

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-44-52

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОТОКОЛОВ ИНДУКЦИИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНЫХ ТРАНСПЛАНТАТОВ (РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ ОБЗОР)

Ш.Р. Галеев¹, Р.Х. Галеев^{2, 3}, М.И. Хасанова^{2, 3}, С.В. Готье^{4, 5}

¹ Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Волжский, Волгоградская область, Российская Федерация

² Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Российская Федерация

³ ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

⁵ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Цель. Оценить клиническую эффективность и результаты трансплантаций почек, выполненных с применением альтернативного протокола иммуносупрессивной терапии, основанного на «двойной» индукции.

Материалы и методы. В исследовании были изучены 296 случаев трансплантаций почек, выполненных у 295 пациентов за период с 01.01.2004 по 31.12.2018. Исходя из режима индукционной иммуносупрессивной терапии пациенты были разделены на две группы. В группу № 1 вошли пациенты, которым трансплантация проводилась в период с 01.01.2004 по 30.06.2013 и у которых применялся стандартный протокол индукции иммуносупрессии. В группу № 2 вошли пациенты, операции которым выполнены в период с 01.07.2013 по 31.12.2018 и получавшие анализируемый протокол «двойной» индукции. Способ разделения пациентов на указанные группы связан с рутинным внедрением анализируемого протокола в трансплантационном центре с 01.07.2013. **Результаты.** Выживаемость трансплантатов и реципиентов почки на всех сроках наблюдения выше в группе пациентов, получавших протокол иммуносупрессивной терапии, основанной на «двойной» индукции, по сравнению со стандартной. Исследуемый протокол обеспечивает изначально лучшую и стабильную функцию почечного трансплантата по сравнению со стандартной терапией, что особо ценно в центрах, испытывающих сложности в оценке предтрансплантационного иммунологического риска. В большей степени преимущество в выживаемости реципиентов и трансплантатов при применении анализируемого протокола отмечается при трансплантации почки от посмертного донора. **Заключение.** Положительные результаты ретроспективного анализа исследуемого протокола делают обоснованным планирование проведения проспективного рандомизированного исследования.

Ключевые слова: трансплантация почки, индукционная терапия, иммуносупрессивная терапия.

Для корреспонденции: Галеев Шамиль Ринатович. Адрес: 404120, Волгоградская область, Волжский, ул. Генерала Карбышева, д. 86.

Тел. (917) 237-16-50. E-mail: namerec_taoor_su@outlook.com

Corresponding author: Shamil Galeev. Address: 86, Generala Karbysheva str., Volzhskiy, 404120, Russian Federation.

Tel. (917) 237-16-50. E-mail: namerec_taoor_su@outlook.com

COMPARATIVE ANALYSIS OF INDUCTION IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY PROTOCOLS IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS (RETROSPECTIVE REVIEW)

Sh.R. Galeev¹, R.Kh. Galeev^{2, 3}, M.I. Khasanova^{2, 3}, S.V. Gautier^{4, 5}

¹ Branch of Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Volzhskiy, Russian Federation

² Kazan State Medical Academy, Kazan, Russian Federation

³ Republican Clinical Hospital, Kazan, Russian Federation

⁴ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

⁵ Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Objective: to evaluate the clinical efficacy and outcomes of kidney transplants performed using an alternative immunosuppressive therapy protocol that is based on double induction. **Materials and methods.** We examined 296 cases of kidney transplants performed in 295 patients between January 1, 2004 and December 31, 2018. Based on induction immunosuppressive therapy regimen, the patients were divided into two groups. Group 1 included patients who underwent transplantation from January 1, 2004 to June 30, 2013 and who used the standard induction immunosuppression protocol. Group 2 included patients who did transplant surgeries between the period January 7, 2013 and December 31, 2018 and who received the “double” induction protocol being analyzed. The method of dividing patients into these groups is associated with routine implementation of the analyzed protocol at the transplantation center since July 1, 2013. **Results.** Graft and recipient survival rates at all follow-up periods were higher in the group of patients who received the “double” induction immunosuppressive protocol than in the standard group. The studied protocol provides initially better and more stable graft function than in standard therapy. This is especially valuable in centers experiencing difficulties in assessing pre-transplant immunological risk. The graft and recipient survival rates achieved by the analyzed protocol are more pronounced in deceased-donor kidney transplantation. **Conclusion.** Positive results obtained from retrospective analysis of the protocol under study justify a prospective randomized study.

Keywords: kidney transplantation, recipient survival, immunosuppressive protocols, double induction immunosuppressive therapy.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

В настоящее время трансплантация почки (ТП) является стандартом лечения терминальной стадии хронической болезни почек (ТХБП), обеспечивая максимальную продолжительность жизни, высокое ее качество и социальную реабилитацию реципиентов [1]. Принимая во внимание экономическую эффективность ТП по сравнению с другими методами заместительной почечной терапии, ее эффективное развитие на государственном и региональном уровнях обеспечивает стабильность всей системы здравоохранения, позволяя наиболее рационально использовать источники финансирования [2]. Несмотря на совершенствование иммуносупрессивной и адъювантной медикаментозной терапии и достигнутый за последние годы значительный прогресс в выживаемости пациентов после трансплантации, у всех реципиентов в отдаленном периоде развивается в той или иной степени выраженности отторжение, в результате которого сокращается длительность функционирования трансплантата [3]. Не менее

важную роль в отдаленной выживаемости почечных трансплантатов и реципиентов играет исходное состояние донорского органа, степень иммунологической совместимости, длительность холодовой, первичной и продолжительность вторичной тепловой ишемии, тяжесть реперфузионных повреждений [4]. Ряд этих факторов приводят к дисфункции трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде. Неспецифические повреждения значительно повышают уровень иммунного ответа, для контроля над которыми требуется увеличение доз ингибиторов кальциневрина (CNI), оказывающих нефротоксическое и дополнительное повреждающее воздействие на почечный трансплантат, снижающие его репаративные возможности. В работах продемонстрировано, что отсроченная функция почечного трансплантата ассоциирована с более выраженной частотой развития острой реакции отторжения [5], а стандартные режимы индукции не всегда оказываются оправданными [6]. Эти факторы заставляют искать новые подходы к индукционной иммуносупрессивной те-

рапии (ИИСТ) [7, 8], способствующие уменьшению дополнительных повреждений, обеспечивающие эффективную иммуносупрессию при отсроченном назначении ингибиторов кальциневрина, и надежную, длительную выживаемость пациентов и трансплантатов [9].

Цель исследования: оценить клиническую эффективность и результаты трансплантаций почек, выполненных с применением альтернативного протокола иммуносупрессивной терапии, основанного на «двойной» индукции.

Для решения поставленной цели были сформулированы следующие задачи.

1. Сравнить результаты выживаемости реципиентов и почечных трансплантатов в группах, получавших стандартный режим индукции иммуносупрессии и анализируемый протокол «двойной» ИИСТ.
2. Оценить почечную функцию у реципиентов, получавших стандартный и анализируемый протоколы ИИСТ.
3. Определить категорию пациентов, у которых анализируемый протокол позволяет ожидать лучшие результаты по сравнению со стандартным режимом ИИСТ.
4. Установить структуру осложнений, приводящих к неблагоприятному исходу у реципиентов почечного трансплантата в зависимости от режима ИИСТ.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в качестве ретроспективного открытого нерандомизированного одноцентрового контролируемого исследования исходов трансплантаций почек в период наблюдения с 01.01.2004 по

30.09.2019. При выполнении работы применялись клиническо-лабораторные и инструментальные методы исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании были изучены 296 случаев трансплантаций почек, выполненных у 295 пациентов за период с 01.01.2004 по 31.12.2018 на базе отделения пересадки почки ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан (рис. 1). Исходя из цели и задач исследования все пациенты были разделены на две группы. Группы сформированы соответственно режиму ИИСТ. В группу № 1 вошли пациенты, которым трансплантация проводилась в период с 01.01.2004 по 30.06.2013, у которых применялся стандартный протокол индукции иммуносупрессии. В группу № 2 вошли пациенты, операции которым выполнены в период с 01.07.2013 по 31.12.2018 и получившие анализируемый протокол индукции иммуносупрессии. Способ разделения пациентов на указанные группы связан с рутинным внедрением анализируемого протокола в трансплантационном центре с 01.07.2013. Демографические показатели и структура групп представлена в табл. 1.

В группе № 1 иммуносупрессия осуществлялась по протоколу: пульс-терапия метилпреднизолона, базиликсимаб, ингибитор кальциневрина с подбором дозировки по концентрации препарата в крови, препараты микофеноловой кислоты. Сопроводительная терапия: блокаторы протонной помпы, ганцикловир в дозе, подбираемой по скорости клубочковой фильтрации, с последующей заменой на валганцикловир, ко-тримоксазол. Периоперационная антибактериаль-

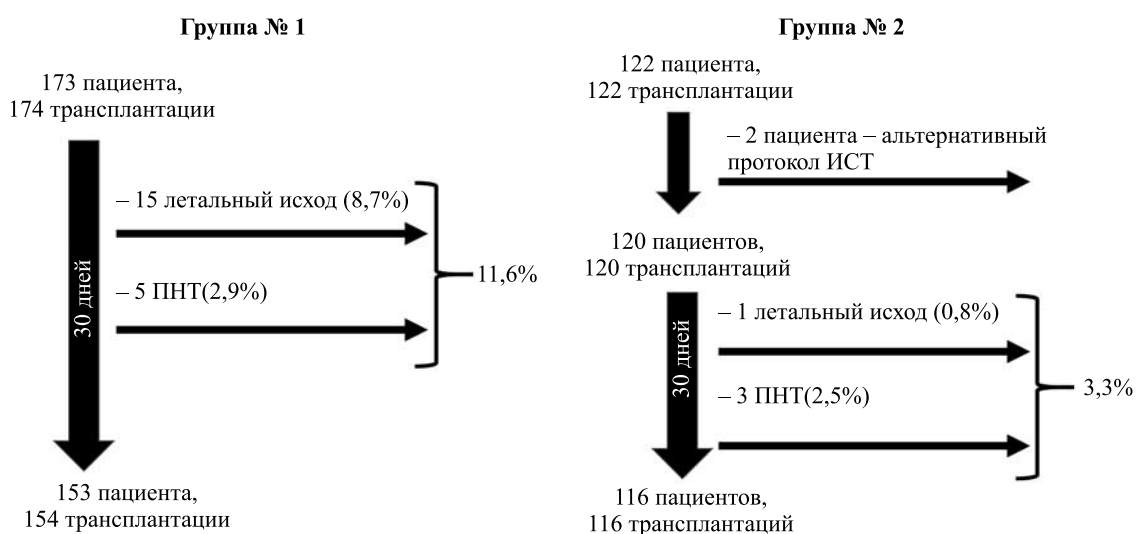


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design

Таблица 1

Демографические показатели и структура групп
Demographic and group structure

Параметры	Группа № 1	Группа № 2
Период набора	01.01.04–30.06.13	01.07.13–31.12.18
Количество пациентов / трансплантаций, n	173 / 174	120 / 120
Возраст реципиентов (лет)	36 ± 1,0	34,5 ± 1,0
Возраст реципиентов при ТП от прижизненного донора (лет)	28,1 ± 1,0	30,6 ± 0,9
Возраст реципиентов при ТП от посмертного донора (лет)	43,1 ± 1,3	43,3 ± 1,7
ТП от прижизненного донора / ТП от посмертного донора	0,9 / 1	2,2 / 1
Мужчины / женщины	1,5 / 1	1,7 / 1
Доля диабетической нефропатии в структуре ТХБП (%)	9,8	8,3
Mismatch*	3,9 ± 1,0**	3,4 ± 1,0**

Примечание. * – определялись только антигены по А и В локусу. Распределение органов от посмертных доноров осуществлялось только на основании наилучших совпадений по А, В локусу главного комплекса гистосовместимости и отрицательным результатам Cross match. ** – для анализа Mismatch при родственной трансплантации почки и совпадению по одному антигену по А, В локусам один антиген по Dr локус расценивался как совпадающий, при посмертном донорстве антигены по Dr локусу всегда расценивались как несовпадающие.

Note. * – antigens were determined only by A and B locus. Allocation of organs from deceased donors based on the less mismatches of A, B locus and negative Cross match results. ** – for the Mismatch analysis in cases of related kidney donation and coincidence of one antigen in A and B locus, one antigen in Dr locus was regarded as coinciding, in cases of deceased donation, antigens at the Dr locus always have been regarded as mismatching.

Таблица 2

Протокол медикаментозной терапии пациентов группы № 1
Therapy protocol for patients of group No. 1

Дни	–1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	...
Метилпреднизолон (мг)		500	500	500	250	250	250	24	24	24	24	24	↓
Базиликсимаб (мг)		20	–			20	–						
CNI ингибитор		±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	↑↓
Микофенолаты			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	↑↓
Эзомепразол (мг)		40	40	40	40	40	–						
Омепразол (мг)		–					20	20	20	20	20	20	+
Ко-тримоксазол (мг)		480	480	480	480	480	480	480	480		480		6 мес.
Ганцикловир / валганцикловир (мг)		250	Под контролем почечной функции										200 дней
Антибактериальная терапия (амоксциллин / клавулановая кислота)		+	+	+	+	+	+	?	?	–			
Низкомолекулярные гепарины	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–

ная профилактика начиналась за 30 минут до операции и продолжалась до 5–7-х суток (табл. 2).

В группе № 2 иммуносупрессия осуществлялась по протоколу: пульс-терапия метилпреднизолона, базиликсимаб, антиtimoцитарный иммуноглобулин. С четвертых суток пациенты переходили на базовую иммуносупрессивную терапию, включавшую в себя метилпреднизолон, ингибитор кальциневрина с подбором дозировки по концентрации препарата в крови. Микофеноловую кислоту назначали со дня достижения уровня лейкоцитов выше $4 \times 10^9/\text{л}$. Сопроводительная терапия была схожей и отличалась применением микафунгина (табл. 3).

Пациенты обеих групп были отслежены по их исходам на 30.09.2019, проведен анализ летальных

исходов, изучены показатели почечной функции реципиентов в течение 12 месяцев после трансплантации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с тем что для оценки эффективности и безопасности применения исследуемого протокола нами использовался метод ретроспективного анализа, а разделение пациентов по применяемому протоколу ИИСТ осуществлено на основании рутинного применения исследуемого протокола с 01.07.2013, нами исключены все случаи неблагоприятных исходов, случившиеся в первые 30 дней от проведенной трансплантации. Выбранный подход позволяет минимизировать влияние таких исторически зависимых

Таблица 3

Протокол медикаментозной терапии пациентов группы № 2

Therapy protocol for patients of group No. 2

Сутки	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	...
Метилпреднизолон (мг)		500	250	125	125	125	16	16	16	16	16	16	↓
Базиликсимаб (мг)		20	–			20	–						
Хлоропирамин (мг)		20	20	20	20	–							
Парацетамол (мг)			500	500	500	–							
Антитимоцитарный иммуноглобулин (мг)		50	50	50	50	–							
CNI ингибитор	–					Под контролем концентрации в крови							↑↓
Микофенолаты	–					Под контролем уровня лейкоцитов							↑↓
Эзомепразол (мг)		40	40	40	40	40	–						
Омепразол (мг)		–					20	20	20	20	20	20	+
Ко-тримоксазол (мг)		480	480	480	480	480	480	480	480	–	480	–	6 мес.
Ганцикловир / валганцикловир (мг)		250	Под контролем почечной функции										200 дней
Противогрибковые препараты		+	+	+	+	–							
Антибактериальные препараты (амоксициллин / клавулановая кислота)		+	+	+	+	+	+	?	?	–			
Низкомолекулярные гепарины	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–

факторов, как имеющийся уровень анестезиологического и реанимационного обеспечения, хирургической техники. В полученных результатах (рис. 1) мы видим, что в группе пациентов, получавших стандартный протокол ИИСТ, неблагоприятные события, связанные со смертью или потерей трансплантата в тридцатидневный период от трансплантации, составили 11,6%, а в исследуемой группе – 3,3%. В результате количество наблюдений, продолживших исследование в первой и второй группе, составило 153 и 116 пациентов соответственно.

Для оценки эффективности применяемых протоколов иммуносупрессивной терапии по данной генеральной совокупности были построены кривые выживаемости пациентов и трансплантатов Каплана–Майера (рис. 2, 3).

Из представленных диаграмм видно, что выживаемость реципиентов и трансплантатов оказывается выше в группе № 2 (при применении протокола ИИСТ, основанной на «двойной» индукции), при разнице в пользу исследуемого протокола к трем годам наблюдения в 4 и 10% соответственно. От-

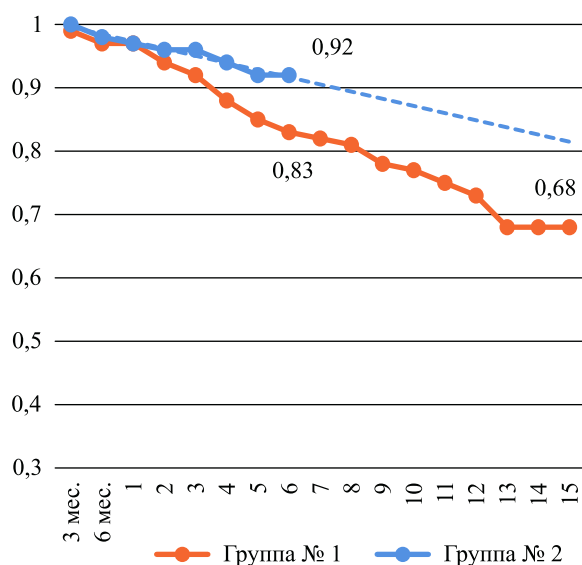


Рис. 2. Выживаемость реципиентов

Fig. 2. Recipients survival

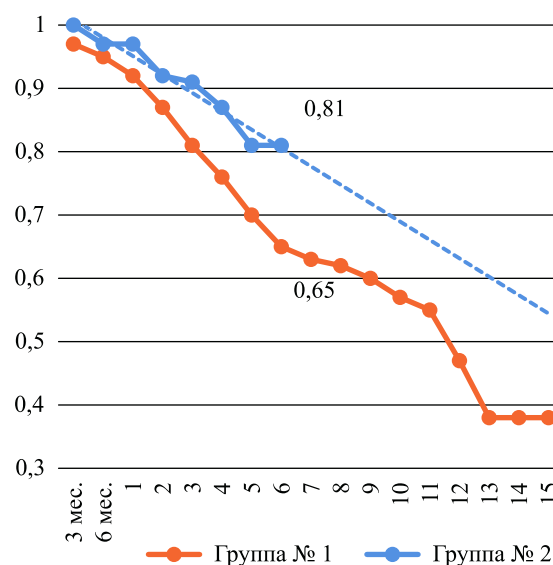


Рис. 3. Выживаемость трансплантатов

Fig. 3. Transplant survival

носительная неоднородность сравниваемых групп, заключающаяся в разном соотношении количества трансплантаций, выполненных от живого родственного и от посмертного донора, обусловила необходимость отдельно проанализировать результаты выживаемости реципиентов в зависимости от источника донорского органа (рис. 4, 5).

При сравнении этих данных на протяжении 6 лет после проведенной операции видно, что различия в исходах при прижизненном донорстве в сроках до 36 месяцев незначительны, в то время как при трансплантации почки от посмертного донора к 36 месяцам наблюдения достигается положительный эффект с разницей более чем 10% для пациентов и 20% для трансплантатов в пользу анализируемого протокола. Эти данные позволяют сделать предположение: исследуемый протокол тем более эффективен, чем

более остро компрометирован донорский орган и чем выше несовместимость по системе HLA, что типично для посмертного донорства.

Для решения задачи с оценкой влияния используемого протокола на почечную функцию был проведен анализ показателей уровня креатинина сыворотки крови у реципиентов почечного трансплантата, получивших орган от прижизненного донора в период от 3 до 12 месяцев (рис. 6).

Как видно из полученных данных, на сроке до одного года почечная функция оказывалась лучше при применении анализируемого протокола, демонстрируя меньшие показатели средних значений уровня креатинина у реципиентов и меньшую степень разброса данного показателя. Аналогичные результаты были получены и в отношении реципиентов, получивших орган от посмертного донора (рис. 7).

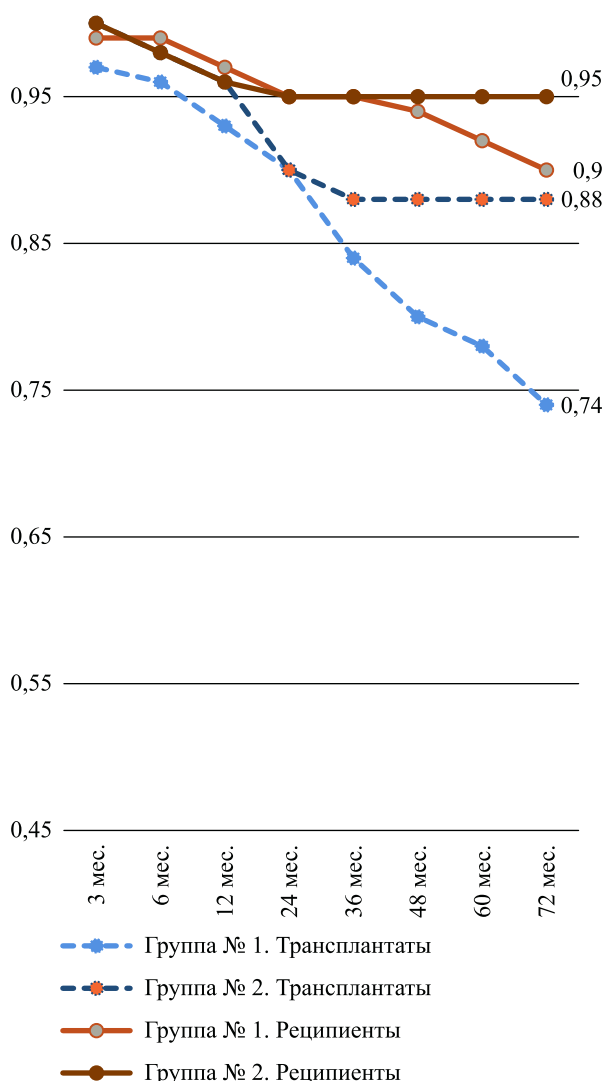


Рис. 4. Выживаемость реципиентов и трансплантатов при ТП от прижизненного донора

Fig. 4. Recipients and transplants survival after transplantation from alive donor

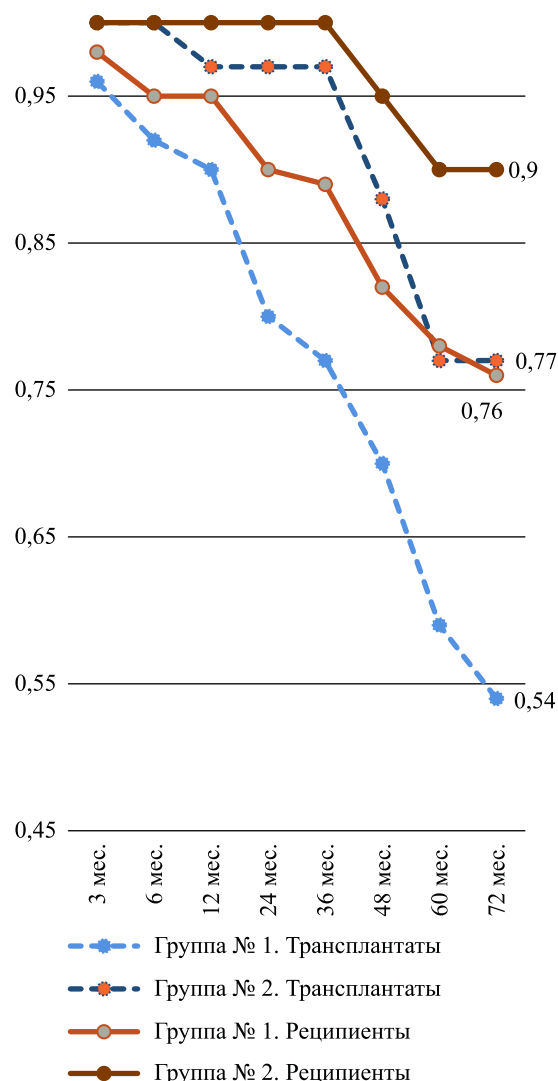


Рис. 5. Выживаемость реципиентов и трансплантатов при ТП от посмертного донора

Fig. 5. Recipients and transplants survival after transplantation from deceased donor

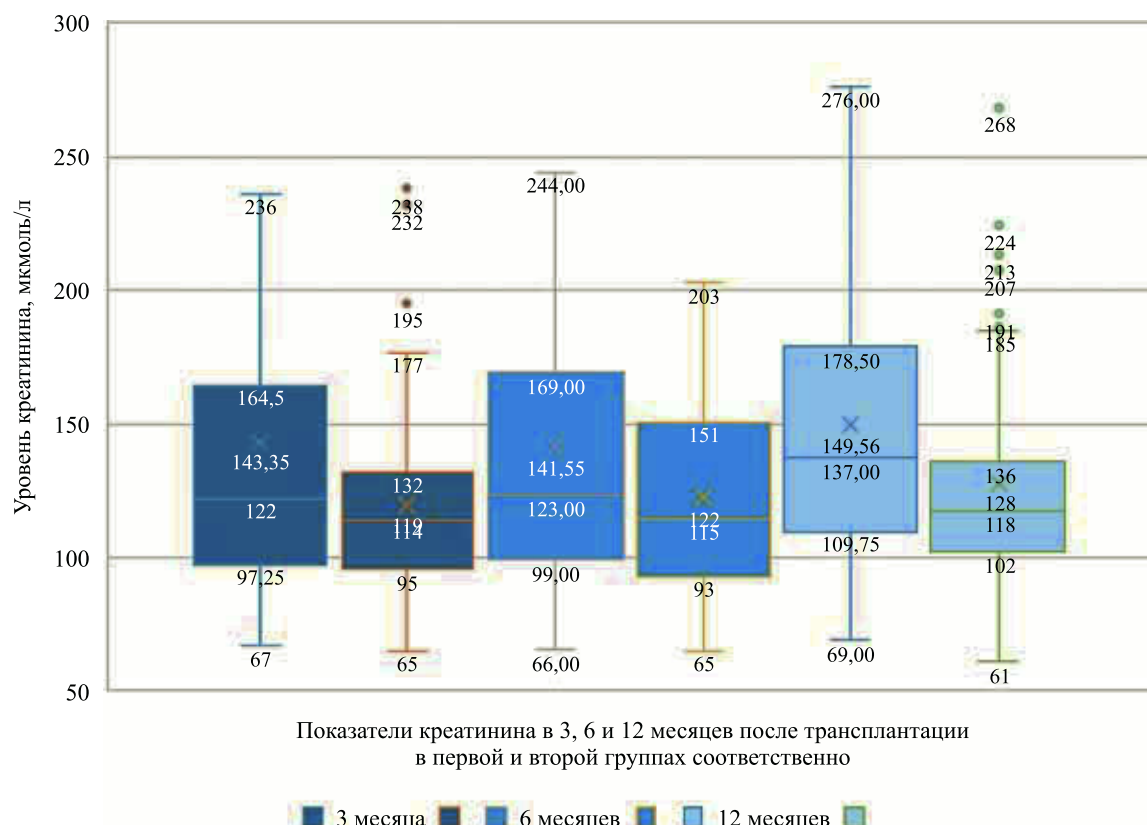


Рис. 6. Почечная функция у реципиентов почки, полученной от прижизненного донора

Fig. 6. Renal function in kidney recipients from alive donors

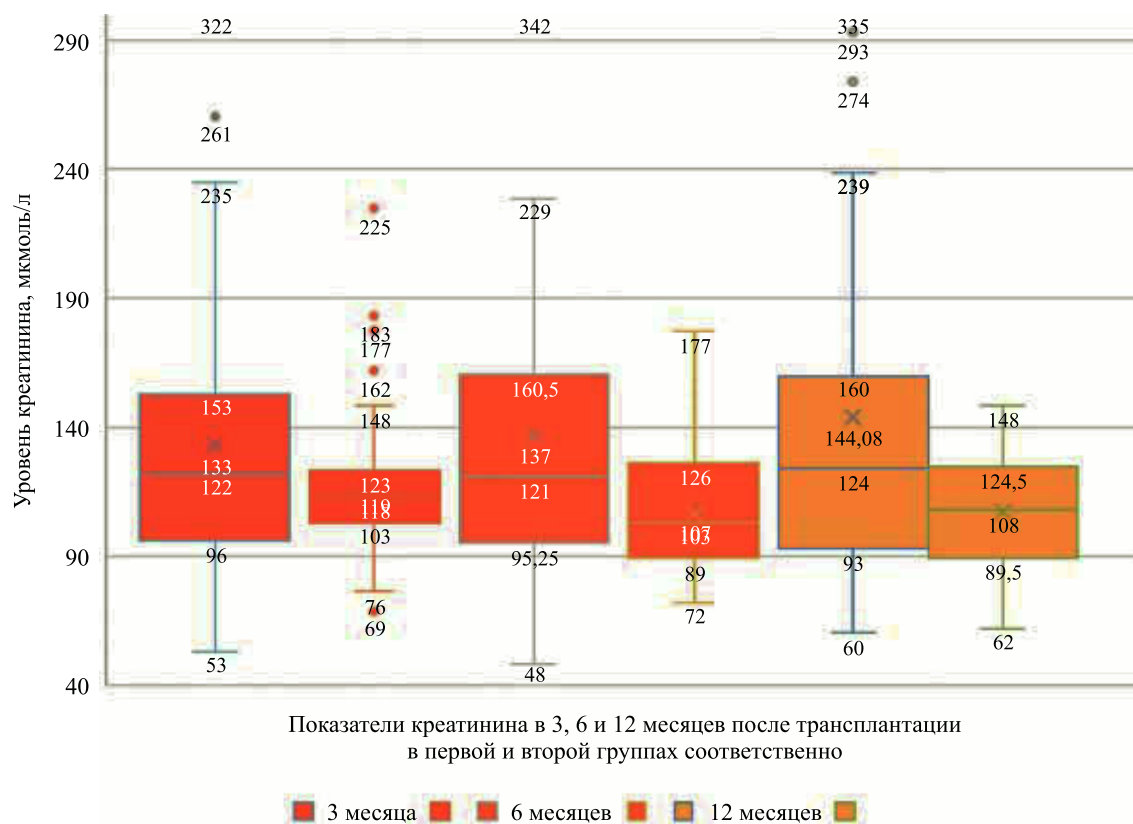


Рис. 7. Почечная функция у реципиентов почки, полученной от посмертного донора

Fig. 7. Renal function in kidney recipients from deceased donors

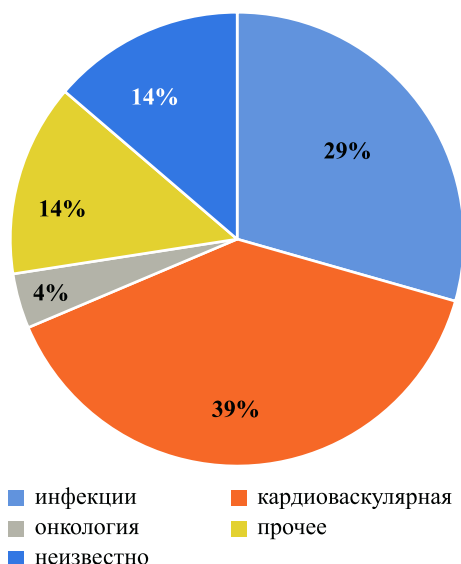


Рис. 8. Структура летальности в группе № 1 (n = 51)

Fig. 8. The structure of mortality in group No. 1 (n = 51)

За весь период наблюдения за реципиентами, включая первые 30 дней после трансплантации, в первой группе умер 51 пациент, во второй 8. В структуре летальности среди пациентов, получивших стандартный протокол ИИСТ, основную долю составила кардиоваскулярная патология (рис. 8), а в группе исследуемого протокола – инфекционные осложнения (рис. 9).

Превалирование инфекционных осложнений в группе исследуемого протокола ИИСТ, вероятно, связано с меньшей продолжительностью наблюдения за этими пациентами, при абсолютных значениях 15 случаев в группе стандартной ИИСТ против 5 в исследуемой группе.

На основании полученных данных можно высказывать предположение, что наблюдаемые результаты в группе пациентов, получивших анализируемый протокол, достигаются за счет следующих факторов: а) истощение лейкоцитарного звена, приводящее к снижению выраженности иммунологического ответа в раннем послеоперационном периоде; б) выраженная индукция иммуносупрессии дает возможность отсрочить назначение ЦНИ и поддерживать их более низкую концентрацию в последующем, уменьшая тем самым негативное нефротоксическое влияние данного класса препаратов на почечный трансплантат; в) на фоне истощения наиболее активно реагирующих на антигены донора лимфоцитов базиликаб предполагает надежную блокаду рецепторов к интерлейкину-2 у вновь созревающих и рекрутируемых CD4+-лимфоцитов.

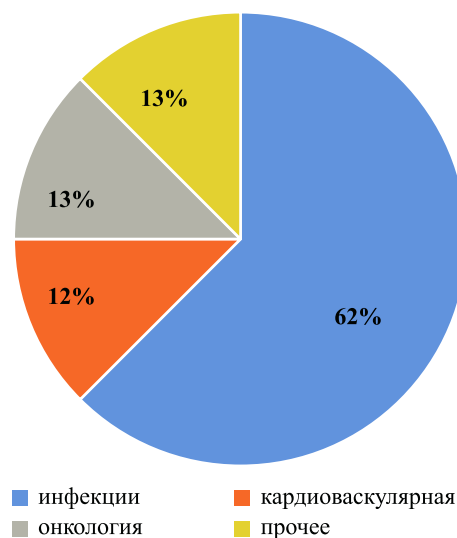


Рис. 9. Структура летальности в группе № 2 (n = 8)

Fig. 9. The mortality structure in group No. 2 (n = 8)

ВЫВОДЫ

1. Выживаемость трансплантатов и реципиентов почки на всех сроках наблюдения выше в группе пациентов, получавших протокол иммуносупрессивной терапии, основанный на «двойной» индукции, по сравнению со стандартным.
2. Протокол иммуносупрессии, основанный на «двойной» индукции, обеспечивает изначально лучшую и стабильную функцию почечного трансплантата по сравнению со стандартной терапией, что особо ценно для центров, испытывающих сложности в оценке предтрансплантационного иммунологического риска (это делает возможным пролонгацию периода полужизни трансплантата в группе № 2 до 5 лет по сравнению с группой № 1).
3. В большей степени преимущество в выживаемости реципиентов и трансплантатов при применении анализируемого протокола отмечается при трансплантации почки от посмертного донора.
4. В структуре летальности реципиентов почки, получавших анализируемый протокол ИИСТ, в относительных величинах преобладают инфекционные осложнения, что, вероятно, обусловлено меньшим сроком наблюдения за данной группой, и возможно, требует оценки целесообразности снижения базовой иммуносупрессии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ. Трансплантология XXI века: высокие технологии в медицине и инновации в биомедицинской

- науке. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017; 3: 10–32. *Gautier SV*. Transplantologiya XXI veka: vysokie tekhnologii v meditsine i innovatsii v biomeditsinskoj nauke. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2017; 3: 10–32.
2. *Шилов ЕМ, Котенко ОН, Шилова ММ, Мильчаков КС, Габаев МА, Хальфин РА*. Состояние нефрологической службы: заместительная почечная терапия в Российской Федерации в период с 2015-го по 2019 г. *Клиническая нефрология*. 2020; 1: 6–14. *Shilov EM, Kotenko ON, Shilova MM, Mil'chakov KS, Gabaev MA, Khal'fin RA*. Sostoyanie nefrologicheskoy sluzhby: zamestitel'naya pochechnaya terapiya v Rossiyskoy Federatsii v period s 2015-go po 2019 g. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2020; 1: 6–14.
 3. *Суслов ДН*. Основные принципы иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки. *Трансплантология*. 2018; 1: 42–49. *Suslov DN*. Osnovnye printsipy immunosuppressivnoy terapii posle transplantatsii pochki. *Transplantologiya*. 2018; 1: 42–49.
 4. *Данович ГМ*. Трансплантация почки (перевод с английского под ред. Я.Г. Мойсюка.). М.: ГОЭТАР-Медиа, 2013. 848 с. *Danovich GM*. Transplantatsiya pochki (perevod s angliyskogo pod red. Ya.G. Moysyuka.). М.: GOETAR-Media, 2013. 848.
 5. *Райниене Т, Асакиене Е, Зельвис А, Трофименко ИИ*. Влияние отсроченной функции трансплантата на выживаемость в течение года после трансплантации. *Нефрология*. 2005; 4: 63–66. *Rayniene T, Asakiene E, Zelvis A, Trofimenko II*. Vliyanie otsrochennoy funktsii transplantata na vyzhivaemost' v techenie goda posle transplantatsii. *Nefrologiya*. 2005; 4: 63–66.
 6. *Hellemans R, Bosmans J-L, Abramowicz D*. Induction Therapy for Kidney Transplant Recipients: Do We Still Need Anti-IL2 Receptor Monoclonal Antibodies? *Am J Transplant*. 2017 Jan; 17 (1): 22–27.
 7. *Пинчук АВ*. Индукционная иммуносупрессия при трансплантации почки: Тимоглобулин® (обзор литературы). *Трансплантология*. 2014; 2: 31–43. *Pinchuk AV*. Induktsionnaya immunosupressiya pri transplantatsii pochki: Timoglobulin® (obzor literatury). *Transplantologiya*. 2014; 2: 31–43.
 8. *Арзуманов СВ, Тунцов ДВ, Митиш АЕ, Грамотнев АК*. Опыт применения различных протоколов индукционной терапии истощающими антителами при трансплантации почки. *Трансплантология*. 2015; 2: 14–19. *Arzumanov SV, Tiptsov DV, Mitish AE, Gramotnev AK*. Opyt primeneniya razlichnykh protokolov induktsionnoy terapii istoshchayushchimi antitelami pri transplantatsii pochki. *Transplantologiya*. 2015; 2: 14–19.
 9. *Brennan DC, Schnitzler MA*. Longterm results of rabbit antithymocyte globulin and basiliximab induction. *N Engl J Med*. 2008; 359 (16): 1736–1738.
- Статья поступила в редакцию 6.05.2020 г.*
The article was submitted to the journal on 6.05.2020