

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-3-32-39

ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОТТОРЖЕНИЯ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

А.В. Ватазин, А.Б. Зулькарнаев, Р.О. Кантария, М. Крстич, А.П. Фаенко

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», отдел трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции, Москва, Российская Федерация

Развитие иммунологического конфликта по типу реакции «хозяин против трансплантата» всегда было главной проблемой в трансплантологии. Наиболее неблагоприятным вариантом является развитие отторжения по гуморальному типу с наличием циркулирующих иммунокомплексов и антител. Существует несколько методов для быстрого удаления антител, одними из которых являются обменный плазмаферез (ПА) и каскадный плазмаферез (КПФ). В настоящей работе представлен наш опыт применения этих двух методов и проведена сравнительная оценка эффективности в лечении острого гуморального отторжения почечного аллотрансплантата. **Цель** исследования: провести сравнительную оценку эффективности традиционного и каскадного плазмафереза при обработке различных объемов плазмы в ходе лечения кризов отторжения почечного трансплантата. **Методы и результаты.** В исследование были включены 58 пациентов после трансплантации почки. У всех пациентов была повышена активность гуморального звена иммунитета, что подтвердилось свечением C4d-компонента комплемента при иммунофлюоресценции. У 26 пациентов мы провели КПФ, у 32 больных – традиционный ПА. Мы разделили больных группы КПФ на 4 подгруппы в зависимости от объема «обработанной» плазмы: >50% (5 больных), 50–100% (8 больных), 100–150% (7 больных), 150–200% (6 больных) объема циркулирующей плазмы. Больных группы ПА мы также разделили на 4 подгруппы в зависимости от объема удаленной плазмы: >50% (8 больных), 50–70% (12 больных), 70–90% (7 больных), 90–110% (5 больных) объема циркулирующей плазмы. Мы исследовали иммунный статус: маркеры активации гуморального иммунитета IgM, IgG до и после каждой процедуры. **Результаты исследования.** Каждая процедура традиционного и каскадного плазмафереза сопровождалась выраженным снижением концентрации в крови антител класса IgM и IgG. Их уровень снижался в среднем на 30–55% от исходного. Тем не менее у ряда больных обеих групп отмечено увеличение концентрации указанных иммуноглобулинов на 1–2-е сутки после первой и второй процедуры. Эффект «рикошета» наблюдался при проведении КПФ, если за одну процедуру было «обработано» менее 100% ОЦП, а при проведении традиционного ПА удалено менее 70% ОЦП. При достижении заданных значений и увеличении объемов обработки удавалось избежать прироста IgM и IgG. **Заключение.** КПФ и традиционный ПА позволяют эффективно снижать высокие титры циркулирующих антител, что сопровождается уменьшением активности гуморального звена иммунитета реципиента. При этом в случае каскадного плазмафереза необходимо обрабатывать не менее одного ОЦП, а при проведении традиционного плазмафереза – удалять не менее 70% ОЦП.

Ключевые слова: аллотрансплантация трупной почки, антитела, иммуноглобулины, плазмаферез, каскадный плазмаферез, эффект рикошета.

Для корреспонденции: Зулькарнаев Алексей Батыргараевич. Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 6. Тел.: (916) 705-98-99, (495) 684-57-91. E-mail: 7059899@gmail.com.

For correspondence: Zulkarnaev Aleksey Batyrgaraevich. Address: Building 6. 61/2, Shchepkina St., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel. (916) 705-98-99, (495) 684-57-91. E-mail: 7059899@gmail.com.

FEATURES OF PLASMAPHERESIS IN THE TREATMENT OF GRAFT REJECTION AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

A.V. Vatazin, A.B. Zulkarnaev, R.O. Kantarija, M. Krstich, A.P. Faenko

State Budgetary Health Institution of Moscow region «M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute», division of Transplantation, nephrology and surgical haemocorrection, Moscow, Russian Federation

Introduction. The development of immunological conflict in the form of host-versus-graft reaction has always been main problem in transplantation. The worst case is the development of humoral rejection with the presence of circulating immune complexes and antibodies. There are several methods for quick removal of antibodies; among those are traditional plasmapheresis (PA) and double filtration plasmapheresis (DFPF). In this paper we present our experience with these two methods and give a comparative evaluation of the effectiveness in the treatment of acute humoral rejection in renal allograft. **Aim:** to compare the effectiveness of traditional and double filtration plasmapheresis while processing different volumes of plasma in the treatment of host-versus-graft disease after kidney transplantation. **Methods.** The study included 58 patients after kidney transplantation. All patients had increased activity of humoral immunity, which was confirmed by immunofluorescence with luminescence C4d complement component. In 26 patients we performed DFPF, in 32 patients – traditional PA. We divided the DFPF patients into 4 subgroups depending on the amount of processed plasma: > 50% (5 patients), 50–100% (8 patients), 100–150% (7 patients), 150–200% (6 patients) of circulating plasma volume. We also divided PA patients into four subgroups depending on the volume of plasma removed: >50% (8 patients), 50–70% (12 patients), 70–90% (7 patients), 90–110% (5 patients) of the volume of circulating plasma. We monitored the immune status with markers of humoral immunity activation IgM, IgG before and after each of the procedures. **Results.** Each procedure of traditional PA and DFPF was accompanied by a marked decrease in blood concentrations of IgM and IgG antibodies. Their level decreased by an average of 30–55% of the original. However, some patients in both groups showed an increase in the concentration of these immunoglobulins in 1–2 days after the first and the second procedures. The effect of rebound was observed during DFPF if in one procedure less than 100% of the circulation plasma volume was processed and during traditional PA if less than 70% was removed. Upon reaching the target values and increasing the processing volumes we managed to avoid growth of IgM and IgG. **Conclusions.** DFPF and traditional PA can effectively reduce the high titers of circulating antibodies, which is accompanied by a decrease in the activity of humoral immunity of the recipient. In the case of double filtration plasmapheresis at least one volume of circulating plasma should be processed and in traditional plasmapheresis – at least 70% should be removed.

Key words: cadaveric kidney allotransplantation, antibodies, immunoglobulins, plasmapheresis, cascade plasmapheresis, rebound effect.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки является наиболее эффективным методом заместительной почечной терапии, позволяющим повысить качество и продолжительность жизни пациентов [1]. Помимо лучшей социальной адаптации реципиентов после трансплантации этот метод более экономически выгоден по сравнению с ведением пациентов на хроническом гемодиализе [2, 3].

Отторжение трансплантата остается ведущей причиной потери трансплантата в отдаленные сроки пересадки почки. Наиболее неблагоприятным вариантом является развитие отторжения по гуморальному типу [4–6]. Использование иммунофлюоресценции позволило уточнить морфологическую картину ранних стадий гуморального отторжения, когда основной мишенью антител является эндотелий капилляров клубочков и/или перитубулярных капилляров. Постепенное развитие хронического

отторжения с вовлечением гуморального и клеточного звена иммунитета приводит к развитию и прогрессированию нефросклероза [7].

Постоянное совершенствование иммуносупрессивных протоколов помогло значительно снизить риск кризов отторжений трансплантата [8, 9]. Однако неправильно подобранная комбинация, нарушение режимов применения иммуносупрессии, недостаточная комплаентность реципиента, развитие медикаментозно-резистентных форм отторжения способны привести к потере трансплантата.

В связи с этим возможность снижения активности острого или хронического отторжения без увеличения дозы иммуносупрессии при помощи внедрения экстракорпоральных методов гемокоррекции (ЭМГ) представляется крайне перспективным методом лечения [10].

Первым методом ЭМГ, используемым в лечении гуморального типа отторжения, был плазм-

аферез (ПА). Как наиболее универсальный метод, ПА позволяет удалить циркулирующие антитела, цитокины и циркулирующие иммунные комплексы, продукты распада клеток и т. д. В трансплантологии ПА используют для профилактики и лечения острого и хронического отторжения (особенно при стероид-резистентных формах), коррекции метаболических и коагуляционных нарушений гемостаза, удаления предсуществующих антител, АВ0-несовместимых трансплантациях, лечении антифосфолипидного синдрома и др. [11–14]. К сожалению, ПА имеет свои осложнения и недостатки, наиболее значимым из которых является необходимость введения донорских компонентов крови при больших объемах замещения и изначальных нарушениях гемостаза, в результате существует риск заражения трансмиссивными инфекциями, развитием гемолиза, аллергических реакций и т. д. К другим осложнениям относится передозировка антикоагулянтов с развитием кровотечений, цитратной интоксикации, развитием гипотонии, несмотря на восстановление ОЦК и др.

Значительно снизить или вообще отказаться от замещения донорскими компонентами крови позволяет другой более селективный метод ЭМГ – каскадная плазмофильтрация (КПФ). При прохождении второго микропористого фильтра плазма разделяется на крупномолекулярные соединения (антитела, иммунные комплексы, фибриноген, общий холестерин, ЛПНП и др.), которые подлежат удалению, и низкомолекулярные соединения (альбумин и более мелкие соединения), которые возвращаются обратно пациенту. Применение КПФ показало высокую эффективность в лечении острого, хронического отторжения (при развитии отторжения по гуморальному типу), а также при необходимости удаления предсуществующих антител [15, 16].

При резком удалении циркулирующих антител из крови возможно возникновение синдрома рикошета [17, 18]. Это прежде всего связано с неравной концентрацией патологического субстрата в циркулирующей крови и ткани, а также повышением его синтеза по механизму обратной связи. Возникновение этого синдрома способно значительно снизить эффективность процедуры. В литературе эта проблема освещена крайне скудно.

Цель исследования: провести оценку эффективности традиционного и каскадного плазмафереза при обработке различных объемов плазмы в ходе лечения кризов отторжения почечного трансплантата.

Хотим особо отметить, что в этом исследовании мы не ставили своей целью сравнение эффективности этих методов. Такое сравнение уже было проведено нами ранее [10]. В данном исследовании нам было важно определить объем плазмы, который не-

обходимо удалить (при проведении плазмафереза) или «обработать» (в случае проведения КПФ) для достижения максимального клинического эффекта при наименьшем риске развития осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 58 реципиентов в различные сроки послеоперационного периода развилось острое отторжение трансплантата со значительной активацией гуморального звена иммунитета, что было подтверждено свечением С4d-компонента комплемента при иммунофлюоресценции. У этих пациентов мы применили плазмаферез в составе противокризовой терапии. С целью сравнительной оценки пациенты, получившие сеансы каскадной плазмофильтрации, ретроспективно были отнесены к группе «КПФ» (26 пациентов), а пациенты, получившие сеансы традиционного плазмафереза – к группе «ПА» (32 пациента). Характеристики групп представлены в табл. 1.

Таблица 1

Характеристики больных обеих групп с острым отторжением

Description of patients with acute rejection in both groups

| Показатель | Группа КПФ | Группа ПА | p |
|-----------------------------------|-------------|-------------|------|
| Возраст, лет | 42,4 ± 8,8 | 40,1 ± 7,6 | 0,29 |
| Креатинин до криза, мкмоль/л | 222 ± 46,7 | 238 ± 32,4 | 0,13 |
| Протеинурия до криза, г/л | 0,41 ± 0,18 | 0,38 ± 0,16 | 0,51 |
| «Ранние» кризы из них: | 10 | 12 | 0,89 |
| 0–1 мес. после АТП | 1 | 2 | |
| 1–12 мес. после АТП | 9 | 10 | |
| «Поздние» (>года после АТП) кризы | 16 | 20 | |

У 10 больных группы КПФ и 12 больных группы ПА отторжение развилось в течение первого года после АТП, причем у трех больных – в течение первого месяца после АТП. При биопсии выявлено свечение С4d в перитубулярных капиллярах и изменения, характерные для I (ОКН-подобные нарушения) или II категории Banff 05 (склероз единичных клубочков, диффузно-очаговая инфильтрация интерстиция воспалительными клетками, диффузная дистрофия канальцевого эпителия, умеренно выраженные явления тубулита, в артериях среднего и малого калибра выраженный интимальный артериит). У всех этих больных это был первый криз отторжения. У 16 больных группы КПФ и 20 больных группы ПА отторжение развилось в более поздние сроки послеоперационного периода. При биопсии выявлены изменения, характерные для II или

III (диффузная дистрофия канальцевого эпителия, выраженные явления тубулита, воспалительная инфильтрация и склероз большей части площади паренхимы и тяжелые повреждения капилляров и артерий – фибриноидный некроз стенок, трансмуральный артериит) категории Vanff 05. При этом у 11 больных группы КПФ и 15 больных группы ПА криз отторжения был второй или третий в анамнезе.

При анализе нескольких связанных выборок использовался дисперсионный анализ с повторными измерениями. Оценивался двусторонний уровень значимости. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Иммуносупрессия. Базовая иммуносупрессивная терапия в двух группах состояла из такролимуса (Програф или Адваграф). Поддерживались общепринятые целевые концентрации препарата в крови. Контроль концентрации такролимуса в крови проводился 1–2 раза в неделю с последующей коррекцией суточной дозы. Преднизолон принимался всеми вновь прооперированными пациентами по 30 мг в сутки. С 14-го дня послеоперационного периода доза преднизолона снижалась по 2,5 мг в 3 дня до дозы 20 мг/сут к концу месяца. Микофенолаты (Селлсепт/Майсепт или Майфортик) назначались в стартовой дозе 1,5 и 1,08 г/сут соответственно.

При развитии острого отторжения больным проводилась пульс-терапия с внутривенным введением метилпреднизолона по 250 мг в течение трех суток подряд, а также после каждого сеанса плазмафереза. У двух пациентов группы КПФ и четырех пациентов группы ПА помимо пульс-терапии метилпреднизолоном применялся ритуксимаб в дозе 650 мг, у одного из группы КПФ – антитимоцитарный глобулин в дозе 4 мг на 1 кг массы тела.

В обеих группах после проведения каждого сеанса плазмафереза внутривенно вводился иммуноглобулин в дозе 100 мг/кг.

Методы экстракорпоральной гемокоррекции. У всех реципиентов проведено от трех до пяти сеансов (сеансы проводились до устойчивого снижения концентрации циркулирующих антител) с интервалом 1–2 дня.

Каскадный плазмаферез. КПФ мы проводили на аппарате OctoNova с плазмофильтром (Plasmaflo) и сепаратором компонентов плазмы (Cascadeflo). Схема процедуры представлена на рис. 1.

После обычного плазмофильтра плазма поступала в сепаратор компонентов плазмы, где происходило удаление субстанций, размер молекул которых больше, чем размер пор сепаратора компонентов плазмы (рис. 2).

Мы использовали плазмофильтр OP-08W с максимальным размером пор 0,3 микрон, эффективной площадью поверхности 0,8 м². Характеристики сепаратора компонентов плазмы EC-50W были следующие: максимальный размер пор 0,04 м, эффективная площадь поверхности 2 м².

За один сеанс КПФ обрабатывали $2,8 \pm 0,8$ л плазмы, при этом получали менее 100 мл фильтрата. Во время или после сеансов плазмозамещение, как правило, не требовалось. В редких случаях параллельно с процедурой проводилась инфузия кристаллоидов в начале процедуры с целью купирования синдрома «кровотечения в экстракорпоральный контур».

Мы разделили больных группы КПФ на 4 подгруппы в зависимости от объема «обработанной» плазмы: >50% (5 больных), 50–100% (8 больных), 100–150% (7 больных), 150–200% (6 больных) объема циркулирующей плазмы (табл. 2).

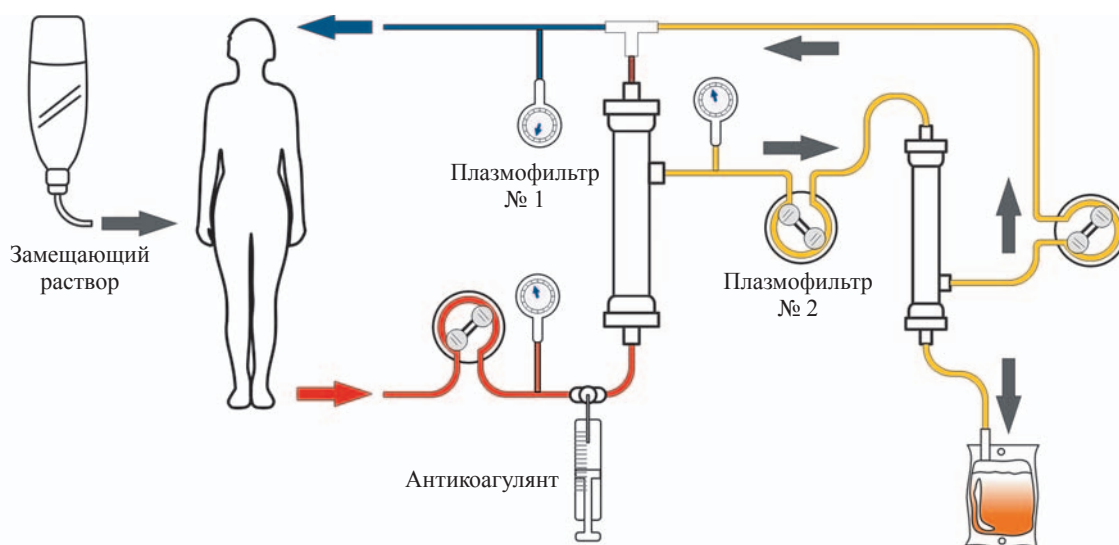


Рис. 1. Схема каскадного плазмафереза

Fig. 1. Scheme of cascade plasmapheresis

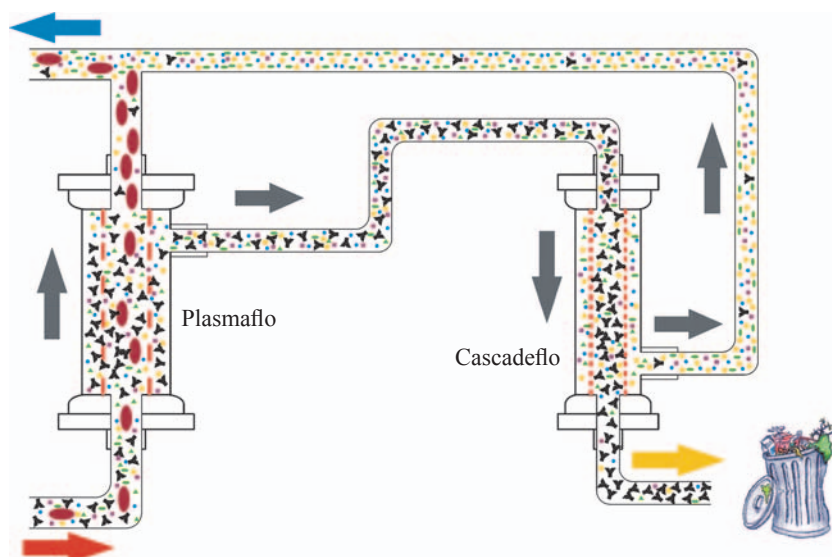


Рис. 2. Принцип работы плазмофильтра и сепаратора компонентов плазмы

Fig. 2. Principle of work of plasma filter and plasma components separator

Таблица 2
Плазмозамещение у больных, которым проводился каскадный плазмаферез
Plasma exchange in patients during cascade plasmapheresis

| Под-группа | Объем «обработанной плазмы» | Донорская плазма, мл | Альбумин 10%, мл | Кристаллоиды, мл |
|------------|-----------------------------|----------------------|------------------|------------------|
| 1 | <50% ОЦП | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 50–100% ОЦП | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 100–150% ОЦП | 600 | 0 | 0 |
| 4 | 150–200% ОЦП | 1200 | 0 | 0 |

Традиционный плазмаферез. Схема традиционного плазмафереза представлена на рис. 3. Плазмофильтр был идентичный OP-08W.

За один сеанс плазмафереза удаляли $2,5 \pm 0,6$ л плазмы. Больные группы ПА требовали плазмозаместительной терапии.

Больных группы ПА мы также разделили на 4 подгруппы в зависимости от объема удаленной плазмы: >50% (8 больных), 50–70% (12 больных), 70–90% (7 больных), 90–110% (5 больных) объема циркулирующей плазмы (табл. 3).

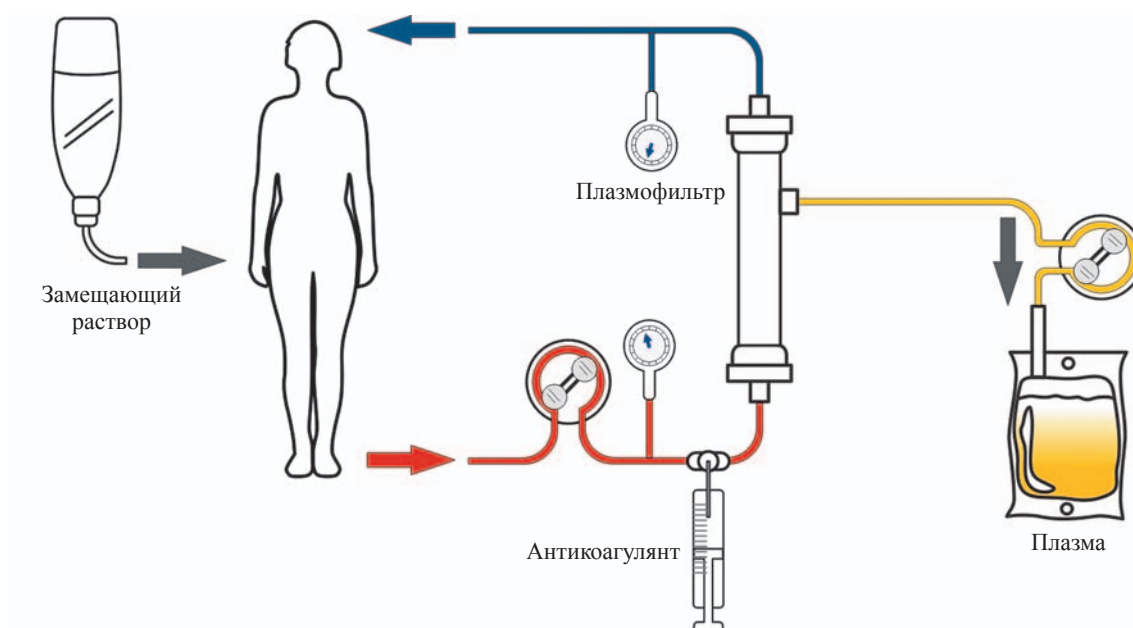


Рис. 3. Схема плазмафереза

Fig. 3. Scheme of traditional plasmapheresis. Plasma filter identical to the OP-08W

Таблица 3

Плазмозамещение у больных, которым проводился традиционный плазмаферез

Plasma exchange in patients with traditional plasmapheresis

| Под-группа | Объем удаленной плазмы | Донорская плазма, мл | Альбумин 10%, мл | Кристаллоиды, мл |
|------------|------------------------|----------------------|------------------|------------------|
| 1 | <50% ОЦП | 600–1000 | 100 | 400 |
| 2 | 50–70% ОЦП | 1000–1500 | 200 | 400 |
| 3 | 70–90% ОЦП | 1500–2000 | 300 | 800 |
| 4 | 90–110% ОЦП | 1500–2000 | 400 | 800 |

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объем удаляемой плазмы крови у больных значительно различался. Целью данной работы было установление оптимального объема удаляемой плазмы крови при проведении каскадного и традиционного плазмафереза (рис. 4 и 5).

Каждая процедура как традиционного, так и каскадного плазмафереза сопровождалась выраженным снижением концентрации в крови антител класса IgM и IgG. Их уровень снижался в среднем на 30–55% от исходного. Тем не менее у ряда больных обеих групп отмечено увеличение concentra-

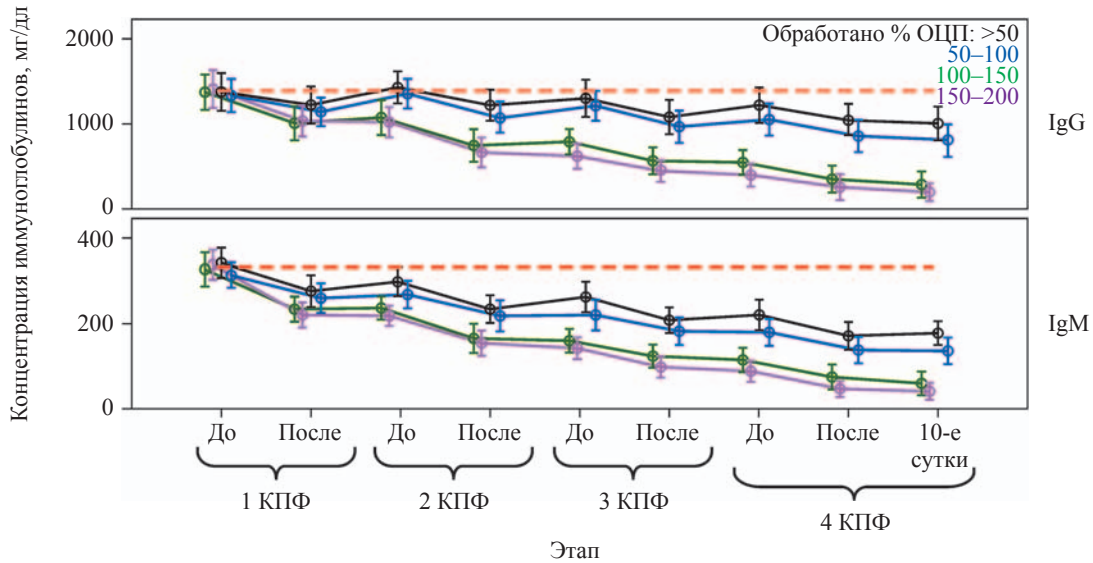


Рис. 4. Динамика концентрации иммуноглобулинов плазмы крови у реципиентов основной группы в зависимости от объема обработанной плазмы (КПФ)

Fig. 4. Changes in immunoglobulins plasma concentration in recipients of main group depending on the amount of processed plasma (Cascade plasma filtration)

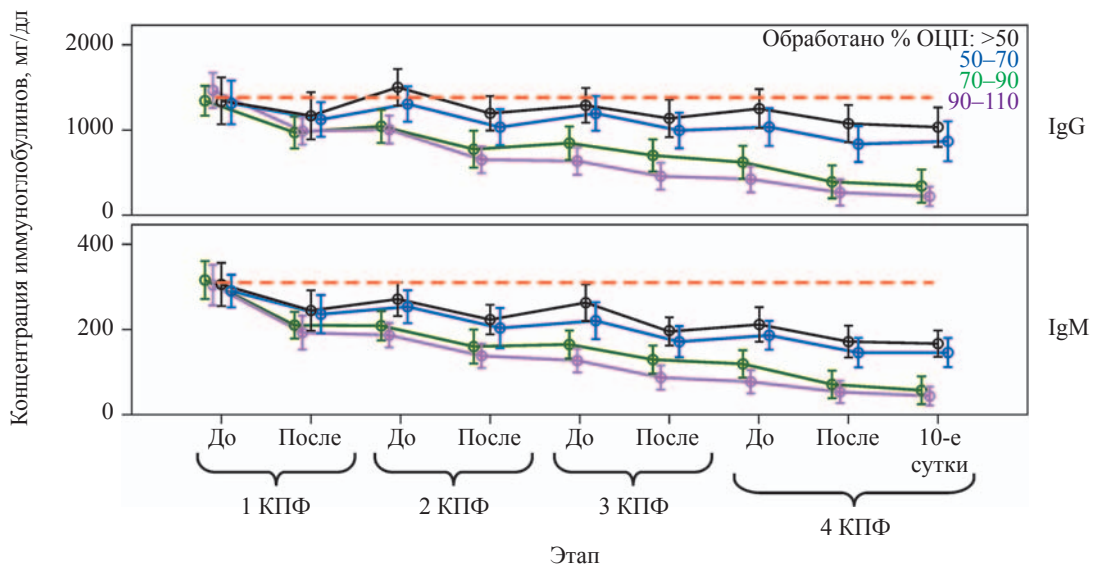


Рис. 5. Динамика концентрации иммуноглобулинов плазмы крови у реципиентов группы сравнения в зависимости от объема удаленной плазмы (ПА)

Fig. 5. Changes in immunoglobulins plasma concentration in recipients of control group according to the amount of removed plasma (traditional plasmapheresis)

ции указанных иммуноглобулинов на 1–2-е сут после первой и второй процедуры.

При проведении КПФ «обработка» менее 100% ОЦП сопровождалась эффектом рикошета – мы наблюдали повторный подъем концентрации IgG и IgM. В результате после 4 процедур КПФ снижение было относительно невыраженным. В то же время при «обработке» более 1 ОЦП синдром рикошета был крайне не выражен, и в результате 4 процедур концентрация последовательно снижалась. При обработке более 150% ОЦП мы практически не наблюдали возвратного повышения концентрации IgG. Динамика IgM в целом была схожа, с той лишь разницей, что за счет значительно большей молекулярной массы коэффициент просеивания был выражено меньше. В результате после каждой из процедур снижение IgM было более выражено, чем IgG.

Динамика иммуноглобулинов при проведении традиционного плазмафереза была в целом схожа. При удалении менее 70% ОЦП плазмаферез обладал скорее стимулирующим эффектом, и в результате наблюдался выраженный синдром рикошета, а общее снижение концентрации иммуноглобулинов после курса процедур было небольшим. В то же время при удалении более 70% ОЦП синдром рикошета практически не наблюдался, и происходило выраженное снижение как IgG, так и IgM.

ОБСУЖДЕНИЕ

Меньшая выраженность синдрома рикошета при увеличении дозы плазмафереза, по нашему мнению, свидетельствует в пользу того, что помимо простой элиминации циркулирующих антител происходит истощение механизмов обратной связи и нарушается выработка новых антител. Однако эта гипотеза нуждается в подтверждении новыми исследованиями.

Следует отметить, что при проведении плазмафереза после каждого сеанса отмечается не столь значительное снижение титра антител. В результате для десенсибилизации реципиента требуется проведение целого курса процедур, что делает невозможным быструю десенсибилизацию. В то же время введение в контур еще одного плазмодифильтра (как в случае каскадного плазмафереза в нашем исследовании) может уменьшить потери белка и других компонентов плазмы, что позволяет за одну процедуру селективно удалить большее количество циркулирующих антител.

При проведении каскадного плазмафереза замещение компонентов плазмы практически не потребовалось. Следует отметить, что у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией достаточно быстро происходило заполнение пор вторичной мембраны, и процедуру приходилось прекращать.

Необходимость замены сепаратора компонентов плазмы значительно удорожает процедуру.

Простое увеличение объема плазмозамещения при проведении традиционного плазмафереза влечет за собой значительное повышение риска развития осложнений, обусловленных коагулопатией, требующей дополнительного переливания донорской плазмы крови и тромбоцитарного концентрата; гипоальбуминемией и т. д. Также немаловажным является тот факт, что переливание как компонентов плазмы крови, так и препаратов альбумина может, в свою очередь, повышать уровень аллосенсибилизации реципиента.

Выводы: каскадная плазмодифльтрация, как и традиционный плазмаферез, позволяют эффективно снижать высокие титры циркулирующих антител, что сопровождается уменьшением активности гуморального звена иммунитета реципиента. При этом в случае каскадного плазмафереза необходимо обрабатывать не менее одного ОЦП, а при проведении традиционного плазмафереза – удалять не менее 70% ОЦП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Бикбов БТ, Томилина НА. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью методами перитонеального диализа и трансплантации почки в Российской Федерации в 1998–2011 г. *Нефрология и диализ*. 2014; 16 (1): 11–127. *Bikbov BT, Tomilina NA. Renal Replacement Therapy for ESRD patients with CAPD and kidney transplantation in Russian Federation, 1998–2011. Report of Russian RRT Registry. Nefrologija i dializ*. 2014; 16 (1): 11–127.
2. Хубутия МШ. Экономическая эффективность трансплантации органов на примере трансплантации почки. *Трансплантология*. 2012; 4: 30–33. *Khubutia MSh. An economic efficacy of organ transplantation after the example of kidney transplantation. Transplantologija*. 2012; 4: 30–33.
3. Wong G, Howard K, Webster AC et al. How is health economics relevant to transplant clinicians? *Transplantation*. 2014; 98 (2): 124–130.
4. Мойсюк ЯГ, Сушков АИ, Шаршаткин АВ и др. Современные технологии и клинические исследования в трансплантации почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014; 16 (3): 63–75. *Moysyuk YG, Sushkov AI, Sharshatkin AV et al. Current technologies and clinical trials in kidney transplantation. Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2014; 16 (3): 63–75.
5. Zito A, Schena A, Grandaliano G et al. Increasing relevance of donor-specific antibodies in antibody-mediated rejection. *J Nephrology*. 2013; 26 (2): 237–242.
6. Salvadori M, Bertoni E. What's new in clinical solid organ transplantation by 2013. *World J Transplant*. 2014; 4 (4): 243–266.
7. Столяревич ЕС, Артюхина ЛЮ, Ким ИГ и др. Морфологические особенности позднего отторжения

- трансплантированной почки и их прогностическое значение. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014; 16 (2): 30–38. *Stolyarevich EC, Artyukhina LY, Kim IG et al.* Late renal graft rejection: pathology and prognosis. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2014; 16 (2): 30–38.
8. *Hoogen MW, Kamburova EG, Baas MC et al.* Rituximab as induction therapy after renal transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Am J Transplant*. 2015; 15 (2): 407–416.
 9. *Legris T, Picard C, Moal V et al.* Humoral immunity after kidney transplantation: impact of two randomized immunosuppressive protocols. *Ann Transplant*. 2013; 18: 622–634.
 10. *Ватазин АВ, Зулкарнаев АБ, Кантария РО и др.* Традиционный и каскадный плазмаферез в снижении титра антител у реципиентов почечного трансплантата. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014; 16 (2): 80–87. *Vatazin AV, Zulkarnayev AB, Kantarija RO et al.* Traditional and cascade plasmapheresis in antibody titers reduction in renal transplant recipients. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2014; 16 (2): 80–87.
 11. *Ohdan H.* How can we minimize bleeding complications in ABO-incompatible kidney transplant recipients? *Transplant International*. 2014; 28 (1): 22–24.
 12. *Yamada C, Ramon DS, Cascalho M et al.* Efficacy of plasmapheresis on donor-specific antibody reduction by HLA specificity in post-kidney transplant recipients. *Transfusion*. 2014; 11: 6–11.
 13. *Sofue T, Hayashida Y, Hara T et al.* Plasmapheresis in a patient with antiphospholipid syndrome before living-donor kidney transplantation: a case report. *BMC Nephrology*. 2014; 15 (1): 167.
 14. *Immenschuh S, Zilian E, Dämmrich ME et al.* Indicators of Treatment Responsiveness to Rituximab and Plasmapheresis in Antibody-Mediated Rejection After Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2014; 99 (1): 56–62.
 15. *Gungor O, Sen S, Kircelli F et al.* Plasmapheresis therapy in renal transplant patients: five-year experience. *Transplantation Proceedings*. 2011; 43 (3): 853–857.
 16. *Silvestre C, Furian L, Marson P et al.* Desensitization with plasmapheresis and anti-Cd20 for ABO incompatible kidney transplantation from living donor: experience of a single center in Italy. *Transplantation Proceedings*. 2014; 46 (7): 2209–2213.
 17. *Capocasale E, Iaria M, Sassi M et al.* Apheresis in ABO-incompatible kidney transplant. *G Ital Nephrology*. 2012; 29 (54): 27–30.

*Статья поступила в редакцию 02.03.2015 г.
The article was submitted to the journal on 02.03.2015*