

Трансплантация почки у реципиентов с умеренным уровнем предсенсibilизации

А.В. ВАТАЗИН, А.Б. ЗУЛЬКАРНАЕВ

ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Сравнительная оценка схем десенсibilизации с применением и без применения плазмафереза у больных с невысоким уровнем предсенсibilизации.

Материалы и методы. Проведено сравнительное исследование эффективности двух схем десенсibilизации: каскадная плазмофильтрация + внутривенное введение иммуноглобулина в дозе 100 мг/кг у 19 пациентов — основная группа; набор реактивных антител — PRA 25,1±6,1% и в дозе 2 г/кг (23 пациента — группа сравнения, PRA 18,9±4,4%). Реакция кросс-матч отрицательная в обеих группах. Медиана срока наблюдения составила 23,5 (1-й и 3-й квартили: 10,25; 26) мес.

Результаты. В основной группе отмечено 6 эпизодов острого отторжения и 1 эпизод инфекции, в группе сравнения — 13 и 3 эпизода соответственно. Общая выживаемость трансплантатов: в основной группе 79%, в группе сравнения 65%; годовая — 94 и 62% соответственно. Функция трансплантата была значительно лучше в основной группе: через 3 мес после трансплантации ниже уровень суточной протеинурии ($p<0,001$), через 6 мес — выше скорость клубочковой фильтрации — СКФ ($p=0,001$) и ниже суточная протеинурия ($p=0,01$), через год — ниже уровень креатинина в сыворотке ($p=0,001$) и суточная протеинурия ($p=0,001$) и выше СКФ ($p=0,001$).

Заключение. Даже при относительно невысоком уровне сенсibilизации наблюдается повышение частоты эпизодов острого отторжения и ухудшение функции трансплантата. Эффективность десенсibilизации с применением каскадной плазмофильтрации и низкими дозами внутривенного иммуноглобулина выше, чем при изолированном применении высоких доз иммуноглобулина.

Ключевые слова: внутривенный иммуноглобулин, каскадная плазмофильтрация, почечный трансплантат, отторжение, десенсibilизация, антитела, набор реактивных антител.

Renal transplantation in recipients with moderate presensitization

A.V. VATAZIN, A.B. ZULKARNAEV

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

Aim. To comparatively assess desensitization schemes with and without plasmapheresis in patients with low presensitization.

Subjects and methods. The investigators studied the efficiency of the two desensitization schemes (cascade plasma filtration + intravenous immunoglobulin used in a dose of 100 mg/kg in 19 patients (a study group; panel reactive antibodies (PRA) 25.1±6.1%) versus 2 g/kg in 23 patients (a comparison group, PRA 18.9±4.4%). The crossmatch reaction was negative in both groups. The median follow-up period was 23.5 (quartiles 1 and 3: 10.25 and 26) months.

Results. The study group was noted to have 6 episodes of acute rejection and 1 episode of infection; the comparison group had 13 and 3 episodes, respectively. The overall renal graft survival was 79 and 65% in the study and comparison groups, respectively; the 1-year graft survival was 94 and 62%. Graft function was significantly better in the study group: there was a lower daily proteinuria level ($p<0.001$) at 3 months after transplantation; a higher glomerular filtration rate (GFR) ($p=0.001$) and a lower daily proteinuria level ($p=0.01$) at 6 months; a lower serum creatinine concentration ($p=0.001$) and lower daily proteinuria ($p=0.001$) and a higher GFR ($p=0.001$) at one year.

Conclusion. Even with the relatively low level of sensitization, there is an increase in the frequency of acute rejection episodes and worse graft function. The efficiency of desensitization using cascade plasma filtration and low-dose intravenous immunoglobulin is higher than that with high-dose intravenous immunoglobulin.

Keywords: intravenous immunoglobulin, cascade plasma filtration, renal graft, rejection, desensitization, panel reactive antibodies.

PRA — набор реактивных антител
ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин
ПА — плазмаферез
КПФ — каскадная плазмофильтрация
ПАТ — почечный аллотрансплантат

АТП — аллотрансплантация почки
ОНК — острый некроз канальцев
ХНТ — хроническая нефропатия трансплантата
СКФ — скорость клубочковой фильтрации

Потребность в трансплантации как терапии, замещающей функцию почек, неуклонно растет. За 2014 г. в России лист ожидания увеличился на 11,1% по сравнению с 2013 г. Подобная тенденция хорошо прослеживается из года в год как по сообщениям Российского трансплантологического общества [1], так и в других странах [2, 3].

Одной из важных проблем на пути выполнения пациенту успешной трансплантации является его предсенсibilизация. В США в 2013 г. лишь 58% потенциальных реципиентов в листе ожидания не сенсibilизированы: расчетный показатель набора реактивных антител (panel reactive antibody — PRA) <1%. У 10% реципиентов PRA

составил 1—20%, у 16% — 20—80%, а еще 16% высоко сенсибилизированы — PRA более 80% [3]. В России такая обобщающая статистика отсутствует, однако, по данным нашего центра, на декабрь 2015 г. в листе ожидания как минимум 17% пациентов имеют анти-HLA-антитела.

Актуальность данной проблемы заключается в том, что сенсибилизация пациента значительно ухудшает результаты трансплантации почки: выше риск отторжения почечного аллотрансплантата (ПАТ), утраты функции трансплантата, онкологических осложнений [4]. В то же время трансплантация обеспечивает наибольшую продолжительность жизни больных с V стадией хронической болезни почек [5], а также существенное снижение стоимости лечения по сравнению с лечением гемодиализом даже с учетом необходимости применения дорогостоящих методов терапии и препаратов [6].

Существует несколько подходов к десенсибилизации реципиентов, как достаточно редкие (предоперационное болюсное введение высокой дозы антигеноцитарного глобулина [7], индукция алемтузумабом [8] или ритуксимабом [9]), так и более распространенные: различные комбинации плазмафереза (ПА), высоких/низких доз внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), ритуксимаба, антигеноцитарных антител и др. [10, 11].

Большинство публикаций анализируют результаты применения различных схем десенсибилизации у высоко-сенсибилизированных реципиентов (PRA \geq 80%). При этом наиболее часто применяются протоколы с применением высоких доз ВВИГ [12] или сочетания низких доз ВВИГ и ПА [13].

В большинстве протоколов входят различные варианты ПА. Дальнейшим развитием методики ПА стала каскадная плазмафильтрация (КПФ) — метод селективного удаления молекул определенной молекулярной массы, участвующих в реакции отторжения (антител, компонентов системы комплемента) [14, 15]. Мы провели исследование по оценке целесообразности включения данного весьма дорогостоящего метода в схему десенсибилизации реципиентов с невысоким уровнем сенсибилизации.

Цель исследования: провести сравнительную оценку схем десенсибилизации с применением и без ПА у больных с невысоким уровнем предсенсибилизации.

Материалы и методы

Протокол настоящего исследования утвержден решением ученого совета ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского и получил одобрение локального этического комитета.

Структура исследования. В раннем послеоперационном периоде 3—5 сеансов КПФ с последующим введением низких доз ВВИГ — 100 мг/кг у 19 пациентов основной группы. У 23 больных группы сравнения ПА не проводился, 5 раз вводили ВВИГ в дозе 2 г/кг (но не более 140 г).

У всех больных перед трансплантацией реакция кросс-матч была отрицательной. Тем не менее в крови выявлены анти-HLA-антитела (**табл. 1**). Показатель PRA, который является маркером

аллосенсибилизации, был выше в основной группе. Индекс совместимости в обеих группах был низкий, что также служило дополнительным фактором риска. Медиана срока наблюдения составила 23,5 (1-й и 3-й квартили: 10,25; 26) мес.

Иммуносупрессивная терапия. Мы придерживались следующего протокола иммуносупрессии: такролимус в начальной дозе 0,12—2 мг на 1 кг массы тела в сутки. Поддерживались общепринятые целевые концентрации препарата в крови (контроль концентрации 1—2 раза в неделю в течение 1-го месяца). Микофенолаты (микофенолата мофетил или микофеноловая кислота) назначали в начальной дозе 1—2 г/сут. Преднизолон: стартовая доза 30 мг/сут, с 14-го дня дозу преднизолона снижали по 2,5 мг в 3 дня до дозы 20 мг/сут к концу месяца. Индукцию осуществляли базиликсимабом 20 мг внутривенно до операции и на 4-е сутки после. Метилпреднизолон вводили внутривенно капельно во время трансплантации 10 мг/кг, затем на 1-е и 4-е сутки по 250 мг.

При развитии острого отторжения ПАТ больным проводили пульс-терапию метилпреднизолоном (внутривенное введение 250—500 мг в течение последовательных 4 сут). При развитии тяжелых повторных кризов отторжения (как правило, Banff 2005 ПБ—III), использовали поликлональные антитела (антигеноцитарный глобулин). При развитии острого гуморального отторжения применяли ритуксимаб, ВВИГ и ПА.

Методика КПФ. У всех реципиентов основной группы проведено от 3 до 5 сеансов каскадного ПА (сеансы проводили до устойчивого снижения концентрации циркулирующих антител) с интервалом 1—2 дня. КПФ проводили на аппарате OctoNova с плазмодифильтром (Plasmaflo) и сепаратором компонентов плазмы (Cascadeflo). Схема процедуры представлена на **рис. 1**.

Мы использовали плазмодифильтр OP-08W с максимальным размером пор 0,3 мкм, эффективной площадью поверхности 0,8 м². Характеристики сепаратора компонентов плазмы EC-50W следующие: максимальный размер пор 0,04 мкм, эффективная площадь поверхности 2 м². За один сеанс КПФ обрабатывали 2,8±0,8 л плазмы, при этом получали менее 100 мл фильтрата. Во время сеансов или после них плазмозамещения, как правило, не требовалось.

Морфологическое исследование биопсийного материала осуществляли в соответствии с критериями классификации патологии почечного трансплантата Banff 2005 г. Как правило, проводили протокольные биопсии на 30-е и 180-е сутки после аллотрансплантации почки (АТП). Кроме того, показанием к биопсии служило резкое ухудшение функции трансплантата при нормальной концентрации ингибиторов кальциневрина в крови. Выполняли световую микроскопию (окраски гематоксилином и эозином, ШИК-реакция, трихром по Массону) и иммунофлюоресценция (с моноклональными антителами к IgG, IgM, IgA, фрагментам комплемента C3 и C4d).

Методы статистического анализа. Проверку выборок на соответствие закону нормального распределения проводили с применением одновыборочного критерия Колмогорова—Смирнова. Переменные, имеющие нормальное распределение, представлены как среднее ± стандартное отклонение. Переменные, распределение которых отлично от нормального, а также переменные ординального типа представлены как медиана и межквартильный размах (1-й квартиль; 3-й квартиль). При сравнении двух выборок, имеющих нормальное распределение, применяли непарный критерий Стьюдента с учетом равенности дисперсий. При анализе нескольких связанных выборок с нормальным распределением использовали дисперсионный анализ с повторными измерениями с апостериорными критериями Тьюки и Фишера. Для парного межгруппового сравнения двух выборок, имеющих распределение, отличное от нормального, применяли критерий Манна—Уитни. Выживаемость трансплантатов оценивали по методу Каплана—Майера. Статистическую значимость различий оценивали с помощью логрангового критерия (отдаленный период) и критерия Breslow

Сведения об авторах:

Ватазин Андрей Владимирович — д.м.н., проф., рук. отд. трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции, зав. каф. трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей

Контактная информация:

Зулькарнаев Алексей Батыргараевич — к.м.н., доц. каф. трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей; 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 6; e-mail: 7059899@gmail.com

Таблица 1. Характеристики больных обеих групп

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	<i>p</i>
Продолжительность диализа, мес	9 (6,5; 17)	8 (6; 12,5)	0,4
Возраст реципиентов, годы	41,4±8,2	38,1±8,7	0,2
Возраст доноров, годы	37,3±8,2	33,8±6,3	0,13
PRA, %	25,1±6,1	18,9±4,4	0,001
Индекс совместимости	8 (6; 10)	7 (5,5; 9,5)	0,52

Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (критерий Манна—Уитни) или среднего ± стандартное отклонение (критерий Стьюдента).

Таблица 2. Результаты протокольных биопсий функционирующих трансплантатов (1 мес после АТП)

Событие	Основная группа	Группа сравнения
Легкий ОНК	2	4
Тяжелый ОНК	0	2
Токсичность ингибиторов кальциневрина	1	0
Клеточно-опосредованное отторжение	1 (IБ)	2 (IБ, IIА)
Антителоопосредованное отторжение	1 (I)	2 (I, III*)
Пограничные изменения	1	2

Примечание. * — состояние, приведшее к утрате функции ПАТ. ОНК — острый некроз канальцев.

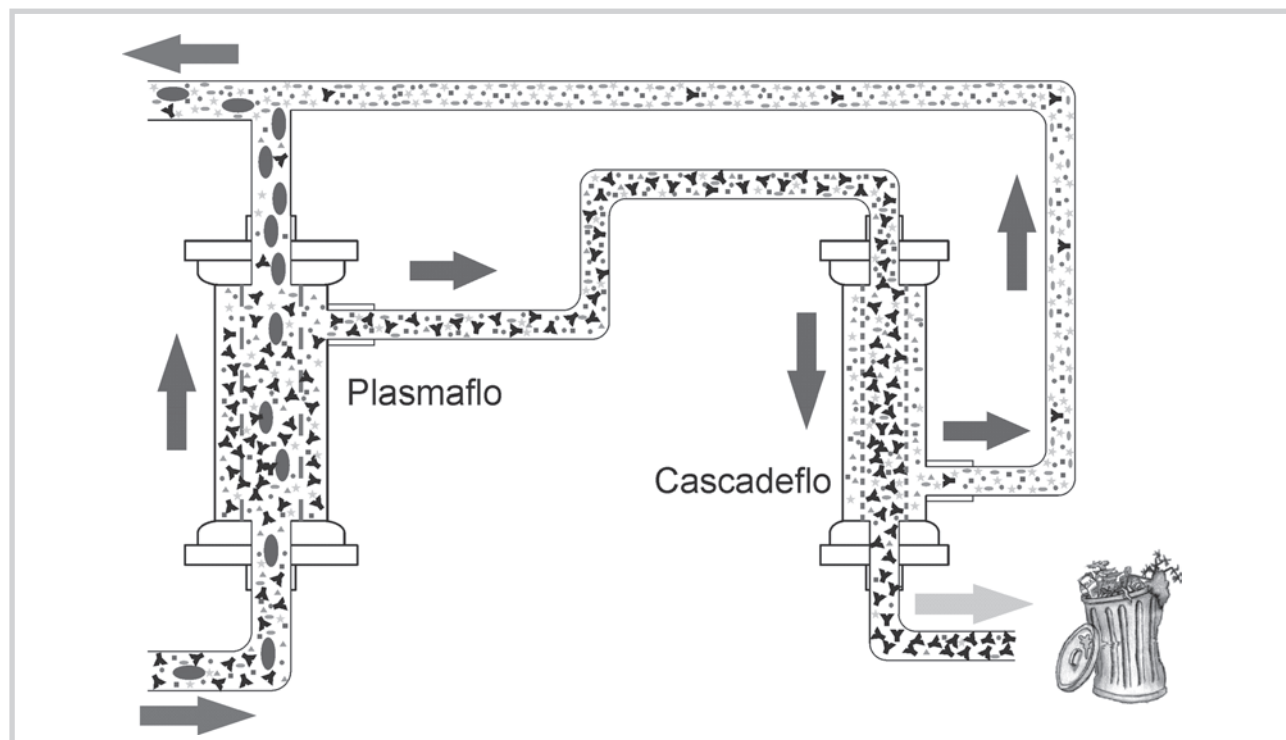


Рис. 1. Принцип работы плазмофильтра и сепаратора компонентов плазмы. Объяснение в тексте.

(ближайший период). Расчеты проводили в программах SPSS v. 17.0. Оценивали двусторонний уровень значимости. Различия при $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты

Результаты протокольных биопсий представлены в табл. 2. Морфологические находки в биоптатах (биопсии «по требованию»), полученных в связи с дисфункцией трансплантата в более позднем периоде (1 мес после АТП

и позднее), представлены в табл. 3. Обобщенные данные по всему сроку наблюдения представлены в табл. 4.

Выживаемость трансплантатов представлена на рис. 2, функция почечного трансплантата на различных сроках послеоперационного периода — на рис. 3.

Обсуждение

Кризис отторжения. У 6 больных группы сравнения и 2 основной группы в биоптатах выявлены остаточные при-

Таблица 3. Результаты биопсий, выполненных в связи с дисфункцией трансплантата (от 1 мес после АТП и в более поздние сроки)

Событие	Основная группа	Группа сравнения
Отторжение:	4	9
клеточноопосредованное	1 (IБ*)	4 (IA, IB, IB*, IA*)
гуморальное острое	2 (I, III*)	4 (I, I, II*, III*)
гуморальное хроническое активное	1*	1*
Токсичность ингибиторов кальциневрина	1	0

Примечание. * — состояния, приведшие к утрате функции ПАТ.

Таблица 4. Основные исходы в обеих группах в течение всего срока наблюдения

Исход	Основная группа	Группа сравнения
Отторжение:	6	13
ХНТ:		
I степени	1	1
II степени	2	3
III степени	0	2
Полная утрата функции трансплантата:	4	8
отторжение	3	6
тромбоз сосудов трансплантата	0	1
первично-нефункционирующий ПАТ	1	1
Инфекционные осложнения	1	3

Примечание. ХНТ — хроническая нефропатия трансплантата.

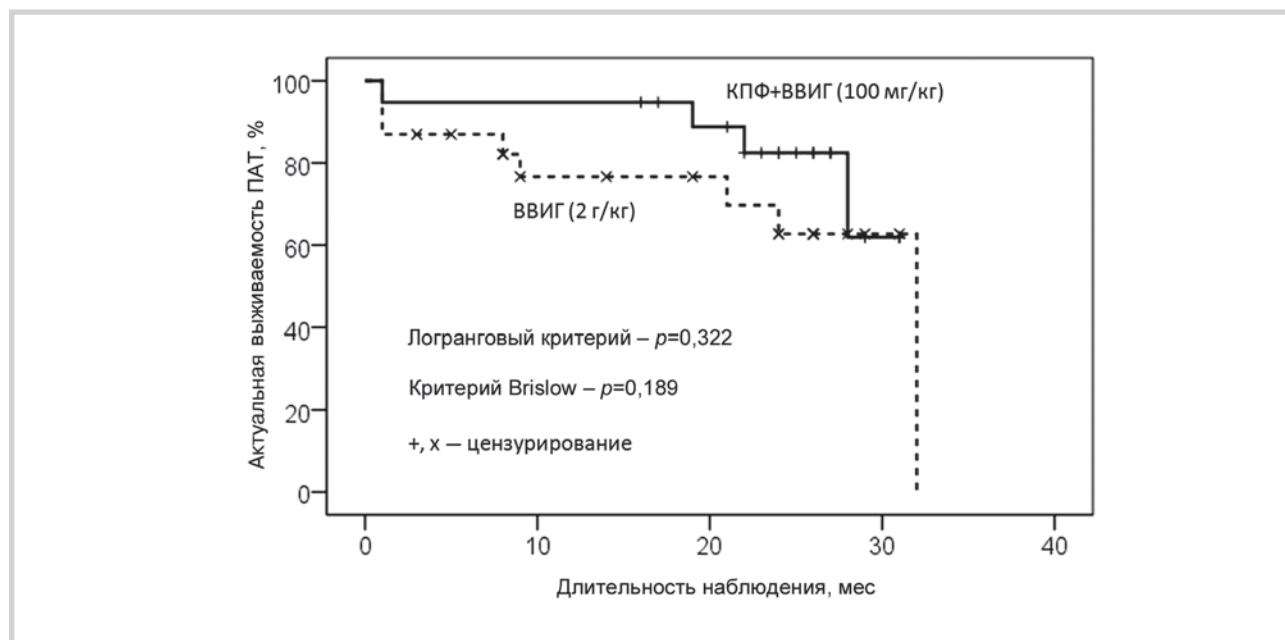


Рис. 2. Актуарная выживаемость трансплантатов.

знаки ОНК. Снижение тяжести ОНК можно объяснить положительным влиянием плазмафереза на степень реперфузионного повреждения в раннем послеоперационном периоде [16].

Отторжение трансплантата в раннем послеоперационном периоде выявлено у 2 пациентов основной группы. Всем им проведена терапия с положительным эффектом.

В группе сравнения отторжение развилось у 4 больных. При этом у одного больного группы на 10-е сутки произошел разрыв трансплантата, в связи с чем он был удален.

В основной группе 4 пациента вновь поступили в стационар в связи с нарастающей дисфункцией трансплантата в более поздние сроки. По данным морфологического исследования почечного биоптата установлен диагноз от-

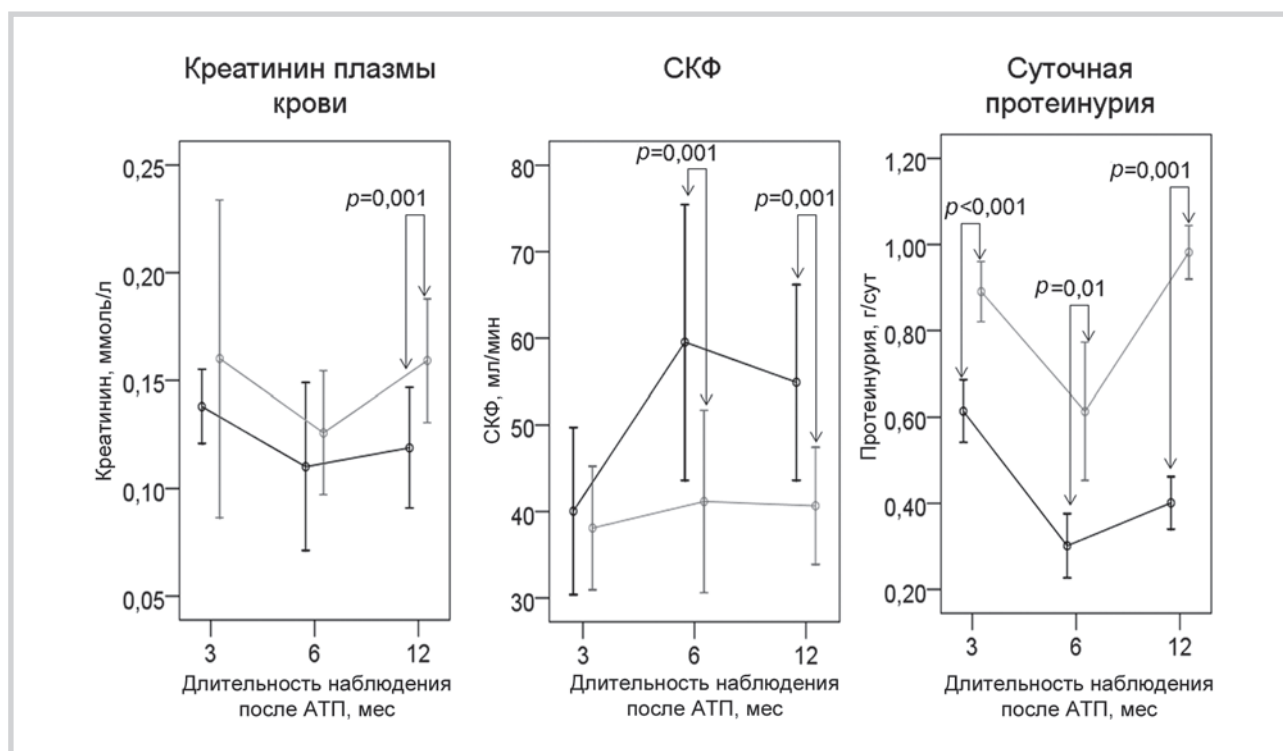


Рис. 3. Показатели функции почечных трансплантатов.

Данные представлены как среднее и стандартное отклонение. RMANOVA с апостериорными критериями Тьюки и Фишера.

торжения, которое стало причиной утраты функции в 3 случаях. У 3 пациентов противокризисовая терапия была эффективной, однако функция трансплантата оставалась ущербной. Позже на фоне нарастающей нефропатии трансплантата все больные переведены на лечение гемодиализом. У одного пациента на фоне лечения антитимочитарным глобулином развилась пневмония, в связи с чем от дальнейшего введения препарата решено отказаться.

В группе сравнения отторжение диагностировано при биопсии у 13 пациентов. При этом в 6 случаях в конечном счете оно стало причиной полной утраты функции трансплантата.

Обращает внимание не только более частое развитие кризов отторжения «гуморального», но и «клеточного» типа — без свечения компонента комплемента C4d. При этом иммуногистохимическое исследование выполнялось при всех исследованиях биоптатов.

Токсичность ингибиторов кальциневрина зафиксирована только у одного больного основной группы, причем после завершения курса ПА при контрольной биопсии. Мы можем объяснить это необходимостью в коррекции (как правило, повышении) дозы такролимуса на фоне КПФ, которая способствует снижению концентрации этого препарата. Данное наблюдение указывает, что после завершения курса ПА также требуется обязательный контроль концентрации такролимуса.

Снижение частоты и тяжести кризов отторжения ПАТ (см. табл. 2 и 3) способствовало значительному снижению скорости прогрессирования ХНТ (см. табл. 4).

В группе сравнения один трансплантат утрачен в связи с тромбозом сосудов. При морфологическом исследо-

вании выявлен тотальный некроз эндотелиальных клеток большинства клубочков. В большей части препарата отмечается диффузный некроз канальцевого эпителия с их отслойкой от тубулярной базальной мембраны. На периферии зоны ишемического инфаркта отмечены массивные интерстициальные геморрагии. Сохранная почечная паренхима в препарате отсутствует. Ишемический инфаркт почки.

У одного больного основной группы и одного больного группы сравнения констатировано полное отсутствие функции трансплантата в раннем послеоперационном периоде. При исследовании биоптатов выявлен тотальный кортикальный некроз. Так как реципиенты получили почки от одного донора, указанные изменения вероятнее всего связаны с дефектами на этапе изъятия органов.

Высокая частота развития инфекционных осложнений у больных группы сравнения (см. табл. 4) также, по нашему мнению, связана с большей потребностью в противокризисовой терапии.

Выживаемость трансплантатов. Статистически значимых различий между группами по выживаемости ПАТ мы не отметили. Тем не менее общая выживаемость трансплантатов составила в основной группе 79% (4 из 19 ПАТ утрачены), в группе сравнения — 65% (8 из 23 ПАТ утрачены). Годичная выживаемость ПАТ в основной группе составила 94% (утрачен 1 из 18 ПАТ), в группе сравнения — 62% (утрачено 5 из 13 ПАТ).

Функция трансплантатов. Через 3 мес после АТП показатели азотемии также статистически значимо не различались, при этом скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в основной группе увеличилась, а в группе сравне-

ния осталась на прежнем уровне; таким образом, различия между группами стали статистически значимыми. Помимо этого в группе сравнения еще больше увеличилась суточная протеинурия.

Через полгода после АТП с функционирующими трансплантатами мы наблюдали по 18 реципиентов в каждой группе. В группе сравнения СКФ несколько увеличилась, однако в основной группе рост СКФ был больше, и этот показатель статистически значимо различался в двух группах. Протеинурия в основной группе несколько снизилась, тогда как в группе сравнения продолжился ее рост. Через год после АТП мы наблюдали 18 пациентов основной группы и 13 группы сравнения. Как продемонстрировано ранее, в группе сравнения ХНТ прогрессировала быстрее, чем в основной, главным образом, как мы полагаем, за счет более активного иммунологического конфликта. Показатели азотемии, СКФ и суточной протеинурии были

значительно лучше в основной группе. К тому же в основной группе протеинурия была практически в 2 раза ниже, чем в группе сравнения, что мы склонны расценивать как хороший прогностический показатель.

Заключение

Таким образом, применение ПА в раннем послеоперационном периоде способно значительно снизить риск и тяжесть кризов отторжения у больных с повышенным риском развития иммунологических осложнений и даже у больных с невысоким уровнем сенсибилизации и соответственно риском развития осложнений. В результате снижается выраженность ХНТ, улучшается функция и повышается выживаемость трансплантатов в позднем послеоперационном периоде.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в российской федерации в 2014 году VII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015;17(2):7-22
doi:10.15825/1995-1191-2015-2-7-22.
2. Stel VS, Kramar R, Leivestad T, Hoitsma AJ, Metcalfe W, Smits JM, Ravani P, Jager KJ. Time trend in access to the waiting list and renal transplantation: a comparison of four European countries. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(9):3621-31.
doi:10.1093/ndt/gfs089.
3. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS, Wainright JL, Boyle G, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant*. 2015;15(Suppl 2):1-34.
doi:10.1111/ajt.13195.
4. Lim WH, Chapman JR, Wong G. Peak panel reactive antibody, cancer, graft, and patient outcomes in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2015;99(5):1043-1050.
doi:10.1097/TP.0000000000000469.
5. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью методами перитонеального диализа и трансплантации почки в российской федерации в 1998—2011 г. (Отчет по данным российского регистра заместительной почечной терапии. Часть вторая). *Нефрология и диализ*. 2014;16(2):192-227.
6. Al-Jedai A, Alsultan M, Almeshari K, Alshaibani K, Elgamal H, Alkortas D, Khurshid F, Altalhi M, Hamawi K. Cost analysis of kidney transplantation in highly sensitized recipients compared to intermittent maintenance hemodialysis. *Ann Transplant*. 2012;17(4):82-91.
7. Wang D, Wu WZ, Yang SL, Chen JH, Tan JM. Preoperative single-bolus high-dose antithymocyte globulin as induction therapy in sensitized renal transplant recipients. *Chin Med J (Engl)*. 2006;119(20):1683-1688.
8. Lü TM, Yang SL, Wu WZ, Tan JM. Alemtuzumab induction therapy in highly sensitized kidney transplant recipients. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(5):664-668.
9. Yin H, Wan H, Hu XP, Li XB, Wang W, Liu H, Ren L, Zhang XD. Rituximab induction therapy in highly sensitized kidney transplant recipients. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(13):1928-1932.
10. Jordan SC, Choi J, Vo A. Kidney transplantation in highly sensitized patients. *Br Med Bull*. 2015;114(1):113-125.
doi:10.1093/bmb/ldv013.
11. Wongsaraj P, Kahwaji J, Vo A, Jordan SC. Modern approaches to incompatible kidney transplantation. *World J Nephrol*. 2015;4(3):354-362.
doi:10.5527/wjn.v4.i3.354.
12. Picascia A, Grimaldi V, Paolillo R, Vasco M, Casamassimi A, De Luca FP, Cavalca F, Schiano C, Napoli C. Intravenous human immunoglobulin treatment of serum from HLA-sensitized patients in kidney transplantation. *Ren Fail*. 2014;36(4):585-588.
doi:10.3109/0886022X.2014.880326.
13. Jin MK, Cho JH, Kwon O, Hong KD, Choi JY, Yoon SH, Park SH, Kim YL, Kim CD. Successful kidney transplantation after desensitization using plasmapheresis, low-dose intravenous immunoglobulin, and rituximab in highly sensitized patients: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2012;44(1):200-203.
doi:10.1016/j.transproceed.2011.11.040.
14. Pretagostini R, Poli L, Gozzer M, Pettorini L, Garofalo M, Novelli S, Cinti P, Berloco PB. Plasmapheresis, Photopheresis, and Endovenous Immunoglobulin in Acute Antibody-mediated Rejection in Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2015;47(7):2142-2144.
doi:10.1016/j.transproceed.2015.01.030.
15. Gungor O, Sen S, Kircelli F, Yilmaz M, Sarsik B, Ozkahya M, Hoscokun C, Ok E, Toz H. Plasmapheresis therapy in renal transplant patients: five-year experience. *Transplant Proc*. 2011;43(3):853-857.
doi:10.1016/j.transproceed.2011.03.025.
16. Каабак М.М., Горяйнов В.А., Зокоев А.К., Бабенко Н.Н., Рагимов А.А., Салимов Э.Л., Соловьева И.Н., Алексеева Л.А., Морозова М.М., Шишло Л.А. Десятилетний опыт применения раннего плазмафереза после пересадки почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2009;11(1):28-33.

Поступила 15.12.2015