

ПЕРВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОАДСОРБЦИИ ПРИ АВО-НЕСОВМЕСТИМОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ ОТ ЖИВОГО РОДСТВЕННОГО ДОНОРА

Мойсюк Я.Г.¹, Сушков А.И.¹, Пулькиова Н.В.¹, Абрамов В.Ю.¹, Куприянова А.Г.¹, Морозов Б.Н.¹, Порунова А.К.¹, Образцова Н.П.¹, Адамова И.Ю.², Готье С.В.¹

¹ ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, г. Москва

² НПО «ПОКАРД», г. Москва

В статье представлен первый отечественный опыт проведения АВО-несовместимых трансплантаций почки от живого родственного донора с использованием комбинации анти-CD20 + ИА + ИГ в качестве предтрансплантационного кондиционирования и трехкомпонентной поддерживающей иммуносупрессии (такролимус + микофенолата мофетил + метилпреднизолон). Иммуноадсорбцию проводили на колонках отечественного производства АВО-Адсопак® (НПО «ПОКАРД», Москва). Во всех случаях удалось добиться снижения титра анти-А/В-антител и выполнить трансплантацию. У всех пациентов была отмечена немедленная функция трансплантатов. В одном случае развился эпизод гуморального отторжения, который был успешно купирован. Через 6, 4 и 2 месяца уровень сывороточного креатинина у этих пациентов составляет 117, 127 и 87 мкмоль/л соответственно. АВО-несовместимая трансплантация почки от живого родственного донора для многих пациентов может стать единственным доступным методом лечения.

Ключевые слова: трансплантация почки, несовместимость по группе крови, иммуноадсорбция, гуморальное отторжение.

THE FIRST RUSSIAN EXPERIENCE OF ABO-INCOMPATIBLE KIDNEY TRANSPLANTATION WITH ANTIGEN-SPECIFIC IMMUNOADSORPTION

Moysyuk Y.G.¹, Sushkov A.I.¹, Pulkova N.V.¹, Abramov V.Y.¹, Kupriyanova A.G.¹, Morozov B.N.¹, Porunova A.K.¹, Obraztsova N.P.¹, Adamova I.Y.², Gautier S.V.¹

¹ Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

² POCARD Ltd., Moscow

We report the first Russian experience of successful ABO-incompatible kidney transplantation using anti-CD20 + IA + IvIg pretransplant conditioning protocol and tacrolimus + MMF + steroids as maintenance immunosuppression. IA procedures were performed on reusable columns ABO-Adsopak® (POCARD Ltd. Moscow, Russia). IA treatments following the administration of rituximab efficiently lowered the immunoglobulin M (IgM) and G (IgG) anti-A/B antibodies titers in all patients. The transplantation could be performed in all cases and the kidneys showed primary function. Unfortunately, the biopsy-proven clinical antibody-mediated rejection (AMR) occurred in one case. Episode of AMR was successfully reversed. On 6, 4 and 2 months follow-up, serum creatinine levels were 117, 127 and 87 $\mu\text{mol/l}$, respectively. We consider ABO-incompatible transplantation as a safe and promising procedure in particular cases for those patients having related but ABO-incompatible donors. Given the shortage of donor organs ABO-incompatible living donor kidney transplantation may become a treatment of choice for many patients.

Key words: kidney transplantation, blood group incompatibility, immunoadsorption, antibody-mediated rejection.

Статья поступила в редакцию 26.09.11 г.

Контакты: Мойсюк Ян Геннадиевич, д. м. н., профессор, заведующий отделом клинической трансплантологии.

Тел. 8 963 644 96 31, e-mail: moysyuktrans@list.ru

ВВЕДЕНИЕ

Прогрессивный рост числа пациентов с хронической почечной недостаточностью в терминальной стадии, находящихся в «листе ожидания» на трансплантацию почки, и дефицит донорских органов ставят задачу расширения пула потенциальных доноров. Один из подходов к решению этой проблемы – увеличение количества родственных трансплантаций. За последнее десятилетие во всем мире наблюдается устойчивый рост количества пересадок почек от живого донора. В России до 16,5% трансплантаций почек выполняется с привлечением живых родственных доноров, в то время как в странах Европы и США этот показатель достигает 40% и более [1]. Однако довольно большое количество доноров отвергается по причине несовместимости групп крови с реципиентом или из-за положительной перекрестной пробы (кросс-матч).

Трансплантация почки от живого родственного донора является одной из приоритетных программ нашего Центра и реализуется с 1999 года. За это время выполнено более 400 операций, накоплен большой клинический и хирургический опыт, программа активно развивается, однако в этот период использовались только АВО-совместимые доноры [5]. Большим достижением последних лет мы считаем переход к использованию минимально-инвазивных техник донорской нефрэктомии, что способствовало привлечению большего числа доноров [3]. С февраля 2011 года мы начали выполнять АВО-несовместимые трансплантации почки от живого родственного донора.

Присутствие в крови реципиента изоагглютининов (антител против АВО-антигенов) является преградой к АВО-несовместимой трансплантации почки. Однако введение в клиническую практику режимов предоперационного кондиционирования реципиента, основанных на применении современных иммуносупрессивных препаратов и эфферентных методик, во многих случаях позволяет элиминировать изоагглютинины перед трансплантацией, предотвратить их *de novo* образование в посттрансплантационном периоде и таким образом преодолеть барьер групповой несовместимости.

По данным Stegall et al., выполнение АВО-несовместимых трансплантаций позволит по крайней мере на 10% увеличить количество родственных пересадок почки [22], а Beimler и Zeier оценивают этот прирост в 30–35% [9]. В 1960–1970-е годы предпринимались попытки выполнить трансплантацию почки от несовместимого по АВО донора, однако результаты оказались печальными: практически все трансплантаты были утрачены в результате сверхострого отторжения. В 1987 году Alexandre et al. сообщили об успешной серии из 26 АВО-несовместимых трансплантаций почки от живого

родственного донора [8]. Одновременно с операцией пересадки почки реципиентам выполняли спленэктомию. Иммуносупрессивная терапия включала в себя глюкокортикостероиды, циклоспорин, азатиоприн, поликлональные антиtimoцитарные антитела и трансфузию донор-специфичных тромбоцитов.

Ввиду драматического дефицита трупных органов в Японии большинство АВО-несовместимых трансплантаций почки от живого донора было выполнено именно в этой стране. Опубликованные в 2004 году данные показывают хорошие отдаленные результаты этих операций [23]. Похожие результаты были получены в Соединенных Штатах Америки и в Европе. Несмотря на многообещающие достижения, до сих пор остается много нерешенных вопросов, протоколы подготовки к АВО-несовместимой трансплантации и послеоперационного ведения пациентов весьма разнообразны.

ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ АВО-НЕСОВМЕСТИМОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

При трансплантации солидных органов ведущую роль играет совместимость донора и реципиента по системе групп крови АВО, а количество совпадений антигенов главного комплекса гистосовместимости рассматривается во вторую очередь.

Значимость системы АВО объясняется двумя фактами: 1) антигены системы АВО экспрессируются на поверхности почти всех клеток организма (в том числе и на поверхности эндотелиальных клеток почки [16]; 2) согласно закону, сформулированному Landsteiner, в сыворотке человека присутствуют антитела к антигенам АВО-системы, которые отсутствуют в его собственном организме. Если изоагглютинины присутствуют в сыворотке реципиента в высоком титре, то они запускают сверхострое отторжение трансплантата, экспрессирующего на поверхности своих клеток отсутствующие у реципиента А/В-антигены. Интенсивность экспрессии АВО-антигенов на поверхности разных тканей отличается. Так, плотность АВО-антигенов на поверхности клеток почки примерно в два раза выше, чем на поверхности клеток ткани печени [19]. У большинства людей антитела к аллогенным антигенам системы АВО вырабатываются без предварительной сенсибилизации. Появление изоагглютининов происходит в результате контакта иммунной системы человека с идентичными эпитопами, которые по случайному совпадению экспрессированы на многих микроорганизмах.

Существует три метода элиминации антигрупповых антител: хирургический, применение методов экстракорпоральной гемокоррекции и фармакологический.

Хирургический метод: спленэктомия

Хирургический подход предполагает выполнение спленэктомии (до или во время операции пересадки почки). Известно, что селезенка – вторичный (периферический) лимфоидный орган, содержит до 25% общего числа лимфоцитов человека и является местом встречи антигенов, циркулирующих в крови, с иммунокомпетентными клетками, распознавания и презентации антигена, развития специфического иммунного ответа, взаимодействия иммунокомпетентных клеток, их пролиферации и антиген-зависимой дифференцировки.

По мнению Starzl et al. [21], выполнение спленэктомии помимо количественного уменьшения лимфоцитов потенцирует действие иммуносупрессивных препаратов. Угнетение процесса созревания, дифференцировки и пролиферации В-лимфоцитов в антигено-образующие клетки позволяет добиваться снижения уровня анти-АВО-антител. Однако удаление селезенки не всегда гарантирует полную остановку синтеза изоагглютининов и не всегда предотвращает развитие гуморального отторжения в посттрансплантационном периоде [12].

Существует высокий риск развития грозных септических осложнений у пациентов, перенесших спленэктомию, трансплантацию почки и принимающих иммуносупрессивную терапию [7]. Однако исследования, недавно проведенные в Японии, показали, что сепсис, развившийся после спленэктомии, – довольно редкое осложнение АВО-несовместимой трансплантации почки [15]. Скорее всего, уменьшение количества инфекционных осложнений связано с внедрением в клиническую практику более современных методов диагностики, антибактериальных препаратов и вакцин, однако многие трансплантационные центры предпринимают попытки найти альтернативу спленэктомии. Современные режимы иммуносупрессии позволяют полностью отказаться от спленэктомии как одного из способов угнетения иммунитета при трансплантации солидных органов.

Методы экстракорпоральной гемокоррекции: плазмаферез, специфическая иммуноадсорбция анти-АВО-антител

Методы экстракорпоральной гемокоррекции (плазмаферез, каскадный плазмаферез и специфическая иммуноадсорбция анти-А- и/или анти-В-антител) позволяют эффективно снижать уровень антигрупповых антител [6, 11, 24]. Наиболее физиологичной процедурой является иммуноадсорбция на колонках со специфическим углеводным антигеном [10, 25]. При проведении иммуноадсорбции кровь пациента разделяется на плазму и клетки при помощи плазмосепаратора. Ток плазмы на-

правляется в колонку, где происходит специфическая сорбция анти-А- или анти-В-антител на А- или В-антигенах, нанесенных на твердую фазу. Очищенная от антител плазма соединяется с клетками и возвращается пациенту. Для проведения процедуры не используются препараты донорской крови и плазмозамещающие растворы. Благодаря специфичности колонок, связывающих только антитела к А- или В-антигенам, не происходит потери суммарного белка. Однако заметим, что если у пациента обнаружен значимый титр анти-HLA-антител, которые способны повышать риск развития острого отторжения [4], предпочтительно использовать плазмозамещающие методики. Это позволит одновременно снизить титры анти-АВО- и анти-HLA-антител [27].

Фармакологический метод: ритуксимаб, сывороточный иммуноглобулин

Ритуксимаб – химерные гуманизированные мышинные анти-CD20 моноклональные антитела. Кластер дифференцировки CD20 – трансмембранный домен, который экспрессирован на всех В-лимфоцитах, отсутствует на стволовых клетках крови и не циркулирует в растворимой форме – мишень действия ритуксимаба [13]. Молекулы ритуксимаба обладают высокой аффинностью к молекуле CD20 и после связывания с ней запускают *in vivo* реакцию антитело-зависимой цитотоксичности, комплемент-опосредованную клеточную гибель и апоптоз В-лимфоцитов [18]. Свойство ритуксимаба избирательно снижать содержание В-лимфоцитов в крови используют в качестве индукции иммуносупрессии при АВО-несовместимой трансплантации солидных органов. Как правило, вводится стандартная доза ритуксимаба – 375 мг/м², а вот вопрос о времени введения по-прежнему остается дискуссионным. Согласно одним протоколам, препарат анти-CD20 моноклональных антител вводится примерно за месяц (25–30 дней) до предполагаемой даты трансплантации, а начало интенсивного кондиционирования (иммуноадсорбция или плазмаферез, прием такролимуса, микофенолата мофетила, метилпреднизолона, введение сывороточного иммуноглобулина) начинают за 7–10 дней до операции [25]; другие центры сначала проводят лечение эфферентными методами, а ритуксимаб вводят за 1–2 дня до операции [20].

Препарат сывороточного иммуноглобулина человека получают из плазмы тысяч доноров, таким образом добываясь как можно более широкого спектра антител. Считается, что модуляция и модификация процесса активации системы комплемента и клеточного звена иммунитета являются основой противовоспалительного и иммуномодулирующего действия сывороточного иммуноглобулина.

Как правило, протокол подготовки к АВО-несовместимой трансплантации почки является комбинацией вышеперечисленных подходов. Несмотря на то что достигнуты значительные успехи в проведении иногруппных трансплантаций, поиск оптимального протокола продолжается, каждый центр в той или иной мере модифицирует ранее созданные схемы. Многие из них идеологически схожи, поэтому, согласно Weimler и Zeier, можно выделить три основных подхода: японский, американский и европейский [9].

Японский подход

В период с 1989-го по 2001 год в Японии было выполнено 494 АВО-несовместимые трансплантации почки. Для проведения этих операций использовались различные протоколы подготовки, включающие плазмаферез, различные схемы введения и дозы иммуносупрессивных препаратов. В 98% случаев была выполнена спленэктомия с целью снижения титра анти-АВО-антител и предотвращения их *de novo* образования. После пересадки назначали трехкомпонентную поддерживающую иммуносупрессивную терапию: ингибитор кальциневрина, антиметаболиты и глюкокортикостероиды. Некоторые центры в дополнение к базовой иммуносупрессии использовали антиtimoцитарный иммуноглобулин, деоксиспергуалин или циклофосфамид. Методы экстракорпоральной гемокоррекции для снижения титра анти-АВО-антител в посттрансплантационном периоде, как правило, не использовали.

С внедрением в 2001 году в клиническую практику микофенолата мофетила и анти-CD25 моноклональных антител (базиликсимаб) улучшились результаты операций: одно- и двухлетняя выживаемость трансплантатов составила, соответственно, 96 и 94%. Основываясь на этих неплохих результатах, авторы считают, что спленэктомия является неотъемлемой частью протокола проведения АВО-несовместимой трансплантации почки [23].

Американский подход

Одна из ведущих североамериканских клиник – Johns Hopkins University Hospital – предложила свой протокол проведения АВО-несовместимой трансплантации почки от живого родственного донора [20].

По мнению авторов протокола, одним из серьезных препятствий к широкому распространению АВО-несовместимых трансплантаций как со стороны пациентов, так и со стороны медицинского сообщества является необходимость симультанного выполнения спленэктомии. Применение моноклональных анти-CD20-антител (ритуксимаб) приводит к состоянию так называемой «транзиторной биологической спленэктомии» и позволяет в раннем послеоперационном периоде избежать утраты трансплан-

тата, снизить риск развития острого гуморального отторжения и в то же время не обладает отдаленными побочными эффектами, которые возникают после хирургического удаления селезенки.

Для проведения предоперационного кондиционирования, индукции иммуносупрессии и поддерживающей иммуносупрессивной терапии используются следующие фармакологические препараты и эфферентные процедуры: плазмаферез, человеческий ЦМВ-гипериммунный иммуноглобулин в низких дозах (100 мг/кг), анти-CD20 моноклональные антитела (ритуксимаб), анти-CD25 моноклональные антитела (даклизумаб), такролимус, микофенолата мофетил и метилпреднизолон. За 10 дней до предполагаемой операции начинают лечение плазмаферезом, замещение плазмы крови проводят 5% альбумином или свежезамороженной плазмой от доноров с АВ (IV) группой крови, так как такая плазма не содержит антител ни к А-, ни к В-антигенам. Приемлемым для проведения трансплантации является титр изоагглютининов 1:16 и меньше. Если за пять сеансов не удалось достигнуть целевого значения титра агглютининов, лечение плазмаферезом продолжают.

Протокол проведения АВО-несовместимой трансплантации почки в виде схемы представлен на рис. 1.

Европейский подход

Благодаря применению специфических анти-А и анти-В иммунноадсорбционных колонок, включению в иммуносупрессивные протоколы анти-CD20 моноклональных антител (ритуксимаб), человеческого иммуноглобулина, АВО-несовместимая трансплантация почки стала почти рутинной процедурой в разных европейских странах, особенно в Швеции и Германии. Стокгольмская группа под руководством Tyden впервые в Европе сообщила об успешной серии АВО-несовместимых трансплантаций почки с использованием антиген-специфической иммунноадсорбции и ритуксимаба, без выполнения спленэктомии [25, 26]. Протокол проведения АВО-несовместимой трансплантации почки представлен на рис. 2.

Максимальный срок послеоперационного наблюдения в этой группе составил 4 года. Серьезных осложнений или побочных эффектов от проведенного лечения выявлено не было. Все пациенты имеют нормальный уровень сывороточного креатинина. Ни в одном случае в посттрансплантационном периоде не был отмечен рост титра изоагглютининов.

Российский опыт

В России трансплантации органов от несовместимых по группе крови доноров выполняются редко и только в ведущих трансплантационных

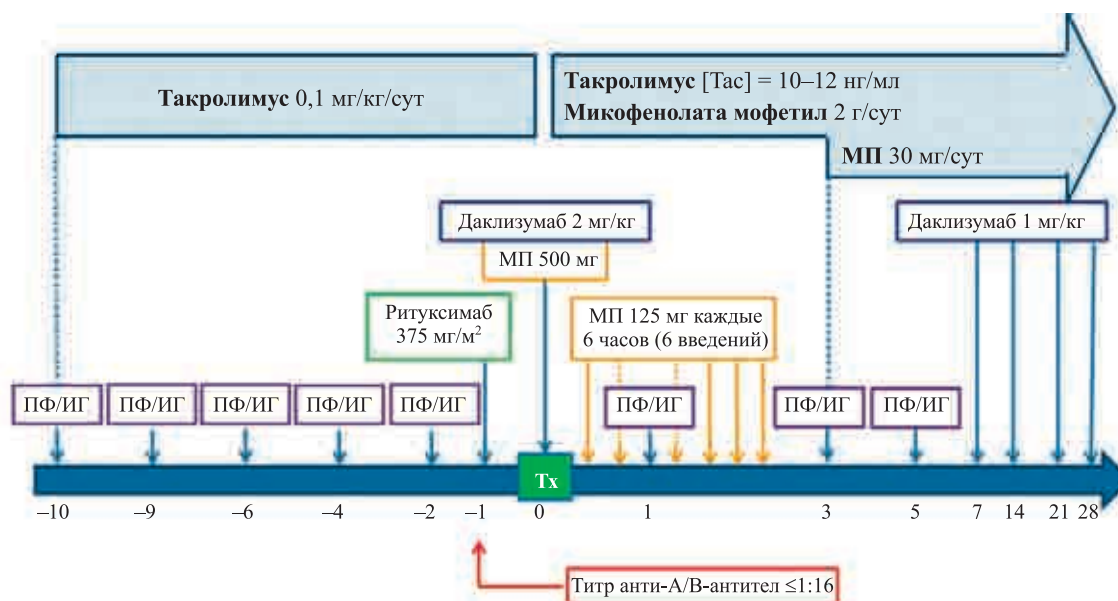


Рис. 1. Протокол проведения АВО-несовместимой трансплантации от живого родственного донора. Johns Hopkins University Hospital. ПФ – плазмаферез; ИГ – сывороточный иммуноглобулин; МП – метилпреднизолон

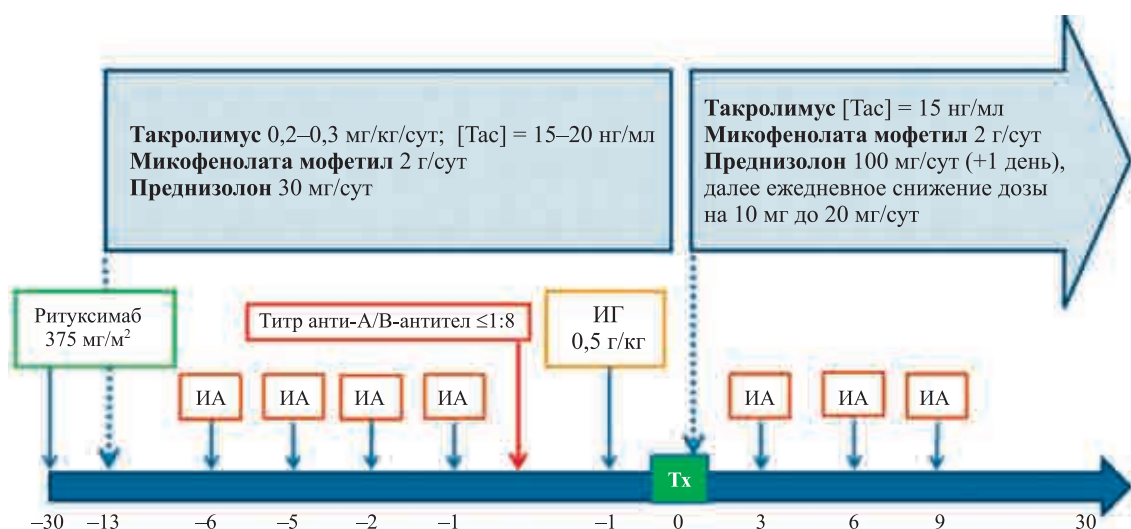


Рис. 2. «Стокгольмский» протокол проведения АВО-несовместимой трансплантации почки от живого родственного донора по Tyden et al. [41]. ИА – специфическая иммуноадсорбция; ИГ – сывороточный иммуноглобулин

центрах. Наибольший опыт проведения АВО-несовместимых трансплантаций почки накоплен в Российском научном центре хирургии имени академика Б.В. Петровского РАМН. С декабря 2005-го по май 2010 года там было выполнено 26 таких пересадок. В 23 наблюдениях для предоперационного кондиционирования использовали алемтузумаб, в 3 – ритуксимаб. Во всех случаях для элиминации анти-А/В-антител проводили плазмаферез. Одно- и двухлетняя выживаемость была одинакова и составила 92% для трансплантатов и 96% для пациентов. Частота отторжений в течение первого года после пересадки составила 18%, в течение первых двух лет – 38% [14].

Опыт АВО-несовместимых трансплантаций печени, выполненных в ФГУ «ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова» за период с 2008-го по 2010 год, включает 8 случаев, из них – одна экстренная АВО-несовместимая трансплантация трупной печени, выполненная взрослой пациентке по витальным показаниям, и 7 АВО-несовместимых родственных трансплантаций части печени, выполненных детям раннего возраста. В случае взрослой пациентки было проведено два сеанса обменного плазмафереза: интраоперационно и на первые сутки после пересадки. Шесть из семи трансплантаций от живого родственного донора были проведены без специальной предварительной подготовки, так как уров-

Таблица 1

**Основные демографические и клинические данные пациентов.
ХГН (хронический гломерулонефрит)**

Наблюдение	Возраст, лет	Пол	Диагноз	Время на диализе, лет	ABO (D/R)	Титр анти-А/В-антител до начала лечения	Количество несовпадений по HLA	PRA, %	Кросс-матч
1	45	Ж	ХГН	6	A1/O	64	3	0	Отрицат.
2	19	М	ХГН	2	B/O	128	3	0	Отрицат.
3	24	Ж	ХГН	6	B/O	16	3	10	Отрицат.

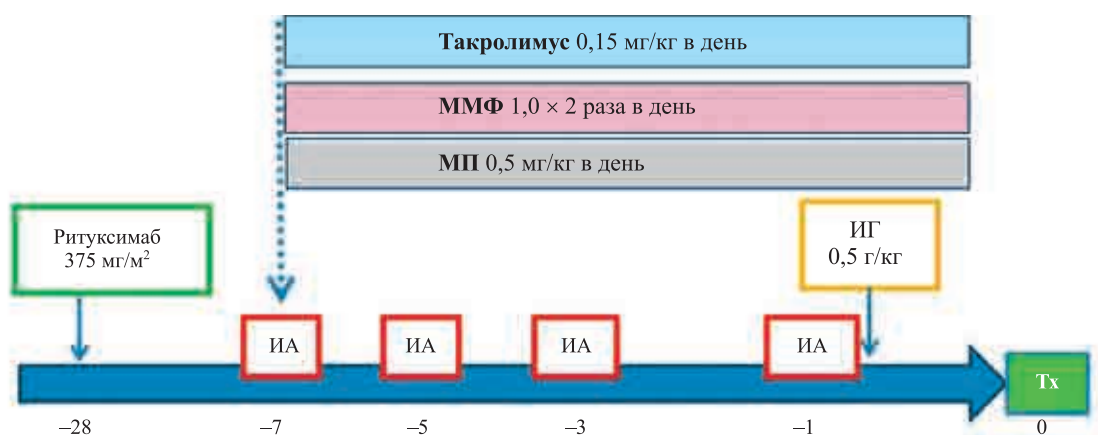


Рис. 3. Протокол предоперационного кондиционирования. ММФ – микрофенолата мофетил; МП – метилпреднизолон; ИА – иммуноадсорбция; ИГ – сывороточный иммуноглобулин

ни анти-А/В-антител были приемлемыми. В одном случае для элиминации анти-В-антител (исходный титр 1:128) вводили ритуксимаб в дозе 375 мг/м² и провели два сеанса обменного плазмафереза. Все пациенты, перенесшие ABO-несовместимую трансплантацию печени, живы, функция трансплантатов стабильная. Эпизодов острого отторжения отмечено не было [2].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

С февраля по июль 2011 года трое пациентов были подготовлены и им была выполнена ABO-несовместимая трансплантация почки от живого родственного донора. В табл. 1 приведены основные демографические и клинические данные этих больных.

Протокол предоперационного кондиционирования

За 28 дней до предполагаемой даты трансплантации все пациенты получили инфузию ритуксимаба

в дозе 375 мг/м². За 7 дней до трансплантации пациенты начали получать иммуносупрессивную терапию, включающую такролимус (Тас), микрофенолата мофетил (ММФ) и метилпреднизолон (МП). Параллельно начинали иммуноадсорбцию на колонках многократного использования ABO Адсопак® (НПО «ПЮКАРД», Москва). Сывороточный иммуноглобулин в дозе 0,5 г/кг вводили за день до операции (рис. 3). Целевой титр анти-А/В-антител 1:8 и ниже.

Процедура иммуноадсорбции

Колонки ABO Адсопак® предназначены для экстракорпорального удаления из крови человека антител к антигенам групп крови. При экстракорпоральной перфузии плазмы крови больного через колонку антитела связываются с антигенами, иммобилизованными на колонке. Это связывание имеет обратимый характер и разрушается при пропускании через колонку регенерирующих буферных растворов, что позволяет использовать колонки многократно.

При пропускании плазмы крови человека в системе экстракорпорального кровообращения через

колонку лиганд специфически связывает антитела с соответствующим агглютиногеном (А или В). Плазма без антител возвращается пациенту.

Для проведения процедуры использовали одну колонку АВО Адсопак-А или АВО Адсопак-В, в зависимости от антигена, антитела к которому необходимо удалить. Перед процедурой колонку промывали 1000 мл физиологического раствора. Колонку встраивали в линию плазмы плазмосепаратора. В качестве сосудистого доступа для забора и возврата крови в одном случае использовали двухпросветный внутрисосудистый катетер, в двух других – артериовенозную фистулу. Плазму, полученную на сепараторе, перфузировали через колонку (рис. 4). Скорость перфузии плазмы через колонку составляла 20 мл/мин. Длительность каждой процедуры варьировала от 100 до 120 минут. Объем плазмы, проходящей через колонку, составлял 2000–2500 мл. Для проведения одного сеанса иммуноадсорбции в качестве антикоагулянта использовали гепарин в суммарной дозе 4500–7000 МЕ.



Рис. 4. Схема подключения колонки АВО Адсопак® при проведении процедуры иммуноадсорбции

До начала использования и между процедурами колонки хранятся при температуре +4 °С. Срок годности колонок – 2 года. Колонки стерильны и апиrogenны.

Колонки АВО Адсопак® являются отечественным аналогом колонок Glycosorb® АВО, выпускаемым шведской фирмой Glycohex AG. Данные колонки также изготовлены с использованием трисахаридов А и В, иммобилизованных на матрицу – сефарозу. Сорбционная емкость и физико-химические свойства данных продуктов идентичны. Колонки Glycosorb® АВО широко используются в Европе, более чем в 50 центрах для проведения АВО-несовместимых трансплантаций почки, печени и сердца. Существенным отличием и достоинством отечественных колонок является возможность их многократного применения для одного пациента. Это существенно удешевляет лечение.

После каждой процедуры проводили регенерацию колонки по следующей схеме:

1. Вытеснение плазмы из колонки проводили 1000 мл физиологического раствора со скоростью 30–50 мл/мин.

2. Десорбцию антител проводили 500 мл 0,2 М глицинового буфера рН 2,8.
3. Восстановление рН колонки проводили 500 мл фосфатного буфера рН 7,4 со скоростью 100–150 мл/мин.

Для консервации колонки через нее пропускали 500 мл консервирующего буфера (фосфатный буфер, содержащий 0,02% азида натрия). Колонку хранили при +4 °С до следующей процедуры.

Подготовку к следующей процедуре проводили, промывая колонку 1000 мл физиологического раствора.

Иммunosupрессия

Для индукции иммуносупрессии использовали метилпреднизолон (МП) (10 мг/кг внутривенно, интраоперационно, 250 мг внутривенно на первые сутки после трансплантации и 125 мг внутривенно на вторые сутки) и базиликсимаб (20 мг интраоперационно перед реперфузией трансплантата и на 4-е сутки). Поддерживающую иммуносупрессию (Тас, ММФ и МП) начинали за 7 дней до трансплантации и продолжали в послеоперационном периоде. Целевая концентрация такролимуса в крови в течение первых трех месяцев после пересадки 10–15 нг/мл и 8–10 нг/мл далее. ММФ назначали в дозе 2,0 г в сутки. При развитии таких побочных эффектов, как лейкопения или диарея, дозу ММФ снижали. Пероральный прием МП (0,5 мг/кг) возобновляли на третьи послеоперационные сутки. Дозу МП ступенчато снижали до 20 мг/сут (к 30-му дню), до 15 мг/сут (к 60-му дню), до 10 мг/сут (с 90-го дня и далее). Кроме того, для профилактики инфекций пациентам назначали валганцикловир (900 мг/сут в течение первых трех месяцев), ко-тримоксазол (480 мг/сут в течение первого месяца), флуконазол (50 мг/сут в течение первого месяца).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность десенсибилизации

Во всех наблюдениях удалось добиться значимого снижения титра анти-А/В-антител (IgG и IgM). В день трансплантации у всех пациентов титр антигрупповых антител составил 1:4, что ниже, чем допустимый по протоколу уровень (титр 1:8). Во всех случаях отмечена немедленная функция трансплантатов. В наблюдении 2 в период после введения ритуксимаба (–28-й день) и до начала иммуноадсорбции (–7-й день) мы наблюдали значимое снижение титра анти-В-антител с 1:128 до 1:32. В остальных случаях титр антител до начала сеансов ИА не менялся (рис. 5).

В посттрансплантационном периоде титр анти-А/В-антител ни у одного из реципиентов не превысил значение 1:8. Более того, во всех случаях в течение

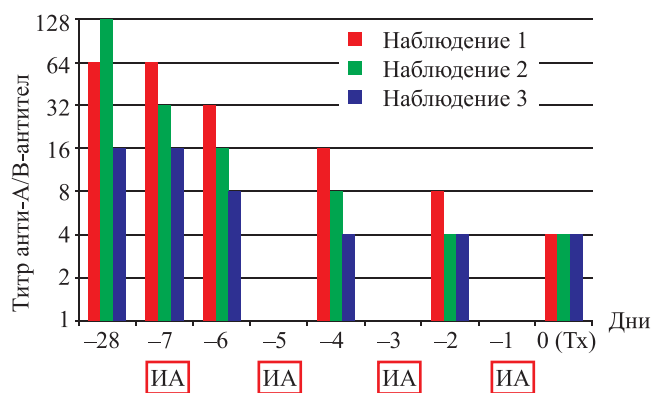


Рис. 5. Динамика снижения титров анти-А/В-антител в предтрансплантационном периоде. ИА – иммуноадсорбция

ние первых двух недель после трансплантации мы наблюдали его спонтанное снижение (без дополнительных сеансов ИА) до 1:2 и даже до 1:1.

Функция трансплантатов и острое отторжение

Во всех случаях наблюдалась немедленная функция трансплантатов и быстрое снижение азотистых шлаков в течение первой послеоперационной недели.

У одной пациентки на 17-е сутки послеоперационного периода был отмечен эпизод гуморального отторжения. Диагноз отторжения был подтвержден морфологически (световая микроскопия и иммуногистохимический анализ биоптатов трансплантированной почки). Благодаря немедленному началу комбинированной терапии отторжение было успешно купировано, и связанная с ним дисфункция разрешилась. У двух других пациентов эпизодов острого отторжения отмечено не было.

Через 6 (наблюдение 1), 4 (наблюдение 2) и 2 (наблюдение 3) месяца после трансплантации все пациенты живы, трансплантаты функционируют. Ни в одном из случаев не было отмечено эпизодов цитомегаловирусной или бактериальной инфекций. Основные клинические данные приведены в табл. 2.

Далее мы приводим краткое описание двух наблюдений.

Наблюдение 1. A₁ (II) → 0 (I)

Пациентка З.Г., 45 лет. Группа крови O (I) Rh+. Диагноз: хронический гломерулонефрит. Хроническая болезнь почек, V стадия. Программный гемодиализ с ноября 2005 г. Хронический гепатит С, латентное течение. Нейросенсорная тугоухость.

Диагноз «хронический гломерулонефрит» выставлен в 1993 г. по результатам биопсии почки. С 2000 г. нарастают признаки почечной недостаточности. В 2005 г. начата заместительная терапия гемодиализом. Многократные попытки формирования постоянного сосудистого доступа (10 раз), в том числе с использованием синтетического сосудистого протеза, из-за тромбозов оканчивались неудачно. Для проведения гемодиализа используется двухпросветный сосудистый катетер, установленный в v. femoralis sin.

В качестве донора был обследован родной брат пациентки 44 лет. Медицинских противопоказаний к донорству не выявлено. Группа крови донора A₁ (II) Rh+. Реципиент и донор совпадают по гаплотипу HLA. Уровень предсуществующих антител 0%. Титр анти-А-изоагглютининов 1:64.

Подготовка к АВО-несовместимой трансплантации по протоколу. В день трансплантации титр анти-А-антител 1:4. Перекрестная проба отрицательная.

4 марта 2011 г. проведена трансплантация почки по стандартной методике. У донора была выполнена лапароскопическая мануально-ассистированная нефрэктомия правой почки. Функция трансплантата немедленная. Хирургических осложнений не отмечено. Иммуносупрессивная и профилактическая антиинфекционная терапия по протоколу.

К концу первой послеоперационной недели уровень сывороточного креатинина составил 140 мкмоль/л, мочевины 7,4 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по MDRD 37,5 мл/мин/1,73 м², концентрация такролимуса в крови 12,2 нг/мл.

На 9-е послеоперационные сутки отмечен рост уровня креатинина до 172 мкмоль/л и мочевины до 16,3 ммоль/л, диурез адекватный, по результатам УЗИ и УЗДГ без отрицательной динамики. Титр анти-А-антител 1:2.

Таблица 2

Результаты АВО-несовместимых трансплантаций почки от живого родственного донора

Наблюдение	Срок после трансплантации	Сывороточный креатинин, мкмоль/л	СКФ (MDRD), мл/мин/1,73 м ²	Титр анти-А/В-антител	Острое отторжение	Неиммунологические осложнения
1	6 мес.	117	46,1	1:2	AMR (день 17-й)	Нет
2	4 мес.	127	67,3	1:4	AMR (день 15-й)	Нет
3	2 мес.	87	73,8	1:2	Нет	Нет

В течение следующей недели сывороточный креатинин колебался в промежутке 151–175 мкмоль/л, уровень мочевины прогрессивно вырос до 21,0 ммоль/л. Ухудшение функции трансплантата могло быть связано с нефротоксическим действием такролимуса (концентрация препарата в крови 17,1 нг/мл), поэтому была снижена суточная доза препарата. Несмотря на снижение концентрации Так, рост азотистых шлаков продолжился, и на 17-е послеоперационные сутки сывороточный креатинин вырос до 232,0 мкмоль/л, мочевина 30,0 ммоль/л (рис. 7). В связи с нарастающей дисфункцией трансплантата была выполнена пункционная биопсия.

Результаты микроскопического исследования. Острый канальцевый некроз легкой степени тяжести, патология микроциркуляции (тромбоз капилляров и тромбы в интертубулярных сосудах), Vanff 0.

Результаты иммуногистохимического исследования. В стенках большинства перитубулярных капилляров выявляется линейная фиксация C4d-компонента комплемента (+) (примерно в 100% капилляров). Гуморальное отторжение трансплантата (AMR-I) (рис. 6).

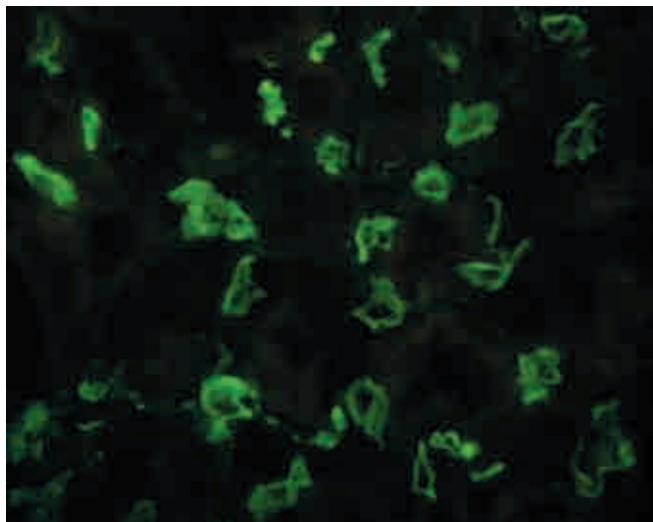


Рис. 6. Биопсия аллотрансплантата почки. Больная З.Г., 17-е сутки после трансплантации. Фиксация C4d-компонента комплемента в стенках перитубулярных капилляров. Криостатный срез, непрямой метод иммунофлюоресценции. ×400

Кроме того, в сыворотке больной с помощью мультиплексной технологии Luminex были обнаружены анти-HLA-антитела к MHC класса II, отсутствующие до трансплантации.

По результатам биопсии, данным клинического наблюдения и результатам лабораторных исследований принято решение о начале терапии гуморального отторжения. Пациентка получила пульс-терапию МП (500 мг – 250 мг – 250 мг), 4 сеанса

плазмафереза с объемом замещения 1,5–2,0 л (19, 20, 21 и 25-е сутки послеоперационного периода), кроличьи поликлональные антилимфоцитарные антитела (ATG® Fresenius) в дозе 200 мг в течение 5 дней (21–25-е сутки послеоперационного периода). В связи с началом лечения поликлональными антилимфоцитарными антителами ММФ был отменен с 23-го по 30-й послеоперационные дни, проводилась профилактика CMV-инфекции ганцикловиром по 250 мг/сут внутривенно, с последующим возвратом к пероральному приему валганцикловира. Концентрация такролимуса в крови с 19-х по 31-е послеоперационные сутки находилась в пределах 10,6–16,4 нг/мл. Уровень сывороточного креатинина медленно снижался и на 30-й послеоперационный день составил 158 мкмоль/л, мочевина 23 ммоль/л. Титр α-изоагглютининов не более 1:4.

В составе комбинированной терапии гуморального отторжения на 40-е сутки послеоперационного периода пациентке внутривенно введен человеческий сывороточный иммуноглобулин в дозе 1 г/кг.

К моменту выписки (47-е послеоперационные сутки) состояние пациентки удовлетворительное, уровень сывороточного креатинина 168 мкмоль/л, мочевины 16,0 ммоль/л. Поддерживающая иммуносупрессия: такролимус 6 мг/сут, микофенолата мофетил 1 г/сут, метилпреднизолон 12 мг/сут. Концентрация такролимуса в крови 10,5 нг/мл. Титр α-изоагглютининов 1:4.



Рис. 7. Наблюдение 1. Динамика сывороточного креатинина в посттрансплантационном периоде. АТГ – антилимфоцитарный иммуноглобулин; ИГ – сывороточный иммуноглобулин; AMR (antibody-mediated rejection) – гуморальное отторжение; ПФ – плазмаферез

При контрольном визите через 3 месяца после трансплантации уровень сывороточного креатинина составил 140 мкмоль/л, мочевина 12,0 ммоль/л, СКФ по MDRD 37,5 мл/мин/1,73 м², титр α-изоагглютининов 1:2. Концентрация такролимуса в крови 6,4 нг/мл. Пункционную биопсию трансплантата не выполняли.

При контрольном визите через 6 месяцев после трансплантации уровень сывороточного креатинина составил 117 мкмоль/л, мочевины

6,5 ммоль/л, СКФ по MDRD 46,1 мл/мин/1,73 м², титр α-изоагглютининов 1:2. Концентрация такролимуса в крови 6,4 нг/мл. Пункционную биопсию трансплантата не выполняли.

Наблюдение 3. В (III) → 0 (I)

Пациентка З.А. 24 года. Группа крови O (I) Rh+. Диагноз: хронический гломерулонефрит. Хроническая болезнь почек, V стадия. Программный гемодиализ с апреля 2005 г. Артериальная гипертензия. Вторичный гиперпаратиреоз. Хронический гепатит В. Анемия.

Считает себя больной с сентября 2000 г., когда после перенесенной ангины появились отеки на лице и ногах, изменения в анализах мочи (протеинурия). В 2005 г. ухудшение самочувствия после перенесенного ОРЗ. Несмотря на проводимое лечение почечная недостаточность прогрессировала. С апреля 2005 г. по жизненным показаниям начато лечение гемодиализом. Сформирована артерио-венозная фистула на левом плече с взятием аутовены с левого бедра, функционирует.

В качестве донора была обследована мать пациентки 50 лет. Медицинских противопоказаний к донорству не выявлено. Группа крови донора В (III) Rh+. Реципиент и донор совпадают по гаплотипу HLA. Уровень предрасполагающих антител 10%. Титр анти-В-антител 1:16.

Предоперационное кондиционирование по протоколу. В связи с невысоким исходным титром анти-В-антител проведено 3 сеанса специфической иммуноадсорбции. Титр анти-В-антител в день трансплантации 1:4. Перекрестная проба отрицательная.

3 июля 2011 г. проведена трансплантация почки по стандартной методике. У донора была выполнена лапароскопическая мануально-ассистированная нефрэктомия левой почки. Функция трансплантата немедленная. Хирургических осложнений не отмечено. Иммуносупрессивная и профилактическая антиинфекционная терапия по протоколу.

На 7-е послеоперационные сутки уровень сывороточного креатинина составил 100,0 мкмоль/л, мочевины 6,1 ммоль/л. Концентрация такролимуса в крови 10,8 нг/мл. Титр анти-В-антител 1:1.

Течение послеоперационного периода гладкое, функция трансплантата стабильная (рис. 8). На 21-е сутки пациентке выполнили пункционную биопсию трансплантата.

Результаты микроскопического исследования. Острый канальцевый некроз легкой степени тяжести, Vanff 0.

Результаты иммуногистохимического исследования. В стенках большинства перитубулярных капилляров выявляется линейная фиксация C4d-компонента комплемента (+) (примерно в 100% ка-

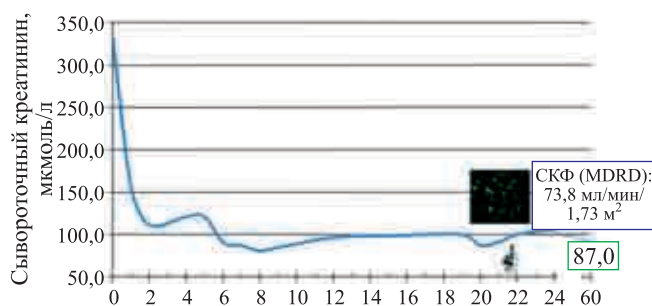


Рис. 8. Наблюдение 3. Динамика уровня сывороточного креатинина в посттрансплантационном периоде

пилляров). Гуморальное отторжение трансплантата (AMR-I).

В связи с тем что никаких клинических, лабораторных и морфологических данных за развитие острого отторжения не было, функция трансплантата по-прежнему оставалась стабильной, пациентка была выписана из клиники на 24-е сутки после пересадки.

При контрольном визите через 2 месяца после трансплантации уровень сывороточного креатинина составил 87,0 мкмоль/л, мочевины 6,2 ммоль/л, СКФ по MDRD 73,8 мл/мин/1,73 м². Концентрация такролимуса в крови 9,8 нг/мл. Титр анти-В-антител 1:2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Трансплантация почки от несовместимого по группе крови живого родственного донора – один из способов преодоления проблемы дефицита органов. Наряду с неоспоримыми достоинствами, которыми обладает пересадка почки от живого донора, АВО-несовместимость является фактором риска развития иммунологических осложнений в посттрансплантационном периоде, в частности гуморального отторжения. Необходимое предоперационное кондиционирование требует применения дорогостоящих иммуносупрессивных препаратов, проведения плазмафереза или специфической иммуноадсорбции, увеличивает время пребывания пациента в стационаре

Идеальный протокол кондиционирования должен обеспечивать полное удаление изоагглютининов, блокировать их *de novo* образование и не увеличивать риска инфекционных осложнений. Одной из последних была предложена комбинация ритуксимаб + специфическая иммуноадсорбция + сывороточный иммуноглобулин.

Ритуксимаб – химерные моноклональные анти-CD20-антитела – вызывают истощение пула В-лимфоцитов за счет реакций комплемент-зависимой и антитело-опосредованной клеточной цитотоксичности за счет индукции апоптоза. Хотя препарат никак не влияет на плазматические клет-

ки, а именно они являются продуцентами антител, в наблюдении 2 мы отметили снижение титра β -изоагглютининов с начального 1:128 до 1:32 перед первым сеансом специфической иммуноадсорбции. В практике нашей клиники мы используем раннее введение ритуксимаба, полагая, что, снизив количество В-лимфоцитов перед трансплантацией, мы предотвратим их пролиферацию и дифференцировку в плазматические клетки и, соответственно, если не полностью, то хотя бы частично, уменьшим *de novo* образование антигрупповых антител в предтрансплантационном и раннем послеоперационном периоде, когда риск развития иммунологических осложнений особенно высок.

При проведении иммуноадсорбции на колонках АВО Адсопак® не было отмечено серьезных осложнений (ни во время первой процедуры, ни во время повторного использования индивидуальных колонок). Эффективность колонок доказана стойким снижением титра анти-А/В-антител во всех наблюдениях. Достоинством данного изделия следует признать возможность его многократного использования в течение длительного времени. И хотя в приведенных клинических наблюдениях в посттрансплантационном периоде не потребовалось проведения иммуноадсорбции, предполагается, что в дальнейшем послеоперационное применение может быть продолжено по показаниям у пациентов с тенденцией к росту титра анти-А/В-антител.

Комбинация специфической иммуноадсорбции антител к антигенам групп крови, ритуксимаба, сывороточного иммуноглобулина и трехкомпонентной иммуносупрессии (такролимус, микофенолата мофетил, метилпреднизолон) представляется нам наиболее оптимальной для проведения предоперационного кондиционирования. При использовании данного протокола нам удалось во всех случаях снизить титр изоагглютининов до приемлемых значений и выполнить трансплантацию.

В одном случае в раннем посттрансплантационном периоде мы столкнулись с развитием у пациента эпизода гуморального отторжения. Имела место клинически значимая дисфункция трансплантата, при иммуногистохимическом исследовании биоптата отмечена фиксация С4d-компонента комплемента в перитубулярных капиллярах, с помощью высокочувствительной технологии Luminex в сыворотке обнаружены донор-специфические анти-НЛА-антитела к МНС класса II.

Ключевым вопросом при анализе данного наблюдения для нас явилось определение повреждающего фактора. Что запустило каскад иммунных реакций, приведших к отторжению: анти-НЛА-антитела или изоагглютинины? Перед началом кондиционирования пациентка была обследована на наличие в сыворотке крови преобладающих анти-НЛА-

антител. Ни с помощью микролимфоцитотоксического теста, ни с помощью технологии Luminex антитела к НЛА-антигенам обнаружены не были. Таким образом, инициировать гуморальное отторжение могли либо изоагглютинины, либо возникшие *de novo* анти-НЛА-антитела. К моменту развития дисфункции и в день, когда была выполнена биопсия, титр изоагглютининов составил 1:2 и во все предыдущие дни с момента трансплантации не превышал значения 1:8. Однако низкий титр изоагглютининов в сыворотке не означает, что они не могут запустить отторжение. Существует гипотеза, что почечный трансплантат от АВО-несовместимого реципиентом донора является своеобразной «губкой», сорбирующей изоагглютинины, которые могут активно синтезироваться плазматическими клетками, однако вследствие их фиксации трансплантатом титр в сыворотке не повышается. Аналогичная гипотеза о фиксации антител антигенными структурами трансплантата была высказана в 2003 г. R. Pei и соавторами для донор-специфических анти-НЛА-антител [17]. Вполне возможно при развитии гуморального отторжения после АВО-несовместимой пересадки почки в качестве повреждающего агента одновременно выступают и изоагглютинины, и донор-специфические анти-НЛА-антитела, но предпосылкой к началу отторжения может выступать несовместимость по группе крови.

Интенсивная комбинированная терапия гуморального отторжения была эффективной. Однако, возможно, избыточной в плане применения поликлональных антител.

Еще один из важных вопросов – выбор критерия начала терапии отторжения. Изолированная фиксация С4d-компонента комплемента является проявлением гуморального ответа иммунной системы. Однако не всегда это сопровождается морфологическими изменениями при световой микроскопии и ухудшением функции трансплантата. Яркой иллюстрацией этого явились результаты иммуногистохимического анализа биоптата аллотрансплантата почки в наблюдении 3. Естественно, несмотря даже на агрессивное кондиционирование перед операцией и адекватную поддерживающую иммуносупрессию после, определенная часть изоагглютининов не только остается в сыворотке пациентов, но и продуцируется *de novo* «клетками памяти». После восстановления в трансплантате кровотока оставшиеся изоагглютинины немедленно реагируют с групповыми антигенами на поверхности пересаженной почки, что после дальнейшей активации комплемента приведет к фиксации его компонентов в ткани трансплантата, и, соответственно, при проведении иммуногистохимического анализа будет получена положительная реакция на С4d. Поэтому в случае АВО-несовместимой трансплан-

Таблица 3

Критерии начала терапии гуморального отторжения по Zuckermann

Необходимость терапии гуморального отторжения	Нет		Нет. Требуется дальнейшее наблюдение. При наличии дисфункции – поиск других возможных причин		Да		
	–	+	–	+	–	+	+
Дисфункция трансплантата	–	+	–	+	–	+	+
C4d	+	–	–	–	+	–	+
Донор-специфические анти-HLA-антитела	–	+	–	–	+	–	+

тации особое значение имеют данные световой микроскопии биоптата пересаженной почки: тубулит и/или тромботическая микроангиопатия – результат активации и повреждающего действия иммунной системы реципиента, в сочетании с фиксацией C4d в перитубулярных капиллярах с большей вероятностью говорит о развитии острого отторжения, чем изолированная фиксация C4d. Дисфункция трансплантата, морфологические изменения при световой микроскопии, фиксация C4d в стенках перитубулярных капилляров и присутствие в сыворотке донор-специфических анти-HLA-антител однозначно свидетельствуют о развитии эпизода острого гуморального отторжения и требуют незамедлительного начала соответствующей терапии.

На прошедшем в сентябре 2011 г. конгрессе Международного общества афереза профессор Zuckermann предложил алгоритм принятия решения о начале терапии гуморального отторжения пересаженного сердца. Даная схема может быть без изменений использована при трансплантации почки независимо от совместимости по ABO (табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом результаты первых ABO-несовместимых трансплантаций почки от живого родственного донора с использованием иммуноадсорбции мы признаем обнадеживающими. Несмотря на интенсивную иммуносупрессивную терапию, благодаря адекватной антибактериальной и противовирусной профилактике нам удалось избежать инфекционных осложнений. Результаты операций полностью оправдывают идею иногруппной пересадки почки, которая в условиях дефицита донорских органов для многих пациентов может стать единственным доступным методом лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М. и соавт. Развитие органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2010 годах. III сообщение регистра Российского трансплантологического общества // Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2011 (2). С. 6–20.

2. Готье С.В., Цирульникова О.М., Аммосов А.А. и соавт. Опыт ABO-несовместимых трансплантаций печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2011 (2). С. 21–28.
3. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Луцевич О.Э. и соавт. Лапароскопическая мануально-ассистированная донорская нефрэктомия. Первый российский опыт // Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2010 (3). С. 6–17.
4. Сушков А.И., Абрамов В.Ю., Мойсюк Я.Г. Роль предсуществующих и de novo антидонорских антител при трансплантации почки // Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2011 (1). С. 84–91.
5. Шаршаткин А.В. Клинические и хирургические аспекты трансплантации почки от живого родственного донора. Дисс. докт. мед. наук. Москва. 2009.
6. Agishi T. et al. Comparative evaluation of immunoadsorption and double filtration plasmapheresis for removal of anti-A or -B antibody in ABO-incompatible kidney transplantation. Japanese Biosynsorb Research Group // Transplant Proc, 1992. Vol. 24 (2). P. 557–558.
7. Alexander J.W. et al. The late adverse effect of splenectomy on patient survival following cadaveric renal transplantation // Transplantation, 1984. Vol. 37 (5). P. 467–470.
8. Alexandre G.P. et al. Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts // Transplant Proc, 1987. Vol. 19 (6). P. 4538–4542.
9. Beimler J., Zeier M. ABO-incompatible transplantation – a safe way to perform renal transplantation? // Nephrol Dial Transplant, 2007. Vol. 22 (1). P. 25–27.
10. Bensinger W.I. et al. Immunoabsorption for removal of A and B blood-group antibodies // N. Engl. J. Med., 1981. Vol. 304 (3). P. 160–2.
11. Higgins R. et al. Double filtration plasmapheresis in antibody-incompatible kidney transplantation // Ther Apher Dial, 2010. Vol. 14 (4). P. 392–399.
12. Ishida H. et al. Anti-AB titer changes in patients with ABO incompatibility after living related kidney transplantations: survey of 101 cases to determine whether splenectomies are necessary for successful transplantation // Transplantation, 2000. Vol. 70 (4). P. 681–685.
13. Johnson P., Glennie M. The mechanisms of action of rituximab in the elimination of tumor cells // Semin Oncol, 2003. Vol. 30 (1 Suppl 2). P. 3–8.
14. Kaabak M.M. et al. ABO incompatible kidney transplantation with campath induction, in esot 2011. 2011: Glasgow.
15. Kawase T. et al. Short-term results in ABO-incompatible living related kidney transplantation // Transplant Proc, 2002. Vol. 34 (7). P. 2773.

16. *Oriol R.* Tissular expression of ABH and Lewis antigens in humans and animals: expected value of different animal models in the study of ABO-incompatible organ transplants // *Transplant Proc*, 1987. Vol. 19 (6). P. 4416–4420.
17. *Pei R. et al.* Single human leukocyte antigen flow cytometry beads for accurate identification of human leukocyte antigen antibody specificities // *Transplantation*, 2003. Vol. 75 (1). P. 43–49.
18. *Reff M.E. et al.* Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20 // *Blood*, 1994. Vol. 83 (2). P. 435–445.
19. *Rydberg L.* ABO-incompatibility in solid organ transplantation // *Transfus Med*, 2001. Vol. 11 (4). P. 325–342.
20. *Sonnenday C.J. et al.* Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy // *Am J. Transplant*, 2004. Vol. 4 (8). P. 1315–1322.
21. *Starzl T.E. et al.* Splenectomy and Thymectomy in Human Renal Homotransplantation // *Proc Soc Exp Biol Med*, 1963. Vol. 113. P. 929–932.
22. *Stegall M.D., Dean P.G., Gloor J.M.* ABO-incompatible kidney transplantation // *Transplantation*, 2004. Vol. 78 (5). P. 635–640.
23. *Takahashi K. et al.* Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan // *Am J. Transplant*, 2004. Vol. 4 (7). P. 1089–1096.
24. *Tanabe K.* Double-filtration plasmapheresis // *Transplantation*, 2007. Vol. 84 (12 Suppl). P. S30–2.
25. *Tyden G. et al.* ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab // *Am J. Transplant*, 2005. Vol. 5 (1). P. 145–148.
26. *Tyden G. et al.* The Stockholm experience with ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy // *Xenotransplantation*, 2006. Vol. 13 (2). P. 105–107.
27. *Warren D.S. et al.* Successful renal transplantation across simultaneous ABO incompatible and positive cross-match barriers // *Am J. Transplant.*, 2004. Vol. 4 (4). P. 561–568.