institute of Eye Diseases, Moscow

Because of the immune privileged position of the cornea, keratoplasty is the most successful operation in transplantology. One of the main reasons for the unsuccessful outcome of the corneal transplantation is tissue incompatibility, which can be increased several times by risk factors and can reach 70%.

Timely administration and the right choice of immunosuppression therapy is crucial for the corneal transplantation outcome, especially in the high-risk group. This category of patients needs an intensive therapy by immunosuppressive drugs.

The review analyzes modern immunosuppressants used in ophthalmic practice and those undergoing the clinical trials. Corticosteroids, calcineurin inhibitors and antimetabolites, are the most widely used in clinical practice, but they are not always effective. In addition, their use can be limited because of high toxicity.

In recent years, transplantology has been searching for the new selective methods for preventing and suppressing the immune responses by means of phy-

*logenetically pre-existing mechanisms of induction of antigen-specific tolerance in the recipient organism, capable of ensuring the long-term and qualitative survival of organ and tissue grafts. The effectiveness of their use in clinical practice has yet to be evaluated.*

**Key words:** keratoplasty, corneal graft rejection, immune privilege, immunosuppression, corticosteroids, Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolate mofetil, VEGF inhibitors.

**For citation:** Trufanov S.V., Subbot A.M., Malozhen S.A., Krakhmaleva D.A. Up-to-date opportunities for the therapy of tissue incompatibility after keratoplasty // *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2017. № 3. P. 175–179.

**П**ересадка роговицы является наиболее успешной и часто выполняемой процедурой аллотрансплантации по сравнению с другими органами и тканями. В мире ежегодно осуществляется более 65 тыс. трансплантаций роговицы.

Широкое распространение трансплантации роговицы как метода выбора радикального лечения большинства пациентов с «роговичной слепотой» обусловлено малым количеством антигенпрезентирующих клеток в донорской ткани, аваскулярностью ложа реципиента, а также иммунной девиацией передней камеры глаза, которые являются основными компонентами иммунной привилегии роговой оболочки глазного яблока. На практике подтверждением иммунной обособленности роговицы является тот факт, что частота прозрачного приживления роговичного трансплантата может достигать 95% на протяжении первых 5 лет после кератопластики без применения системной иммуносупрессивной терапии. Пациенты с нарушенной иммунной привилегией, которым для восстановления зрения необходима пересадка роговицы, относятся к группе высокого риска с большой вероятностью (до 75%) развития реакции тканевой несовместимости и непрозрачного приживления трансплантата [1]. Именно эта категория больных нуждается в интенсивном терапевтическом воздействии иммуносупрессивными препаратами, которое из-за имеющихся побочных эффектов неоправданно при низком риске отторжения (при таких состояниях, как кератоконус и некоторые виды дистрофии роговицы) [2–4]. Пациентам низкого риска для профилактики развития реакции тканевой несовместимости, как правило, достаточно местного применения глюкокортикоидов.

Нарушение иммунной привилегии в большинстве случаев является последствием воспаления, и, следовательно, контролируемое подавление воспалительной реакции должно быть основным элементом профилактики реакции отторжения, проводимой до трансплантации роговицы. Два аспекта иммунной привилегии роговицы в некоторой степени можно контролировать в клинике: депонирование антигенпрезентирующих клеток костномозгового происхождения в трансплантате и подавление неоваскуляризации. Эффективное лечение кератита, начиная с ранних стадий заболевания, ограничивает накопление клеток воспаления и может предотвратить васкуляризацию и последующее хроническое воспаление. Для этих целей в комплексной терапии воспалительных поражений роговицы целесообразным считается использование кортикостероидов местно.

К основным факторам, определяющим высокий риск развития реакции отторжения донорского лоскута, а значит, и применения системной иммуносупрессивной терапии после кератопластики, относятся следующие: присутствие стромальных сосудов в одном или более квадрантах роговицы реципиента, неоваскуляризация роговицы после

кератопластики, активное воспаление глаза, герпетический кератит, заболевания глазной поверхности, атопический дерматит, предшествующие кератопластике в анамнезе, нейротрофическая кератопатия, необходимость использования большого или эксцентричного трансплантата, передние синехии [5–7].

На тактику иммуносупрессивной терапии в послеоперационном периоде также влияют тип и тяжесть течения иммунного ответа. Реакция отторжения роговичного трансплантата, учитывая ее локализацию в слоях роговицы и степень тяжести, может быть классифицирована следующим образом: эпителиальная, хроническая стромальная, острая стромальная, хроническая фокальная или эндотелиальная, комбинированная стромально-эндотелиальная, а также реакция отторжения после рекератопластики [8, 9].

#### **Лечение Стероиды**

На протяжении последних десятилетий стероиды были и остаются основой профилактики и лечения реакции отторжения роговичного трансплантата после кератопластики [10, 11]. Длительное (12 мес.) местное профилактическое применение стероидов является наиболее целесообразным [12]. Росс с соавт. сообщили, что использование стероидов на протяжении 18 мес. в 1,5 раза повышает частоту прозрачного приживления сквозного трансплантата [13]. В то время как эпителиальную реакцию тканевой несовместимости и субэпителиальные инфильтраты можно лечить частым закапыванием стероидов местно, при эндотелиальной, а также при сочетании эндотелиальной и стромальной реакции отторжения необходимо системное применение этих препаратов [14]. Как упоминалось выше, выбор между местным и системным применением стероидов также может быть сделан на основании тяжести реакции отторжения [15]. Местно при острой реакции тканевой несовместимости наиболее часто, по данным иностранной литературы, назначается 1% преднизолон ацетат, частота закапывания которого может достигать 8–12 раз в сутки в первые несколько недель обострения и постепенно уменьшаться на протяжении нескольких месяцев [16]. В отечественной офтальмологии в качестве местной терапии наиболее широко применяется синтетический глюкокортикоид – 0,1% раствор дексаметазона натрия фосфата.

Применяемые местно кортикостероиды хорошо проникают через роговицу, обеспечивая эффективную иммуносупрессию. Фармакотерапевтический эффект стероидов включает блокаду синтеза простагландинов посредством ингибирования фосфолипазы A2 и липооксигеназного пути, уменьшение клеточной и фибринозной экссудации, снижение хемотаксиса и фагоцитоза, восстановление проницаемости капилляров, стабилизацию мембран полиморфнонуклеарных клеток, подавление неоваскуляризации трансплантата [17, 18].

Основными побочными эффектами длительного местного применения стероидов являются: прогрессирование катаракты, подъем внутриглазного давления, замедление процессов репарации послеоперационных ран, повышенный риск развития инфекционных кератитов [19].

Системные кортикостероиды, назначенные в комплексе с местными, дополнительно уменьшают количество циркулирующих Т-клеток и ингибируют их пролиферацию. Системная терапия может быть как оральной, так и внутривенной.

При реакции тканевой несовместимости стероидная пульс-терапия является более эффективной, чем применение препарата внутрь в суточных дозах 60–80 мг [20, 21]. Считается, что пульс-доза в 500 мг метилпреднизолона вызывает транзиторную лимфопению, которая развивается через 6–8 ч после инъекции и длится на протяжении 48 ч. Наибольшему воздействию при этом подвергаются Т-лимфоциты, меньшему – В-клетки. Вторая пульс-доза может быть введена через 48 ч после первой [22]. Противовоспалительный эффект пульс-терапии сохраняется еще на протяжении 4–7 дней и может быть даже более клинически действенным, чем иммунолитический [23]. Обнаружено, что внутривенное введение дексаметазона одинаково эффективно в сравнении с введением метилпреднизолона, и, таким образом, он может быть использован в качестве альтернативы [24]. Для подавления реакции отторжения успешно использовали и другие пути введения кортикостероидов: субконъюнктивальный [25], интракамеральный [26], интракорнеальный [27], интравитреальный [28].

Длительное системное применение кортикостероидов может вызывать такие осложнения, как остеопороз, диабет, ожирение.

### Ингибиторы кальцинейрина

Циклоспорин А (ЦСА) – мощный иммунодепрессант, который связывается с внутриклеточным белком, называемым циклофилином, и инактивирует кальцинейрин. Инактивация кальцинейрина ингибирует интерлейкин-2 и продукцию лимфокинов, тем самым ограничивая активность лимфоцитов CD4+ и CD8+. При использовании ЦСА местно в роговичном трансплантате обнаруживалась значительно меньшая Т-лимфоцитарная инфильтрация по сравнению с таковой в контрольной группе, что свидетельствовало о подавлении миграции Т-клеток в трансплантат [29].

Первые проведенные исследования доказывали его эффективность в снижении риска реакции отторжения аллотрансплантата [30]. Однако недавние исследования применения ЦСА местно не подтвердили влияния препарата на уменьшение риска реакции отторжения как в 0,05%, так и в 2% концентрации [31, 31]. Роль перорального применения ЦСА в предотвращении отторжения роговичного трансплантата также была спорной. Хотя Хилл с соавт. выявили значительно более низкий риск отторжения при использовании длительного курса ЦСА внутрь (1 год) у пациентов с высоким риском реакции тканевой несовместимости [33], а отдельные авторы считали целесообразным и эффективным использование короткого курса и редуцированных доз препарата, последние исследования свидетельствуют лишь о небольших преимуществах перорального применения ЦСА [34–36]. Более того, существует мнение, что ингибиторы кальцинейрина влияют на те эта-

пы и механизмы реакции тканевой несовместимости, которые происходят главным образом в регионарных лимфатических узлах. Следовательно, местное применение этой группы препаратов не может быть высокоэффективным, так же как и использование редуцированных доз и коротких курсов лечения при приеме внутрь [37]. Во время как пациенты, которым препарат назначен в виде капель, требуют мониторинга функции почек и печени, больные, применяющие препарат внутрь, также нуждаются в мониторинге его уровня в крови. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами ЦСА являются повышенный уровень мочевины и креатинина плазмы крови, гипертония, гиперплазия десен, повышенное потоотделение, боль в пояснице, тошнота, оральная кандидоз, судороги, парестезии конечностей [36].

Такролимус (FK-506) имеет механизм действия, подобный механизму ЦСА, но в 50–100 раз более мощный [38]. Препарат подавляет кальцинейрин путем связывания иммунофилина или FK-506-связывающего белка. Он широко используется при трансплантации внутренних органов, в т. ч. и в России. По данным ряда авторов, для профилактики реакции отторжения трансплантата роговицы местное применение такролимуса в виде капель или мази было признано перспективным [39]. Системное применение такролимуса также явилось безопасным и эффективным в снижении риска реакции отторжения и повышении частоты прозрачного приживления роговичного донорского лоскута у пациентов с высоким риском [40]. В профилактике реакции отторжения роговичного трансплантата суточная доза в 0,16 мг/кг была признана одной из эффективных и при этом не оказывающей существенных побочных влияний на организм. Слупер с соавт. считали целесообразным как с профилактической, так и с лечебной целью назначение дозы, в среднем равной 4,4 мг/сут (от 2 до 12 мг) [41].

Несмотря на то, что такролимус и циклоспорин имеют в целом схожий механизм действия, между препаратами существует целый ряд различий. Например, такролимус ингибирует миграцию лимфоцитов в трансплантат в ответ на стимуляцию интерлейкина-8 (ИЛ-8) [42]. Считается, что это происходит вследствие ингибирования секреции ИЛ-8 клетками воспаления. ИЛ-8 играет важную роль при остром отторжении. Имеются данные, что выработка ИЛ-8 может на несколько дней предшествовать эпизоду острого отторжения [43]. Таким образом, такролимус способен уменьшить раннюю инфильтрацию трансплантата лимфоцитами, потенциально ограничивая тяжесть отторжения.

Такролимус, в отличие от циклоспорина, более эффективно купирует уже развившиеся эпизоды отторжения. Оба препарата оказывают сходное влияние на ИЛ-1 $\beta$ , -2, -4, -6, -12, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , но различаются по своему действию на ИЛ-10. У всех животных, которые получали такролимус, уровень ИЛ-10 был существенно снижен, тогда как при приеме циклоспорина концентрация ИЛ-10 не менялась и оставалась такой же, как у животных контрольной группы. ИЛ-10 способствует хемотаксису Т-и NK-клеток, а применение такролимуса уменьшает инфильтрацию трансплантата этими типами клеток [44]. С помощью циклоспорина удалось в эксперименте купировать уже развившееся отторжение только при параллельном применении нейтрализующих анти-ИЛ-10 антител.

Такролимус связывается также с другим иммунофилином, известным как FKBP-52 [45]. FKBP-52 образует ком-



плекс с глюкокортикоидным рецептором (ГКР). В присутствии кортикостероидов этот комплекс распадается, и ГКР проникает в ядро клетки, где вовлекается в процесс регуляции транскрипции генов цитокинов. Полагают, что механизм действия такролимуса может быть подобен механизму кортикостероидов: связывание такролимуса с FKBP-52 высвобождает ГКР из комплекса и тем самым уменьшает потребность в стероидах (стероид-сберегающий эффект).

#### Антиметаболиты

Микофенолата мофетил (ММФ) оказывает цитостатическое действие путем ингибирования инозинмонофосфатдегидрогеназы, блокируя синтез ДНК, необходимой для пролиферации Т- и В-лимфоцитов. Рандомизированные контролируемые испытания показывают, что пероральный ММФ является эффективным в предотвращении отторжения трансплантата при кератопластиках высокого риска. Было установлено, что этот препарат может быть не менее действенным для профилактики реакции тканевой несовместимости, чем применяемый перорально ЦСА [46]. Побочные эффекты этих препаратов сходные. Комбинация местных стероидов с ММФ оказалась предпочтительней по сравнению с аналогичной комбинацией ЦСА при 3-летнем сроке наблюдения после кератопластики в группе высокого риска [47]. Кроме того, терапевтический лекарственный мониторинг свидетельствует о том, что экономически ММФ выгоднее, чем ЦСА.

#### Новые средства

Рапамицин (сиролимус) ингибирует активность и пролиферацию эффекторных Т-клеток без угнетения деятельности регуляторных Т-лимфоцитов. Рапамицин был использован как монотерапия для приема внутрь [48], так и в сочетании с ММФ [49]. При этом было отмечено, что он имеет определенные преимущества в предотвращении отторжения трансплантата роговицы.

Такие способы борьбы с неоваскуляризацией (одним из факторов высокого риска) как фотооблация, диатермокоагуляция, криотерапия, требуют повторных манипуляций и, как правило, дают лишь временный эффект [50]. Субконъюнктивальные инъекции бевациумаба, моноклонального анти-VEGF антитела, могут не только увеличивать вероятность прозрачного приживления трансплантата при их выполнении до кератопластики, но и снижать темпы роста кровеносных и лимфатических сосудов к донорскому лоскуту во время реакции тканевой несовместимости [51–53]. Тем не менее клиническое значение проведенных исследований является ограниченным вследствие краткосрочных периодов наблюдения.

Недавние испытания сунитиниба, ингибитора тирозинкиназы, проведенные на мышах, доказали влияние этого препарата на подавление лимфо- и ангиогенеза посредством ингибирования VEGF-A, VEGF-C и F4/80+ клеток [54].

Также был исследован на модели грызунов и признан эффективным препарат морфолин, стимулирующий экспрессию растворимых форм VEGF-1 рецептора (VEGFR-1) и подавляющий лимфо- и ангиогенез [55].

Роль моноклональных антител, действующих на рецептор ИЛ-2, экспрессированный на активированных Т-клетках, – базиликсимаба и даклизумаба при иммуносупрессии еще исследуется. Первые доклады дают противоречивые результаты [56]. Местная геннотерапевтически опо-

средованная экспрессия иммуномодулирующего цитокина ИЛ-10 антилимфоцитарными моноклональными антителами (анти-CD52 / CAMPATH-1H) является новым подходом в предотвращении реакции тканевой несовместимости, который также еще изучается, как и применение других антител [57, 58]. Хотя терапия антителами применяется в трансплантологии внутренних органов, ее роль и целесообразность при кератопластике еще не определены. Применение антител местно ограничено крупными размерами молекулы и неспособностью проникнуть через роговицу. Возможно, созданные синтетически фрагменты антител, которые существенно меньше, чем целая молекула, помогут решить проблему их местного применения [59]. Современные достижения генной терапии с применением векторов и трансгенов на сегодняшний день ограничены лабораторными исследованиями на моделях животных, но в дальнейшем могут быть перспективными [59, 60].

#### Заключение

Патофизиология реакции отторжения роговчатого трансплантата очень сложна и полностью не изучена. Современные методы лечения и профилактики реакции тканевой несовместимости роговчатого трансплантата у пациентов высокого риска часто оказываются неэффективными. Новые экспериментальные таргетные подходы, в т. ч. с использованием антител и генной терапии, в настоящее время разрабатываются, но еще не имеют явного успеха в клинике.

Поэтому для получения удовлетворительных результатов после трансплантации роговицы у пациентов высокого риска необходимы:

- учет всех основных известных факторов риска с последующей максимально возможной предоперационной терапией, уменьшающей их влияние;
- тщательный мониторинг пациента в послеоперационном периоде для максимально раннего выявления признаков реакции тканевой несовместимости;
- разработка оптимальных схем и комбинаций иммуносупрессивных препаратов, разрешенных к использованию в клинике.

#### Литература

1. Reinhard T., Sundmacher R., Heering P. Systemic ciclosporin A in high-risk keratoplasties // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1996. Vol. 234 (1). P. 115–121.
2. Труфанов С.В. Результаты автоматизированной эндотелиальной кератопластики с удалением десцеметовой мембраны (DSAEK) при буллезной кератопатии // Офтальмология. 2012. Т. 9. № 1. С. 33–36 [Trufanov S. V. Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) outcomes in bullous keratopathy. // Ophthalmology. 2012. Vol. 9(1). P. 33–36 (in Russian)].
3. Мамиконян В.Р., Труфанов С.В., Бородин Н.В. Результаты применения современных модификаций автоматизированной эндотелиальной кератопластики // Вестн. офтальмол. 2012. Т. 128. № 4. С. 3–11 [Mamikonyan V.R., Trufanov S.V., Borodina N.V. The results of up-to-date techniques of automated endothelial keratoplasty // Ophthalmology bulletin. 2012. Vol. 128 (4). P. 3–11 (in Russian)].
4. Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Труфанов С.В., Осипян Г.А. Селективный принцип современных подходов в кератопластике // Вестн. офтальмол. 2013. № 5. С. 97–103 [Avetisov S.E., Mamikonyan V.R., Trufanov S.V., Osipyan G.A. Selective principle of modern approaches in keratoplasty // Ophthalmology bulletin. 2013. Vol. 5. P. 97–103 (in Russian)].
5. Maguire M., Stark W.J., Gottsch J.D. et al. Risk Factors for Corneal Graft Failure and Rejection in the Collaborative Corneal Transplantation Studies // Ophthalmology. 1994. Vol. 101(9). P. 1536–1547.
6. Dana M.R., Streilein J.W. Loss and restoration of immune privilege in eyes with corneal neovascularization // Invest Ophthalmol Vis Sci. 1996. Vol. 37(12). P. 2485–2494.
7. Kuchle M., Cursiefen C., Nguyen N.X. et al. Risk factors for corneal allograft rejection: intermediate results of a prospective normal-risk keratoplasty study // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2002. Vol. 240 (7). P. 580–584.
8. Shapiro M.B., Mandel M.R., Krachmer J.H. Rejection. In Bright B. (Ed): Corneal Surgery, Theory, Technique and Tissues, ed 2. St Louis, CV Mosby Company. 1997. P. 254–268.

9. Khodadoust A.A., Silverstein A.M. Transplantation and rejection of individual cell layers of the cornea // *Invest Ophthalmol*. 1969. Vol. 8. P. 180–195.
10. Randleman J., Stulting R. Prevention and Treatment of Corneal Graft Rejection // *Cornea*. 2006. Vol. 25 (3). P. 286–290.
11. Mayweg S., Reinhard T., Spelsberg H. et al. Stellenwert der systemischen Steroidtherapie nach Normalrisikokeratoplastik // *Ophthalmologie*. 2005. Vol. 102. (5). P. 497–501. [Mayweg S., Reinhard T., Spelsberg H. et al. Ranking of systemic steroids after normal-risk keratoplasty. Results of a randomized prospective study // *Ophthalmologie*. 2005. Vol. 102 (5). P. 497–501 (in German)].
12. Nguyen N., Seitz B., Martus P. et al. Long-term Topical Steroid Treatment Improves Graft Survival Following Normal-risk Penetrating Keratoplasty // *American Journal of Ophthalmology*. 2007. Vol. 144(2). P. 318–319.
13. Ross A.H., Jones M.N., Nguyen D.Q. et al.; National Health Service Blood and Transplant Ocular Tissue Advisory Group and Contributing Ophthalmologists. Long-term topical steroid treatment after penetrating keratoplasty in patients with pseudophakic bullous keratopathy // *Ophthalmology*. 2009. Vol. 116(12). P. 2369–2372.
14. Panda A., Vanathi M., Kumar A. et al. Corneal Graft Rejection // *Survey of Ophthalmology*. 2007. Vol. 52(4). P. 375–396.
15. Design and methods of The Collaborative Corneal Transplantation Studies. The Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group // *Cornea*. 1993. Vol. 12. P. 93–103.
16. Hamrah P., Mantopoulos D., Akhtar J., Djalilian A.R. Immunologically High-Risk Penetrating Keratoplasty. In: Krachmer J., Mannis M.J., Jolland E.J. (eds.) *Cornea*. Mosby, St. Louis, USA. 2010. P. 1495–1510.
17. Tommila P., Summanen P., Tervo T. Cortisone, heparin and argon laser in the treatment of corneal neovascularization // *Acta Ophthalmologica*. 2009. Vol. 65 (182). P. 89–92.
18. BenEzra D., Griffin B.W., Maftzir G. et al. Topical formulations of novel angiostatic steroids inhibit rabbit cornealneovascularization // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997. Vol. 38. P. 1954–1962.
19. Holland E. et al. Effects of Loteprednol/Tobramycin Versus Dexamethasone/Tobramycin on Intraocular Pressure in Healthy Volunteers // *Cornea*. 2008. Vol. 27 (1). P. 50–55.
20. Hill J., Maske R., Watson P. Corticosteroids in Corneal Graft Rejection // *Ophthalmology*. 1991. Vol. 98(3). P. 329–333.
21. Costa D., Castro R.S., Camargo M.S., Kara-José N. Rejeição de transplantes de córnea: tratamento tópico vs. pulsoterapia - resultados de 10 anos // *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2008. Vol. 71 (1). P. 57–61 [Costa D., Castro R.S., Camargo M.S., Kara-José N. Corneal allograft rejection: topical treatment vs. pulsed intravenous methylprednisolone - ten years' result. // *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2008. Vol. 71 (1). P. 57–61 (in Portuguese)].
22. Silverman E.D., Myones B.L., Miller J.J. Lymphocyte sub-population alterations induced by intravenous megadose pulse methylprednisolone // *J Rheumatol*. 1984. Vol. 11. P. 287–290.
23. Meyer P., Watson P.G., Franks W. et al. 'Pulsed' immunosuppressive therapy in the treatment of immunologically induced corneal and scleral disease // *Eye*. 1987. Vol. 1(4). P. 487–495.
24. Tandon R., Verma K., Chawla B. et al. Intravenous dexamethasone vs methylprednisolone pulse therapy in the treatment of acute endothelial graft rejection // *Eye*. 2008. Vol. 23(3). P. 635–639.
25. Costa D., de Castro R., Kara-José N. Case-control study of subconjunctival triamcinolone acetate injection vs intravenous methylprednisolone pulse in the treatment of endothelial corneal allograft rejection // *Eye*. 2008. Vol. 23(3). P. 708–714.
26. Birnbaum F., Maier P., Reinhard T. Intracameral application of corticosteroids for treating severe endothelial rejection after penetrating keratoplasty // *Ophthalmologie*. 2007. Vol. 104. P. 813–816.
27. Arenas E., Navarro M., Mieth M. Aplicación de corticosteroides intracorneanos de depósito en el tratamiento de rechazo de queratoplastia // *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2004. Vol. 79(2). P. 75–79 [Arenas E., Navarro M., Mieth M. Intracorneal depot steroids for the treatment of corneal rejection after keratoplasty // *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2004. Vol. 79(2). P. 75–79 (in Spanish)].
28. Jonas J. Intravitreal triamcinolone for treatment of chronic focal immunological corneal graft reaction // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2003. Vol. 241(9). P. 779–780.
29. Newton C., Gebhardt B.M., Kaufman H.E. Topically applied cyclosporine in azone prolongs corneal allograft survival // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988. Vol. 29. P. 208–215.
30. Hoffmann F., Wiederholt M. Topical Cyclosporin A in the Treatment of Corneal Graft Reaction // *Cornea*. 1986. Vol. 5(3). P. 129–130.
31. Price M., Price F. Efficacy of Topical Cyclosporine 0.05% for Prevention of Cornea Transplant Rejection Episodes // *Ophthalmology*. 2006. Vol. 113(10). P. 1785–1790.
32. Sinha R., Jhanji V., Verma K. et al. Efficacy of topical cyclosporine A 2% in prevention of graft rejection in high-risk keratoplasty: a randomized controlled trial // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010. Vol. 248(8). P. 1167–1172.
33. Hill J. Systemic Cyclosporine in High-risk Keratoplasty // *Ophthalmology*. 1994. Vol. 101(1). P. 128–133.
34. Каспаров А.А., Аладинская И.В. О возможностях иммуносупрессивной терапии при реконструктивной кератопластике (опыт применения препарата циклоsporин) // *Вестник офтальмологии*. 2002. Т. 118. № 4. С. 16–18 [Kasparov A.A., Aladinskaya I.V. On the opportunities of immunosuppressive therapy in reconstructive keratoplasty. Experience gained with cyclosporine therapy. *Ophthalmology bulletin*. 2002. Vol. 118(4). P. 16–18 (in Russian)].
35. Макаров П.В., Балаян Т.Г., Оганесян О.Г. и др. Исследование эффективности применения циклоsporина у больных с высоким риском отторжения кератотрансплантата. Сообщение 1. Результаты клинического мониторинга // *Вестник офтальмологии*. 2007. Т. 123. № 4. С. 14–19 [Makarov P.V., Balayan T.G., Oganesyanyan O.G. et al. Study of the efficacy of cyclosporine used in patients at high risk of keratograft rejection. Communication 2. Immunological treatment monitoring. *Ophthalmology bulletin*. 2007. Vol. 123(4). P. 14–19 (in Russian)].
36. Poon A. Systemic cyclosporin A in high risk penetrating keratoplasties: a case-control study // *British Journal of Ophthalmology*. 2001. Vol. 85(12). P. 1464–1469.
37. Coster D.J., Jessup C.F., Williams K.A. Mechanisms of Corneal Allograft Rejection and the Development of New Therapies In Reinhard T., Larkin D. *Cornea and external eye disease*. Berlin: Springer, 2006. P. 13–23.
38. Banerjee S., Dick A. Recent developments in the pharmacological treatment and prevention of corneal graft rejection // *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2003. Vol. 12(1). P. 29–37.
39. Dhaliwal J., Mason B., Kaufman S. Long-term Use of Topical Tacrolimus (FK506) in High-risk Penetrating Keratoplasty // *Cornea*. 2008. Vol. 27(4). P. 488–493.
40. Joseph A., Raj D., Shanmuganathan V. et al. Tacrolimus immunosuppression in high-risk corneal grafts // *British Journal of Ophthalmology*. 2006. Vol. 91(1). P. 51–55.
41. Sloper C., Powell R., Dua H. Tacrolimus (FK506) in the management of high-risk corneal and limbal grafts // *Ophthalmology*. 2001. Vol. 108(10). P. 1838–1844.
42. Adams D., Liu Q. FK506 inhibits human lymphocyte migration and the production of lymphocyte chemotactic factors in liver allograft recipients // *Hepatology*. 1996. Vol. 23(6). P. 1476–1483.
43. Wada T., Tomosugi N., Kobayashi K. et al. Appearance of interleukin-8 in the urine predicts acute rejection of renal transplantation (letter) // *Nephrol Dial Transplant*. 1994. Vol. 9. P. 874–875.
44. Jinquan T., Larsen C.G., Gesser B. et al. Human-IL-10 is a chemoattractant for CD8+ T-lymphocytes and inhibitor of IL-8 induced CD4+ lymphocyte migration // *J Immunol*. 1993. Vol. 151. P. 4545–4551.
45. Brogan L., Geraghty P., Hutchinson I. Interaction of immunophilin-binding immunosuppressives with the glucocorticoid receptor signaling pathway: implications for transplantation // *Transplantation Proceedings*. 2001. Vol. 33(3). P. 2417–2419.
46. Reis A., Reinhard T., Voiculescu A. et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in high risk keratoplasty patients: a prospectively randomised clinical trial // *British Journal of Ophthalmology*. 1999. Vol. 83(11). P. 1268–1271.
47. Miller K., Huber C., Niederwieser D., Göttinger W. Successful engraftment of high-risk corneal allografts with short-term immunosuppression with cyclosporine // *Transplantation*. 1988. Vol. 45(3). P. 651–652.
48. Birnbaum F., Reis A., Böhringer D. et al. An Open Prospective Pilot Study on the Use of Rapamycin after Penetrating High-Risk Keratoplasty // *Transplantation*. 2006. Vol. 81(5). P. 767–772.
49. Chatel M., Larkin D. Sirolimus and Mycophenolate as Combination Prophylaxis in Corneal Transplant Recipients at High Rejection Risk // *American Journal of Ophthalmology*. 2010. Vol. 150(2). P. 179–184.
50. Epstein R., Stulting R.D., Hendricks R.L., Harris D.M. Pathogenesis and Inhibition // *Cornea*. 1987. Vol. 6(4). P. 250–257.
51. Benayoun Y., Adenis J.P., Casse G. et al. Effects of Subconjunctival Bevacizumab on Corneal Neovascularization // *Cornea*. 2012. Vol. 31(8). P. 937–944.
52. Dastjerdi M., Saban D.R., Okanobo A. et al. Effects of Topical and Subconjunctival Bevacizumab in High-Risk Corneal Transplant Survival // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2010. Vol. 51(5). P. 2411–2417.
53. Мамиконян В.Р., Пивин Е.А., Крахмалева Д.А. Механизмы роговичной неоваскуляризации и современные возможности ее подавления // *Вестник офтальмологии*. 2016. Т. 132. № 4. С. 81–87 [Mamikonyan V.P., Pivin E.A., Krakhmalieva D.A. Mechanisms and modern features of corneal neovascularisation suppression // *Ophthalmology bulletin*. 2016. Vol. 132(4). P. 70–76 (in Russian)].
54. Detry B., Blacher S., Ericpic C. et al. Sunitinib Inhibits Inflammatory Corneal Lymphangiogenesis // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013. Vol. 54(5). P. 3082–3093.
55. Cho Y., Zhang X., Uehara H. et al. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1 Morpholino Increases Graft Survival in a Murine Penetrating Keratoplasty Model // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012. Vol. 53(13). P. 8458.
56. Birnbaum F., Jehle T., Schwartzkopff J. et al. Basiliximab als Monotherapie nach perforierender Risikokeratoplastik - eine prospektive randomisierte Pilotstudie // *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2008. Vol. 225(1). P. 62–65 [Birnbaum F., Jehle T., Schwartzkopff J. et al. Basiliximab following penetrating risk-keratoplasty - a prospective randomized pilot study // *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2008. Vol. 225(1). P. 62–65 (in German)].
57. Newman D., Isaacs J.D., Watson P.G. et al. Prevention of immune-mediated corneal graft destruction with the anti-lymphocyte monoclonal antibody, CAMPATH-1H // *Eye*. 1995. Vol. 9(5). P. 564–569.
58. Watson M., George A., Larkin D. Differential Effects of Costimulatory Pathway Modulation on Corneal Allograft Survival // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2006. Vol. 47(8). P. 3417–3422.
59. Filpula D. Antibody engineering and modification technologies // *Biomolecular Engineering*. 2007. Vol. 24(2). P. 201–215.
60. Jun A., Larkin D. Prospects for gene therapy in corneal disease // *Eye*. 2003. Vol. 17(8). P. 906–911.