

Реакция тканевой несовместимости после трансплантации роговицы



С.В. Труфанов



А.М. Суббот



С.А. Маложен



Д.А. Крахмалева



Е.П. Саловарова

ФГБНУ «НИИ глазных болезней»
ул. Россолимо, 11 А,Б, Москва, 119021, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2017;14(3):180-187

Трансплантация роговицы — способ хирургического лечения, используемый для восстановления оптических и структурных свойств патологически измененной роговой оболочки глаза, который с успехом применяется уже более 100 лет. Иммунная реакция тканевой несовместимости остается одной из самых распространенных причин неудовлетворительного результата сквозной кератопластики. Случаи реакции отторжения трансплантата роговицы встречаются в 2,3–65% в зависимости от факторов риска, имеющих место у реципиента. Наиболее известными факторами риска отторжения роговичного аллотрансплантата являются неоваскуляризация роговицы реципиента, активное воспаление глаза, герпетический кератит, заболевания глазной поверхности, молодой возраст, предшествующая хирургия переднего отрезка глаза, нейротрофическая кератопатия, большой и эксцентричный трансплантат, передние синехии. Учитывая тот факт, что патофизиология реакции отторжения роговичного трансплантата очень сложна и полностью не изучена, применяемые методы ее лечения и профилактики у пациентов «высокого риска» часто оказываются неэффективными. Новые экспериментальные таргетные подходы, в том числе с использованием антител и генной терапии, в настоящее время разрабатываются, но еще не имеют явного успеха в клинике. В связи с этим для получения удовлетворительных результатов 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.

Ключевые слова: реакция отторжения трансплантата роговицы, кератопластика «высокого риска», факторы риска, иммуносупрессивная терапия, циклоспорин А, такролимус

Для цитирования: Труфанов С.В., Суббот А.М., Маложен С.А., Крахмалева Д.А., Саловарова Е.П. Реакция тканевой несовместимости после трансплантации роговицы. *Офтальмология*. 2017;14(3):180-187. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-180-187

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Corneal Graft Rejection after Keratoplasty

S.V. Trufanov, A.M. Subbot, S.A. Malozhen, D.A. Krakhmaleva, E.P. Salovarova

Research Institute of Eye Diseases
Rossolimo St. 11, Moscow, 119021, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2017;14(3):180-187

Corneal transplantation is a method of surgical treatment used to restore the optical and structural properties of the diseased cornea which is successfully performed for over 100 years.

The immune rejection remains one of the most common causes of an unsatisfactory outcomes of penetrating keratoplasty. The cases of corneal allograft rejection range from 2.3% to 65% depending on the risk factors taking place in the recipient. The most well-known risk factors for corneal allograft rejection are neovascularization of the recipient's cornea, active ocular inflammation, herpetic keratitis, ocular surface disease, young age, previous surgery of the anterior segment of the eye, neurotrophic keratopathy, big and eccentric graft, anterior synechia. Given the fact that the pathophysiology of corneal graft rejection is very complex and not fully understood the applied methods of treatment and prevention are often ineffective in "high risk" patients. New experimental targeted approaches including the use of antibodies and gene therapy are currently being developed but do not have a clear success

S.V. Trufanov, A.M. Subbot, S.A. Malozhen, D.A. Krakhmaleva, E.P. Salovarova

Contact information: Trufanov Sergey V. trufanov05@mail.ru

Corneal Graft Rejection after Keratoplasty

in the clinic yet. Therefore for obtaining satisfactory outcomes of corneal transplantation in "high risk" patients all main known risk factors have to be taken into account with subsequent possible preoperative therapy to reduce their impact; careful monitoring of the patient in the postoperative period should be done to early detection of allograft rejection signs; optimal schemes and combinations of immunosuppressive drugs authorized for use in the clinic have to be developed.

Keywords: corneal graft rejection, high risk keratoplasty, immunosuppressive therapy, cyclosporine A, tacrolimus

For citation: Trufanov S.V., Subbot A.M., Malozhen S.A., Hrakhmaleva D.A., Salovarova E.P. Corneal Graft Rejection after Keratoplasty. *Ophthalmology in Russia*. 2017;14(3):180–187. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-180-187

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация роговицы — способ хирургического лечения, используемый для восстановления оптических и структурных свойств патологически измененной роговой оболочки глаза, который с успехом применяется уже более 100 лет.

Пересадка роговицы является наиболее успешной и часто выполняемой процедурой аллотрансплантации по сравнению с другими органами и тканями. В мире ежегодно осуществляется более 65000 трансплантаций роговицы [1].

Известно, что результат пересадки роговицы имеет выраженную зависимость от этиологии ее поражения. У реципиентов с кератоконусом и некоторыми формами дистрофии роговицы частота прозрачного приживления в первые два года после кератопластики без использования тканевого типирования и системных иммуносупрессивных препаратов в среднем равна 90%, что демонстрирует иммунную привилегию роговой оболочки глаза. В то же время у пациентов «группы высокого риска» с воспалительной этиологией повреждения после неоднократной кератопластики вероятность неблагоприятного исхода аллотрансплантации может достигать 70% [2].

Иммунная реакция тканевой несовместимости остается одной из самых распространенных причин неудовлетворительного результата сквозной кератопластики. Случаи реакции отторжения трансплантата роговицы по данным литературы колеблются от 2,3% до 65% в зависимости от факторов риска, имеющих место у реципиента [3–4]. Следовательно, для пациентов с высоким риском отторжения роговичного трансплантата нужны совершенные средства подавления выраженного иммунного ответа.

В отличие от сквозной кератопластики, результаты трансплантации внутренних органов за последние 40 лет существенно улучшились благодаря появлению более эффективных путей профилактики и лечения реакции тканевой несовместимости. Так, с развитием молекулярных технологий тканевое типирование приобрело большую точность. Системная иммуносупрессия, применяемая в послеоперационном периоде, стала гораздо эффективнее. Увеличилась доля пациентов, получающих орган от живых родственных доноров. Все эти процедуры не применимы в полной мере для трансплантации роговицы. Тканевое типирование не столь результативно из-за

существенно меньшей значимости антигенов гистосовместимости при кератотрансплантации. Значительное снижение остроты зрения считается показанием для кератопластики, но не является состоянием, напрямую угрожающим жизни больного. Следовательно, системная иммуносупрессия, связанная с вероятностью серьезных побочных влияний на основные органы жизнедеятельности человека, не всегда может быть оправданной. При выполнении сквозной кератопластики нет возможности забора роговицы у живого родственного донора без последующего нарушения у него зрительных функций.

ИММУННАЯ ПРИВИЛЕГИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ РОГОВИЦЫ

Глаз, как головной мозг и репродуктивные органы, обладает иммунной привилегией — уникальной способностью к саморегуляции воспалительного процесса для максимального сохранения основных функциональных свойств.

Гипотеза иммунной привилегии роговицы объединяет несколько взаимосвязанных механизмов, которые способствуют сохранению прозрачности трансплантата на протяжении длительного периода. В основе иммунной привилегии лежит уникальное сочетание анатомии роговицы и физиологии передней камеры глаза, которое посредством взаимодействия множества механизмов и молекул, функционирующих как единый комплекс, позволяет ей «уклониться» от иммунного ответа через низкую иммуногенность и развитие аллоантигенной толерантности [5–7].

В настоящее время выделяют три основных механизма иммунной привилегии глаза: блокада индукции иммунного ответа (афферентная блокада), обеспечиваемая наличием анатомических, клеточных и молекулярных барьеров глаза; изменение (девиация) иммунного ответа посредством развития иммунной толерантности; удаление эффекторных иммунных клеток из окружения трансплантата за счёт экспрессии на поверхности интраокулярных клеток Fas-лиганда (CD95) и высокой концентрации во влаге передней камеры иммуносупрессивных молекул — TGF- β 2, растворимых ингибиторов активации комплемента, рецепторного антагониста ИЛ-1 и других [1].

Изменение статуса любого из трех компонентов приводит к нарушению иммунной привилегии роговицы. Пациенты с нарушенной иммунной привилегией, которым для восстановления зрения необходима кератопла-

стика, относятся к группе «высокого риска» с большой вероятностью развития реакции тканевой несовместимости и непрозрачного приживления трансплантата.

ФАКТОРЫ РИСКА РЕАКЦИИ ОТТОРЖЕНИЯ РОГОВИЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Различные факторы как со стороны реципиента, так и донора, могут способствовать развитию реакции отторжения трансплантата. Наиболее известными и широко признанными факторами риска отторжения роговичного аллотрансплантата являются молодой возраст реципиента, предшествующее кератопластике хирургическое вмешательство на переднем отрезке глаза, присутствие стромальных сосудов в роговице реципиента, наличие передних синехий, перенесенные заболевания глазной поверхности, атопический дерматит, нейротрофическая кератопатия, герпетический кератит, а также активное воспаление глаза, большой и эксцентричный трансплантат, его неоваскуляризация [3, 8].

Тканевое типирование

Данные по тканевому типированию (HLA I и II тип, ABO), хотя и свидетельствуют в пользу целесообразности его выполнения у пациентов с «высоким риском», но остаются темой для дискуссий, особенно учитывая экономическую составляющую HLA типирования и время, необходимое для подбора совместимого донора [3, 9].

Демографический фактор

Пол реципиента, а также пол и причина смерти донора не влияют на риск и тяжесть реакции отторжения [3].

Хранение ткани

По данным литературы условия хранения донорской ткани оказывают незначительное влияние на результаты трансплантации [3]. Не отмечено статистической разницы в частоте реакции отторжения при использовании свежей и криоконсервированной ткани [10]. Однако исследователями представлены данные о том, что лучшие результаты кератопластики были получены при использовании трансплантата, хранящегося в органной культуре при температуре 37°C, по сравнению с трансплантатом, сохраняемым при 4°C [11].

Кроме того, сообщалось, что использование консервированной роговицы может снизить частоту отторжения трансплантата, особенно у пациентов с «высоким риском», за счёт уменьшенного содержания в ней лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток [12, 13].

Васкуляризация

Степень васкуляризации роговицы влияет на скорость развития реакции отторжения после кератопластики и на обратимость процесса, т.к. врастание в роговицу кровеносных сосудов сопровождается развитием также лимфатических сосудов, усиливающих афферентное звено иммунного ответа. Васкуляризация ложа реципиента в 2-х и более квадрантах с глубоко расположенными сосудами, заходящими, по крайней мере, на 2 мм в строму, является фактором риска, связанным с высокой вероятностью развития реакции тканевой несовместимости [3].

Наличие сосудов в четырех квадрантах удваивает риск отторжения, увеличивая тяжесть иммунной реакции [14].

Повторная кератопластика

Необходимость проведения повторной кератопластики у пациентов с несостоятельностью трансплантата после предшествующей пересадки роговицы является еще одним фактором высокого риска, связанным с реакцией тканевой несовместимости [3, 13]. Повышенный риск отторжения в этих случаях обусловлен избыточной сенсibilизацией реципиента. Предыдущие кератопластики могут также служить стимулом для васкуляризации роговичного ложа реципиента, что, в свою очередь, дополнительно повышает риски [15].

Заболевания глазной поверхности

Заболевания передней поверхности глаза, такие, как синдром сухого глаза, химический или радиационный ожог, пемфигоид, синдром Стивена-Джонсона, нейропаралитические поражения, обуславливают плохой прогноз в отношении прозрачного приживления роговичного трансплантата и высокий риск развития тканевой несовместимости [16–17].

Кератиты

Активное воспаление, связанное с бактериальным, вирусным или грибковым кератитом, является фактором риска, снижающим вероятность прозрачного приживления трансплантата.

Через 1 год после кератопластики у пациентов, имеющих в анамнезе герпетический кератит, частота возникновения реакции тканевой несовместимости достигает 29%, а ко второму году — 46% [18]. В 2/3 случаев клинически «спокойных» глаз после герпетического поражения роговицы были выявлены убедительные гистопатологические доказательства воспаления [19, 20]. Вакцинированные пациенты, пациенты с билатеральной кератопластикой также относятся к группе «высокого риска» [20].

Возраст

Принято считать, что молодой возраст пациента ассоциируется с повышенной частотой непрозрачного приживления из-за риска отторжения трансплантата. Хотя существуют данные о том, что возраст не имеет значения [21].

Факторы, связанные с техникой операции

Большие и эксцентричные трансплантаты связаны с повышенным риском отторжения из-за близости донорской ткани к лимбу с близко расположенной сосудистой сетью и большим количеством клеток Лангерганса. Продолжительное время операции также увеличивает частоту реакции отторжения [22].

Постоперационные факторы

Эпителиальный дефект из-за обнаженного узелка шва, провисание шва [23], энтропион, трихиаз могут привести к изъязвлению, локальному воспалению, васкуляризации, спровоцировав реакцию отторжения. Формирование передних синехий в месте соединения трансплантата и ложа, их разделение, удаление швов тоже стимулируют развитие реакции тканевой несовместимости [23–25].

Эксимерлазерная фототерапевтическая кератэктомия для коррекции послеоперационного астигматизма также может стать причиной реакции отторжения кератотрансплантата [26].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ВИДЫ РЕАКЦИИ ОТТОРЖЕНИЯ РОГОВИЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Диагноз реакции тканевой несовместимости можно поставить лишь тогда, когда трансплантат остается прозрачным после первой пересадки на протяжении 2 недель, а после повторной — в течение 1 недели как минимум. Если же донорский лоскут отечен и полупрозрачен непосредственно после кератопластики, высока вероятность так называемой первичной несостоятельности трансплантата из-за его невысокого дооперационного качества или избыточных манипуляций в ходе оперативного вмешательства. Случаи отторжения роговичного трансплантата наиболее часты в первый год-полтора после кератопластики, но выявлялись также в сроки, превышающие 20 лет с момента операции [27].

Жалобы пациента при развитии реакции отторжения роговичного трансплантата, как правило, связаны с покраснением глаза, слезотечением, светобоязнью, снижением остроты зрения.

Реакция отторжения роговичного трансплантата, учитывая её локализацию в слоях роговицы и степень тяжести, может быть классифицирована как эпителиальная, хроническая стромальная, острая стромальная (сверхострая), хроническая фокальная или эндотелиальная, комбинированная стромально-эндотелиальная [24, 25, 27].

Эпителиальная реакция отторжения развивается на спокойном глазу практически бессимптомно, редко с незначительной воспалительной реакцией, частота такой реакции при сохранении донорского эпителия составляет от 10 до 14% [24, 25].

Эпителиальная реакция отторжения проявляется в виде волнистой линии приподнятого эпителия, которая начинается от периферии трансплантата и прогрессирует по направлению к центру. Гистологически эта линия представлена лимфоцитами, нейтрофилами, поврежденными и погибшими эпителиальными клетками. Ирегулярный эпителий со сниженной прозрачностью, оставшийся позади линии отторжения, замещается эпителием реципиента. Кроме того, при этом типе несовместимости выявляются эпителиальные инфильтраты, появляющиеся у швов и прогрессирующие к центру, которые именуются точками Кауе [24].

Эпителиальная реакция отторжения обычно стихает через 6–10 дней, но может продолжаться на протяжении нескольких недель. Реакция отторжения эпителия чаще купируется самостоятельно по мере замещения эпителия донора эпителием реципиента. Иногда она сочетается с другими типами реакций отторжения роговичного аллотрансплантата, а также с персистирующим эпителиальным дефектом [29].

Случаи хронической стромальной реакции отторжения варьируют от 2.4 до 15%. Хроническая стромальная

реакция отторжения протекает как изолированно, так и в сочетании с эпителиальной или эндотелиальной реакцией. Субэпителиальные инфильтраты, характерные для хронической стромальной реакции отторжения, появляются примерно в сроки от 6 недель до 21 месяца после операции. Инфильтраты хорошо видны при прямом диффузном освещении и представляют собой белые овальные образования от 0.2 до 1 мм в диаметре, расположенные в Боуеновой мембране или под ней, что характерно исключительно для трансплантата. Как правило, ни эпителиальное отторжение, ни субэпителиальные инфильтраты непосредственно не ведут к необратимому помутнению трансплантата, но могут усиливать сенсibilизацию к донорской ткани и провоцировать эндотелиальный тип отторжения [24].

Сверхострая реакция отторжения редко протекает изолированно. К ней, как правило, сразу присоединяется эндотелиальное отторжение [24]. Сверхострая реакция проявляется в виде сосудистой инъекции вокруг лимба и характеризуется внезапным периферическим помутнением на всю толщину ранее прозрачного трансплантата. Помутнение быстро распространяется к центру (в течение 24–48 часов). После этого в пределах трансплантата может наблюдаться картина, напоминающая стромальный абсцесс, но с отсутствием гипопиона. Реакция по такому типу часто приводит к стойким эпителиальным дефектам, сохраняющимся длительное время. Прогрессирование отторжения сопровождается вращением сосудов в строму. В ряде случаев в реакцию вовлекаются участки роговицы реципиента, прилежащие к новообразованным сосудам [24]. В строме могут выявляться кристаллоподобные депозиты [30]. Тяжелые формы сверхострой реакции плохо поддаются лечению и при дальнейшем развитии процесса приводят к тотальному помутнению, стромальному некрозу, десцеметоцеле, перфорации [31].

Хроническая локальная или эндотелиальная реакция отторжения встречается с частотой до 44% при среднем времени наступления 8 месяцев (от нескольких недель до 35 лет после кератопластики). Пациенты, как правило, жалуются на боль, покраснение глаза, снижение зрения. Клинические признаки включают гиперемию конъюнктивы, отек трансплантата, опалесценцию влаги передней камеры, роговичные преципитаты [24, 32]. Преципитаты на эндотелии трансплантата располагаются беспорядочно или формируют патогномоничную цепочку — линию Khodadoust. Линия начинается на периферии трансплантата у новообразованного сосуда и идет к центру. Отек стромы и складки десцеметовой оболочки бывают диффузными или сегментарными. Эндотелиальные клетки увеличиваются в размере, становятся округлыми, теряют межклеточные контакты, связь между клетками нарушается. В дальнейшем они замещаются мононуклеарными лейкоцитами и фибробластами [23]. Чтобы предотвратить необратимое помутнение трансплантата, необходимо начать немедленное интенсивное лечение эндотелиальной реакции. Если через 2

месяца после начала лечения тканевой несовместимости трансплантат не стал прозрачным, можно говорить о необратимых повреждениях, вызванных иммунной реакцией [33].

ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА ПРИ ПОСЛОЙНОЙ КЕРАТОПЛАСТИКЕ

По сравнению со сквозной пересадкой роговицы при передней и задней (эндотелиальной) послойной кератопластике отторжение трансплантата отмечается реже. Представленная в литературе частота реакции тканевой несовместимости после послойной кератопластики находится в диапазоне от 0 до 8% [34–37]. При этом случаи реакции тканевой несовместимости протекают менее тяжело, чем при сквозной трансплантации [38]. Для них характерны высокая частота обратимости при своевременном местном лечении стероидами и низкое число несостоятельных трансплантатов даже после начала реакции отторжения [37].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Существует ряд патологических состояний глаза, по клиническим проявлениям похожих на реакцию тканевой несовместимости. К таким состояниям можно отнести так называемую позднюю несостоятельность трансплантата (декомпенсация эндотелиального слоя в отдаленный период после кератопластики), рецидивирующий герпетический кератит, врастание эпителия, асептический/инфекционный эндофтальмит, инфекционную кристаллическую кератопатию [25, 39].

ЛЕЧЕНИЕ

Стероиды

На протяжении последних десятилетий стероиды были и остаются основой профилактики и лечения реакции отторжения роговичного трансплантата [40]. Длительное (12 месяцев) местное профилактическое применение стероидов является наиболее целесообразным [41]. Ross с соавт. сообщили, что использование стероидов на протяжении 18 месяцев в 1.5 раза повышает частоту прозрачного приживления трансплантата [42]. 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 [43]. Выбор между местным и системным использованием стероидов делают на основании тяжести реакции отторжения [44].

Применяемые местно кортикостероиды хорошо проникают через роговицу, оказывая эффективную иммуносупрессию. Фармакотерапевтический эффект стероидов включает блокаду синтеза простагландинов посредством ингибирования фосфолипазы A2 и липооксигеназного пути, подавление неоваскуляризации трансплантата, восстановление проницаемости капилляров, уменьшение клеточной и фибринозной экссуда-

ции, снижение хемотаксиса и фагоцитоза нейтрофилов, стабилизацию их мембран [45].

Основными побочными эффектами длительного местного применения стероидов являются прогрессирование катаракты, повышение внутриглазного давления, замедление процессов репарации послеоперационных ран, повышенный риск развития инфекционных кератитов [33].

Системные кортикостероиды, используемые в комплексе с местным применением, дополнительно уменьшают количество циркулирующих Т-клеток и ингибируют их пролиферацию. Препараты для системной терапии могут быть введены как в пероральной форме, так и внутривенно.

При реакции тканевой несовместимости стероидная пульс-терапия является более эффективной, чем применение препарата внутрь в суточных дозах 60–80 мг [46, 47]. Считается, что пульс-доза в 500 мг метилпреднизолона вызывает транзиторную лимфопению, которая развивается через 6–8 часов после инъекции и длится на протяжении 48 часов. Наибольшему воздействию при этом подвергаются Т-лимфоциты, меньшему — В-клетки. Вторую пульс-дозу используют через 48 часов после первой [48]. Противовоспалительный эффект пульс-терапии сохраняется еще на протяжении 4–7 дней и может быть даже более клинически действенным, чем иммунолитический [49]. Для подавления реакции отторжения успешно использовались и другие пути введения кортикостероидов — субконъюнктивальный, интракамеральный, интракорнеальный, интравитреальный [25].

Однако длительное системное использование 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 контрольной группой, что свидетельствовало о подавлении миграции Т-клеток в трансплантат [50]. Первые проведенные исследования доказывали его эффективность в снижении риска реакции отторжения аллотрансплантата [51–54]. Однако недавние исследования применения ЦСА местно не подтвердили влияния препарата на уменьшение риска реакции отторжения как в 0,05%, так и 2% концентрации [55, 56]. Роль перорального применения ЦСА в предотвращении отторжения роговичного трансплантата также была спорной. Хотя Hill с соавт. выявили значительно более низкий риск отторжения при использовании длительного курса ЦСА внутрь (1 год) у пациентов с высоким риском реакции тканевой несовместимости [57], отдельные авторы считают целесообразным и эффективным использование короткого курса и редуцированных

доз препарата. Последние исследования свидетельствуют лишь о небольших преимуществах перорального применения ЦСА [2, 58, 59]. Более того, существует мнение, что ингибиторы кальцинейрина влияют на этапы 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. В то время как пациенты, которым препарат назначен в виде капель, требуют мониторинга функции почек и печени, больные, применяющие препарат внутрь, нуждаются в мониторинге его уровня в крови. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами ЦСА являются повышенный уровень мочевины и креатинина в плазме крови, гипертензия, гиперплазия десен, повышенное потоотделение, боль в пояснице, тошнота, оральные кандидоз, судороги, парестезии конечностей [59].

Такролимус (FK-506) имеет механизм действия подобный ЦСА, но в 50–100 раз более мощный [60]. Препарат подавляет кальцинейрин путем связывания иммунофилина или FK-506-связывающего белка. Он широко используется при трансплантации внутренних органов, в том числе, и в России. По данным ряда авторов для профилактики реакции отторжения трансплантата роговицы местное применение такролимуса в виде капель или мази является перспективным [61, 62]. Системное применение такролимуса также является безопасным и эффективным для снижения риска реакции отторжения и повышения частоты прозрачного приживления роговичного донорского лоскута у пациентов с «высоким риском» [63]. 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. Sloper с соавт. считают целесообразным как с профилактической, так и лечебной целью использование средней дозы равной 4,4 мг в сутки (при диапазоне 2–12 мг) [64].

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 ММФ для перорального применения является эффективным в отношении предотвращения отторжения трансплантата при кератопластике «высокого риска» [65, 66]. Было установлено, что этот препарат может быть не менее действенным для профилактики реакции тканевой несовместимости, чем применяемый перорально ЦСА [66]. Побочные эффекты этих препаратов также являются сходными. Комбинация местных стероидов с ММФ оказалась предпочтительней по сравнению с аналогичной комбинацией ЦСА при 3-х летнем сроке наблюдения после кератопластики в группе «высокого риска» [67]. Кроме того, терапевтический лекарствен-

ный 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 в качестве монотерапии как для приема внутрь, так и в сочетании с ММФ [68, 69]. При этом было отмечено, что он имеет определенные преимущества в отношении предотвращения отторжения трансплантата роговицы.

Такие способы борьбы с неоваскуляризацией, как фотоабляция, диатермокоагуляция, криотерапия, требуют повторных манипуляций и, как правило, дают лишь временный эффект [70]. Субконъюнктивальные инъекции бевацизумаба — 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 по направлению к донорскому лоскуту во время реакции тканевой несовместимости [71–73]. Тем не менее, краткосрочные периоды наблюдения ограничивают клиническое значение проведенных исследований.

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 [74].

Был исследован на модели грызунов и признан эффективным препарат морфолин, стимулирующий экспрессию растворимых форм VEGF-1 рецептора (VEGFR-1) и подавляющий лимфо- и ангиогенез [75].

Роль моноклональных антител, действующих на рецептор IL-2, экспрессированный на активированных Т-клетках — базиликсимаба и даклизумаба — при иммуносупрессии, еще исследуется, как и применение анти-CD52 антител (CAMPATH-1H). Первые представленные результаты являются противоречивыми [76, 77].

Несмотря на то, что терапия с помощью антител применяется в трансплантологии внутренних органов, ее роль и целесообразность при кератопластике еще не определена. Применение антител местно ограничено крупными размерами молекулы и неспособностью проникать через роговицу. Возможно, созданные синтетически фрагменты антител, которые существенно меньше, чем целая молекула, помогут решить проблему их местного применения [78].

Современные достижения генной терапии с применением векторов и трансгенов в настоящее время ограничены лабораторными исследованиями на моделях животных, но в дальнейшем могут быть перспективными. Так, введение гена, кодирующего IL-10, в клетки донорского роговичного материала является новым подходом в предотвращении реакции тканевой несовместимости, что также еще исследуется [79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Труфанов С.В., Маложен С.А.

Сбор и обработка материала: Крахмалева Д.А., Суббот А.М., Саловарова Е.П.

Статическая обработка данных: Крахмалева Д.А., Саловарова Е.П.

Написание текста: Труфанов С.В.,

Редактирование: Труфанов С.В., Маложен С.А.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Niederhorn JY. High-risk corneal allografts and why they lose their immune privilege. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10:493-497.
- Каспаров А.А., Аладинская И.В. О возможностях иммуносупрессивной терапии при реконструктивной кератопластике. Вестник офтальмологии. 2002; 118(4): 16. [Kasparov A.A., Aladinskaya I.V. Possibilities of immunosuppressive therapy in reconstructive keratoplasty (experience gained in the use of cyclosporine. *Annals of Ophthalmology=Vestnik oftalmologii*. 2002;118(4):16. (In Russ.)].
- Maguire MG, Stark WJ, Gottsch JD, Stulting RD, Sugar A, Fink NE et al. Risk factors for corneal graft failure and rejection in the collaborative corneal transplantation studies. Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. *Ophthalmology*. 1994;101:1536-1547.
- Sangwan VS, Ramamurthy B, Shah U, Garg P, Sridhar MS, Rao GN. Outcome of corneal transplant rejection: a 10-year study. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2005;33:623-7.
- Streilein JW. Immunobiology and immunopathology of corneal transplantation. *Chem Immunol*. 1999;73:186-206.
- Борзенко С.А., Тонаева Х.Д., Онищенко Н.А., Комах Ю.А. Индукция локальной иммунной толерантности с помощью лимбальной сотрансплантации при кератопластике высокого риска (обзор литературы). Офтальмохирургия. 2011;2:74-80. [Borzenok, Kh.D. Tonaeva, N.A. Onischenko, Y.A. Komakh. Limbal co-transplantation in case of high risk keratoplasty as a method of local immune tolerance induction (review). *Ophthalmosurgery=Oftalmokhirurgiya*. 2011;2:74-80. (In Russ.)].
- Артамонов С.Д., Онищенко Н.А., Башкина Л.В., Сускова В.С., Крашенинников М.Е., Никольская А.О., Великий Д.А. Роль систем врожденного и адаптивного иммунитета в развитии деструктивного иммунного ответа организма на аллотрансплантат. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010;12(3):112-120. [Artamonov S.D., Onishchenko N.A., Bashkina L.V., Suskova V.S., Krashenninnikov M.E., Nikol'skaya A.O., Velikiy D.A. Role of innate and adaptive immunity for development of destructive immune response of organism on allograft. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs=Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2010;12(3):112-120. (In Russ.)]. DOI:10.15825/1995-1191-2010-3-112-120
- Küchle M, Cursiefen C, Nguyen NX, Langenbacher A, Seitz B, Wenkel H et al. Risk factors for corneal allograft rejection: intermediate results of a prospective normal-risk keratoplasty study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240(7):580-584.
- Böhringer D, Reinhard T, Enczmann J, Godehard E, Sundmacher R Individual analysis of expected time on the waiting list for HLA-matched corneal grafts. *Dev Ophthalmol*. 2003;36:50-55.
- Yan Xu L, Chen J, Hung T. Comparing cryopreserved with fresh corneas on clinical application in penetrating keratoplasty. *Ke Xue Bao*. 2001;17:68-71.
- Borderie V, Laroche L, Védie F, Lopez M. Penetrating keratoplasty after graft preservation in organ culture at +37 degrees centigrade. 1-year results. *J Fr Ophthalmol*. 1995;18:570-577.
- Simon M, Fellner P, El-Shabrawi Y, Ardjomand N. Influence of donor storage time on corneal allograft survival. *Ophthalmology*. 2004;111:1534-1538.
- Trigui A, Smaoui M, Masmoudi J, Mhiri W, Maatoug S, Feki J. Corneal graft rejection: donor and receiver implication. *J Fr Ophthalmol*. 2005;28:631-634.
- Bachmann B, Taylor RS, Cursiefen C. Corneal neovascularization as a risk factor for graft failure and rejection after keratoplasty: an evidence-based meta-analysis. *Ophthalmology*. 2010;117:1300-1305. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.01.039.
- Khodadoust AA, AbKizadeh A. The rate of corneal rejection after previous rejection reaction, in Silverstein AM, O'Connor GR (eds): Immunology and Immunopathology of the Eye. New York, Masson, 1979;271-283.
- Khodadoust AA. The allograft rejection: The leading cause of late graft failure of clinical corneal grafts, in Porter R.Knight J (eds): Corneal Graft Failure. Ciba Foundation Symposium 15. Amsterdam, Elsevier, 1973;151-164.
- Volkart-Dieben HJ, D-Amaro: Kok-Van Alphen CC. Hierarchy of prognostic factors for corneal survival. *Aust NZ J Ophthalmol*. 1987;15(1):11-18.
- Lomholt JA, Baggesen K, Ehlers N. Recurrence and rejection rates following corneal transplantation for herpes simplex keratitis. *Acta Ophthalmol Scand*. 1995;73:29-32.
- Shtein RM, Garcia DD, Musch DC, Elner VM. Herpes simplex virus keratitis: histopathologic inflammation and corneal allograft rejection. *Ophthalmology*. 2009;116:1301-1305.
- Williams KA, Roder D, Esterman A, Muehlberg SM, Coster DJ. Factors predictive of corneal graft survival. Report from the Australian Corneal Graft Registry. *Ophthalmology*. 1992;99:403-14
- Khodadoust AA, Karnema Y. Corneal grafts in the second eye. *Cornea*. 1984;3:17-20.
- Inoue K, Amano S, Oshika T, Tsuru T. Risk factors for corneal graft failure and rejection in penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79(3):251-255.
- Jonas JB, Rank RM, Budde WM. Immunologic graft rejections after allogeneic penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2002;133:437-443.
- Casey TA, Mayer DJ. Rejection in Corneal grafting, principles and practice. San Francisco: Saunders. 1984;309-324.
- Shapiro MB, Mandel MR, Krachmer JH. Rejection. in Bright B (ed): Corneal Surgery, Theory, Technique and Tissues. St Louis, CV Mosby Company, ed 2 1997;254-268.
- Epstein RJ, Robin JB. Corneal graft rejection episode after excimer laser phototherapeutic keratectomy. *Arch Ophthalmol*. 1994;112:157.
- Guilbert E, Bullet J, Sandali O, Basli E, Laroche L, Borderie VM. Long-term rejection incidence and reversibility after penetrating and lamellar keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(3):560-569. doi: 10.1016/j.ajo.2012.09.027.
- Allredge OC, Krachmer JH. Clinical types of cornealtransplant rejection. Their manifestations, frequency, pre-operative correlates, and treatment. *Arch Ophthalmol*. 1981;99:599-604.
- Coster DJ, Williams KA. The impact of corneal allograft rejection on the long-term outcome of corneal transplantation. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:1112-1122.
- Mason CM, Sugar A, Meyer RF. Intrastromal crystalline deposits following corneal graft rejection. *Cornea*. 1984;3:89-94.
- Polak FM. Corneal transplantations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1973;12:85-93.
- Levenson JE, Brightbill FS. Endothelial rejection in human transplants. *Arch Ophthalmol*. 1973;89:489-492.
- Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. Ocular immune response. In:Cornea.Vol.1. St.Louis: Mosby; 1996;68-127.
- Han DC, Mehta JS, Por YM, Htoon HM, Tan DT. Comparison of outcomes of lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:744-751.
- Труфанов С.В., Маложен С.А. Современные возможности функциональной реабилитации больных с буллезной кератопатией и сопутствующей глаукомой на основе эндотелиальной кератопластики. Вестник офтальмологии. 2014;130(2):27-31. [Trufanov S.V., Malozhen S.A. Modern endothelial keratoplasty-based options for visual rehabilitation of patients with bullous keratopathy and concomitant glaucoma. *Annals of Ophthalmology=Vestnik oftalmologii*. 2014;130(2):27-31. (In Russ.)].
- Труфанов С.В., Полунина Е.Г. Автоматизированная эндотелиальная кератопластика с удалением десцеметовой мембраны (DSAEK) при использовании тонких трансплантатов у больных буллезной кератопатией с низкой дооперационной остротой зрения. Офтальмология. 2013; 10(2): 24-30. [Trufanov S.V., Polunina E.G. Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) with thin grafts in patients suffered bullous keratopathy with low preoperative visual acuity. *Ophthalmology=Oftalmologiya*. 2013;10(2):24-30. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.18008/1816-5095-2013-2-24-30
- Allan BD, Terry MA, Price FW Jr, Price MO, Griffin NB, Claesson M. Corneal transplant rejection rate and severity after endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2007;26:1039-42.
- Anshu A, Price MO, Price FW Jr. Risk of corneal transplant rejection significantly reduced with Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*. 2012;119(3):536-540 doi: 10.1016/j.ophtha.2011.09.019.
- Morrison DA, Fahy GT, Brown LJ. Unsuspected infections crystalline keratopathy masquerading as corneal graft rejection. *Br J Ophthalmol*. 1997;81:608.
- Randleman JB, Stulting RD. Prevention and treatment of corneal graft rejection:

- current practice patterns (2004). *Cornea*. 2006;25:286–290.
41. Nguyen NX, Seitz B, Martus P, Langenbucher A, Cursiefen C. Long-term topical steroid treatment improves graft survival following normal-risk penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:318–319.
 42. Ross AH, Jones MN, Nguyen DQ, Jaycock PD, Armitage WJ, Cook SD 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;116:2369–2372.
 43. Panda A, Vanathi M, Kumar A, Dash Y, Priya S. Corneal graft rejection. *Surv Ophthalmol*. 2007;52:375–96.
 44. The Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. Design and methods of The Collaborative Corneal Transplantation Studies. *Cornea*. 1993;12:93–103.
 45. Moore TE, Aronson SB. Steroid therapy in penetrating keratoplasty. *Trans Pac Coast Ophthalmol Soc Annu Meet*. 1967;51:29–40.
 46. Hill JC, Maske R, Watson P. Corticosteroids in corneal graft rejection: oral versus single pulse therapy. *Ophthalmology*. 1991;98:329–333.
 47. Costa DC, Castro RS, Camargo MS, Kara-José N. Corneal allograft rejection: topical treatment vs. pulsed intravenous methylprednisolone — ten years' result. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71:57–61.
 48. Silverman ED, Myones BL, Miller JJ. Lymphocyte sub-population alterations induced by intravenous megadose pulse methylprednisolone. *J Rheumatol*. 1984;11:287–290.
 49. Meyer PA, Watson PG, Franks W, Dubord P. 'Pulsed' immuno-suppressive therapy in the treatment of immunologically induced corneal and scleral disease. *Eye*. 1987;1:487–495.
 50. Newton C, Gebhardt BM, Kaufman HE. Topically applied cyclosporine in azone prolongs corneal allograft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988;29:208–215.
 51. Hoffmann E, Wiederholt M. Topical cyclosporin A in the treatment of corneal graft rejection. *Cornea*. 1986;5:129.
 52. Inoue K, Amano S, Kimura C, Sato T, Fujita N, Kagaya F et al. Long term effects of topical cyclosporine A treatment after penetrating keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol*. 2000;44:302–305.
 53. 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;123(4):14–19. [Makarov P.V., Balayan T.G., Oganessian O.G. et al. Study of the efficacy of cyclosporine used in patients at high risk of keratograft rejection. Communication 1. Immunological treatment monitoring. *Annals of Ophthalmology=Vestnik oftalmologii*. 2007;123(4):14–19. (In Russ.)].
 54. Милютин Е.С., Золотарев А.В., Милютин А.Е. Возможности местной иммуносупрессии при повторной кератопластике. Клиническая офтальмология. 2014;15(3):160–164. [Milyutin E.S., Zolotarev A.V., Milyutin A.E. Possibilities of local immunosuppression in repeated keratoplasty. *Clinical ophthalmology=Klinicheskaya oftalmologiya*. 2014;15(3):160–164. (In Russ.)].
 55. Unal M, Yücel I. Evaluation of topical cyclosporin 0.05% for prevention of rejection in high-risk corneal grafts. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:1411–1414.
 56. Sinha R, Jhanji V, Verma K, Sharma N, Biswas NR, Vajpayee RB. 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;248:1167–1172. DOI 10.1007/s00417-010-1388-8
 57. Hill JC. Systemic cyclosporine in high-risk keratoplasty. Short- versus long-term therapy. *Ophthalmology*. 1994;101:128–133.
 58. Гундорова Р.А., Илуридзе С.Л., Макаров П.В., Данилова Д.Ю., Балаян Т.Г. Иммунологические критерии прогноза кератопластики при разных этиологиях. [Gundorova R.A., Iluridze S.L., Makarov P.V., Danilova D.Ju., Balayan T.G. Immunological criteria for prediction of keratoplasty in the leucomas of various etiologies. *Cataract and Refractive Surgery=Kataraktal'naja i refrakcionnaja hirurgiya*. 2011;11(2):28–31. (In Russ.)].
 59. Poon AC, Forbes JE, Dart JK, Subramaniam S, Bunce C, Madison P et al. Systemic cyclosporin A in high risk penetrating keratoplasties: a case-control study. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:1464–1469.
 60. Banerjee S, Dick AD. Recent developments in the pharmacological treatment and prevention of corneal graft rejection. *Expert Opin Investig Drugs*. 2003;12:29–37.
 61. Dhaliwal JS, Mason BF, Kaufman SC. Long-term use of topical tacrolimus (FK506) in high-risk penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2008;27:488–493.
 62. Reis A, Mayweg S, Birnbaum F, Reinhard T. Long-term results of FK 506 eye drops following corneal transplantation. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2008;225:57–61.
 63. Joseph A, Raj D, Shanmuganathan V, Powell RJ, Dua HS. Tacrolimus immunosuppression in high-risk corneal grafts. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:51–55.
 64. Sloper CM, Powell RJ, Dua HS. Tacrolimus (FK506) in the management of high-risk corneal and limbal grafts. *Ophthalmology*. 2001;108:1838–1844.
 65. Birnbaum F, Mayweg S, Reis A, Böhlinger D, Seitz B, Engelmann K et al. Mycophenolate mofetil (MMF) following penetrating high-risk keratoplasty: long-term results of a prospective, randomised, multicentre study. *Eye (Lond)*. 2009;23:2063–2070.
 66. Reis A, Reinhard T, Voiculescu A, Kutkuhn B, Godehardt E, Spelsberg H et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in high risk keratoplasty patients: a prospectively randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:1268–1271.
 67. Miller K, Huber C, Niederwieser D, Göttinger W. Successful engraftment of high-risk corneal allografts with short-term immunosuppression with cyclosporine. *Transplantation*. 1988;45:651–653.
 68. Birnbaum F, Reis A, Böhlinger D, Sokolowska Y, Mayer K, Voiculescu A et al. An open prospective pilot study on the use of rapamycin after penetrating high-risk keratoplasty. *Transplantation*. 2006;81:767–772.
 69. Chatel MA, Larkin DF. Sirolimus and Mycophenolate as Combination Prophylaxis in Corneal Transplant Recipients at High Rejection Risk. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(2):179–184.
 70. Epstein RJ, Stulting RD, Hendricks RL, Harris DM. Corneal neovascularization. Pathogenesis and inhibition. *Cornea*. 1987;6:250–257.
 71. Szymes RJ, Poole TR. Corneal graft surgery combined with subconjunctival bevacizumab (avastin). *Cornea*. 2010;29:691–693. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181ba0a2e
 72. Dastjerdi M, Saban D, Okanobo A et al. Effects of Topical and Subconjunctival Bevacizumab in High-Risk Corneal Transplant Survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(5):2411. doi:10.1167/iovs.09-3745.
 73. Мамиконян В. Р., Воеводина Т. М., Федоров А. А., Будзинская М. В., Балаян М. И. Экспериментально-морфологическое исследование влияния ангиогенной терапии на новообразованные сосуды роговицы. Вестник офтальмологии. 2013;129(6):45–50. [Mamikonian V. R., Voevodina T. M., Fedorov A. A., Budzinskaia M. V., Balaian M. I. Experimental and morphological study of the effect of antiangiogenic therapy on corneal neovessels. *Annals of Ophthalmology=Vestnik oftalmologii*. 2013;129(6):45–50 (In Russ.)].
 74. Detry B, Blacher S, Erpicum C, Paupert J, Maertens L, Maillard C et al. Sunitinib inhibits inflammatory corneal lymphangiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:3082–3093. doi: 10.1167/iovs.12-10856.
 75. Cho YK, Zhang X, Uehara H, Young JR, Archer B, Ambati B. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1 morpholino increases graft survival in a murine penetrating keratoplasty model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:8458–8471. doi: 10.1167/iovs.12-10408.
 76. Birnbaum F, Jehle T, Schwartzkopff J, Sokolowska Y, Böhlinger D, Reis A et al. Basiliximab following penetrating risk-keratoplasty — a prospective randomized pilot study. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2008;225:62–65. doi: 10.1055/s-2008-1027129.
 77. Ippoliti G, Fronterre A. Use of locally injected anti-T monoclonal antibodies in the treatment of acute corneal graft rejection. *Transplant Proc*. 1987;19:2579–2580.
 78. Chatenoud L. Monoclonal antibody-based strategies in autoimmunity and transplantation. *Methods Mol Med*. 2006;109:297–328.
 79. Jun AS, Larkin DF. Prospects for gene therapy in corneal disease. *Eye (Lond)*. 2003;17:906–911.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «НИИ глазных болезней»
Труфанов Сергей Владимирович
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник
Россолимо ул., 11 А, Б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «НИИ глазных болезней»
Маложен Сергей Андреевич
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник
Россолимо ул., 11 А, Б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «НИИ глазных болезней»
Крахмалева Дарья Александровна
младший научный сотрудник
Россолимо ул., 11 А, Б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «НИИ глазных болезней»
Суббот Анастасия Михайловна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории фундаментальных исследований в офтальмологии
Россолимо ул., 11 А, Б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «НИИ глазных болезней»
Саловарова Елена Павловна
аспирант отдела патологии роговицы
Россолимо ул., 11 А, Б, Москва, 119021, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases
Trufanov Sergey V.
Senior Research Officer, MD
11 A,B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases
Malozhen Sergey A.
Senior Research Officer, MD
11 A,B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases
Krakhmaleva Dar'ya A.
Research Assistant
11 A,B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases
Subbot Anastasia M.
Ph.D., Senior Research Officer of the laboratory of fundamental research in ophthalmology
11 A,B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases
Salovarova Elena P.
Postgraduate of the Cornea Department
11 A,B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russian Federation

С.В. Труфанов, А.М. Суббот, С.А. Маложен, Д.А. Крахмалева, Е.П. Саловарова

Контактная информация: Труфанов Сергей Владимирович trufanov05@mail.ru

Реакция тканевой несовместимости после трансплантации роговицы