

ТРАДИЦИОННЫЙ И КАСКАДНЫЙ ПЛАЗМАФЕРЕЗ В СНИЖЕНИИ ТИТРА АНТИТЕЛ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Ватазин А.В., Зулкарнаев А.Б., Кантария Р.О., Крстич М.

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

Одной из актуальных задач трансплантологии является преодоление иммунного конфликта «трансплантат–хозяин». Частично этот конфликт обусловлен наличием циркулирующих пре-существующих антител. Высокоенсибилизированные пациенты имеют больший риск отторжения и последующей потери трансплантата. Есть несколько методов для удаления антител, одним из которых является каскадный плазмаферез (КПФ). В настоящей работе представлен наш опыт применения КПФ у реципиентов почечного трансплантата с высоким риском развития иммунологических осложнений. **Цель:** провести сравнительную оценку эффективности десенсибилизации больных с высоким риском развития иммунологических осложнений посредством традиционного и каскадного плазмафереза. **Методы и результаты.** В исследование были включены 30 пациентов после трансплантации почки. Все пациенты классифицировались как группа повышенного риска развития иммунологических осложнений. У 15 больных основной группы мы провели КПФ, у 15 пациентов из группы сравнения – традиционный плазмаферез. Мы исследовали иммунный статус: маркеры активации гуморального иммунитета – IgG, IgM, IgA до и после процедур. Процедуры КПФ проводили на аппарате OctoNova (MeSys, Германия) с плазмофильтром и сепаратором компонентов плазмы. Протокольные биопсии были выполнены на 30-й и 90-й день. **Результаты исследования.** Концентрация антител может быть значительно снижена при помощи КПФ. Всего концентрации IgM и IgG были уменьшены на 30–55% от исходного уровня. В случае применения КПФ отмечена значительно меньшая потеря альбумина плазмы. В основной группе был один реципиент с нарушением функции трансплантата на фоне антитело-опосредованного острого отторжения в раннем послеоперационном периоде. В то же время на протокольных биопсиях на 30-й и 90-й день не отмечено признаков отторжения, тогда как в группе сравнения было три пациента с субклиническим антитело-опосредованным отторжением. **Заключение.** КПФ может безопасно и эффективно снизить высокие титры антител, которые отвечают за гуморальное отторжение почечного аллотрансплантата. Снижение титра антител у сенсibilизированных больных сразу после трансплантации может улучшить функцию трансплантата.

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

TRADITIONAL AND CASCADE PLASMAPHERESIS IN ANTIBODY TITERS' REDUCTION IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

Vatazin A.V., Zulkarnayev A.B., Kantarija R.O., Krstich M.

Government Budget Health Institution of Moscow region «M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute», Division of Transplantation, nephrology and surgical hemocorrection, Moscow, Russian Federation

Introduction. One of the current tasks of transplantology is to overcome «graft-host» immune conflict. Partially this conflict is caused by the presence of circulating pre-existing antibodies. Highly sensitized patients have a greater risk of rejection and subsequent graft loss. There are several methods to remove the antibodies, one of which is a double filtration plasmapheresis (DFPF). This report presents our experience of DFPF in recipients of high immunologic risk. **Aim:** to compare the effectiveness of traditional and double filtration plasmapheresis in desensitization of patients with high risk of immunological complications. **Methods.** The study included 30 patients after kidney transplantation. All patients were classified as high-immunologic risk group. In 15 patients of study group we performed DFPF, in 15 patients of comparison group – traditional plasmapheresis. We monitored the immune status: markers of humoral immunity activation – IgG, IgM, IgA before and after the procedures. DFPF procedure was performed on OctoNova (MeSys, Germany) with a plasmafilter and plasma components

separator. Protocol biopsies were performed on days 30 and 90. **Results.** The concentration of antibodies may be effectively reduced with DFPP. Total IgM and IgG antibodies were reduced by 30–55% of the original level. There was a less albumin loss in case of DFPP application. There is 1 patient with antibody-mediated rejection with graft dysfunction in study group. There are no signs of rejection in 30- and 90-day biopsy in study group. But there were three patients with subclinical antibody-mediated rejection in the comparison group. **Conclusion.** DFPP can safely and effectively reduce the high titers of antibodies that are responsible for humoral rejection of renal allograft. Reduction of antibodies in sensitized patients immediately after transplantation may improve graft function.

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

ВВЕДЕНИЕ

Аллотрансплантация трупной почки (АТП) неизбежно сопровождается тяжелым иммунологическим конфликтом, клиническим проявлением которого является острая или хроническая реакция отторжения.

Благодаря достигнутым успехам в иммуносупрессии удалось снизить риск развития острого отторжения (ОО), что привело к увеличению срока выживаемости трансплантата. Отторжение, особенно его гуморальная форма, значительно ухудшает прогноз выживаемости почечного аллотрансплантата (ПАТ).

Со времен открытия и начала быстрого широкого распространения циклоспорина в клинической практике в основу большинства протоколов иммуносупрессии входят ингибиторы кальциневрина. При этом свойственная им нефротоксичность является одной из основных причин дисфункций почечного аллотрансплантата на всех сроках послеоперационного периода. Достижение целевой терапевтической концентрации циклоспорина или такролимуса зачастую сопряжено с большими трудностями [1].

Одной из важнейших задач современной трансплантологии является модернизация протоколов иммуносупрессии с целью минимизации побочных явлений этих препаратов. В связи с необходимостью планового длительного назначения глюкокортикостероидов, а также с потребностью в пульс-терапии

при кризах отторжения, преднизолон и метилпреднизолон имеют широкое распространение и входят практически во все протоколы. Системному введению стероидов свойственно развитие множества осложнений той или иной степени выраженности: стероидный сахарный диабет, стероидный остеопороз, артериальная гипертензия, обострение язвенной болезни, нарушения липидного обмена. В настоящее время наметилась тенденция к ранней отмене глюкокортикостероидов или минимизации их дозы.

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

В настоящее время широкое распространение получил способ лечения рефрактерного гуморального (или клеточно-гуморального) типа ОО с помощью плазмафереза (ПФ), основным механизмом лечебного действия которого считается непосредственное удаление циркулирующих антител. Причем лучшие результаты были получены при комбинировании базовой иммуносупрессии, антилимфоцитарных или антитимоцитарных препаратов и курса ПФ. Однако высокая цена этих препаратов и очень высокий риск инфекционных осложнений в значительной мере сдерживают их повсеместное использование. В отечественной и зарубежной литературе пред-

Ватазин Андрей Владимирович – д. м. н., профессор, руководитель отдела трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». *Зулькарнаев Алексей Батыргараевич* – к. м. н., доцент кафедры трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции того же института. *Кантария Русудана Отаровна* – к. м. н., нефролог хирургического отделения трансплантологии того же института. *Крстич Мирослав* – к. м. н., старший научный сотрудник хирургического отделения органного донорства того же института.

Для корреспонденции: Зулькарнаев Алексей Батыргараевич. Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корпус 6. Тел.: +7-916-705-98-99, (495) 684-57-91. E-mail: 7059899@gmail.com.

Vatazin Andrej Vladimirovich – professor, Head of transplantation nephrology and surgical blood correction division, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russian Federation. *Zulkarnayev Aleksey Batyrgaraevich* – associate professor of transplantology, nephrology and surgical blood correction department at the same institute. *Kantarija Rusudana Otarovna* – nephrologist of transplantation surgical department at the same institute. *Krstich Miroslav* – Senior research fellow of the surgical department of organ donation at the same institute.

For correspondence: Zulkarnayev Aleksey Batyrgaraevich. Address: 129110, Moscow, Shchepkina St., 61/2, Building 6. Tel.: +7-916-705-98-99, (495) 684-57-91. E-mail: 7059899@gmail.com.

ставлен достаточно большой опыт применения ПФ при лечении синдрома реперфузии и купировании реакции ОО [2–5].

Сложно переоценить широту терапевтического действия ПФ в трансплантологии. ПФ активно применяется для профилактики и лечения ОО, резистентного к пульс-терапии стероидами; купирования синдрома реперфузии; для лечения «возвратной болезни»; коррекции метаболических нарушений гомеостаза и нарушений гемостаза у реципиентов почечного трансплантата; удаления предрасполагающих антител и др. [6–8].

Не все авторы сходятся во мнении относительно эффективности ПФ в отношении снижения титра антител и купирования стероидрезистентного криза отторжения. Некоторые авторы сообщают о снижении концентрации антител – иммуноглобулинов (Ig) А, М и G, однако в ряде случаев это снижение носит лишь временный характер с последующим восстановлением исходного значения ко вторым суткам наблюдения. Однако абсолютное большинство авторов сходятся во мнении, что даже неселективное удаление циркулирующих иммунных комплексов является полезным у реципиентов группы риска (больные, ожидающие повторную трансплантацию; больные с малым совпадением по HLA, реципиенты почечного трансплантата, полученного от субоптимального донора) [6, 8, 9].

Однако ПФ имеет и свои осложнения и недостатки, которые в некоторых случаях сдерживают его применение. Среди них наиболее значимыми являются: необходимость введения значительных доз антикоагулянтов, что может быть критичным у пациентов в раннем послеоперационном периоде или у больных с синдромом ДВС; возможность цитратной интоксикации; ввиду удаления значительного количества плазмы (600–1000 мл за сеанс) возможно развитие гипотонии даже несмотря на восполнение ОЦК. Также возможны такие осложнения, как повреждения эритроцитов и гемолиз вследствие циркуляции крови при помощи насосов. К тому же за процедуру удаляется значительное количество белка плазмы, а реципиенты почечного трансплантата часто имеют исходную гипопропротеинемию. Внутривенное введение белка может сопровождаться аллергическими реакциями, а при введении свежезамороженной плазмы существует риск заражения вирусными гепатитами [10, 11].

Многих этих отрицательных сторон лишен метод селективного удаления циркулирующих иммунных комплексов путем двойной каскадной плазмафильтрации (КПФ) – каскадного плазмафереза, о чем имеются немногочисленные сообщения зарубежных исследователей. Этот метод показал высокую эффективность при профилактике и лечении реакции ОО аллотрансплантата (особенно резис-

тентных гуморальных кризов отторжения) и хронической трансплантационной нефропатии (ХТН), а также при необходимости удаления предрасполагающих антител [12–14].

При помощи КПФ из кровеносного русла могут быть эффективно удалены иммуноглобулины G и M, некоторые вирусы, фибриноген, липопротеиды низкой плотности, α 2-макроглобулины. При этом двойная КПФ обладает целым рядом преимуществ перед традиционным ПФ за счет своей селективности:

- минимальное воздействие на гемодинамику и объем циркулирующей крови (ОЦК) (за счет высокой гемодинамической «толерантности» этот метод может быть с успехом безопасно применен даже у больных с нестабильной гемодинамикой и у больных в критическом состоянии);
- минимальная потеря полезных компонентов плазмы (альбумина, фибриногена, факторов свертывания);
- возможность проведения процедуры с минимальным объемом возмещения (что может иметь большое значение при лечении больных с олигоанурией вследствие дисфункции трансплантированной почки);
- отсутствие риска инфицирования вирусными гепатитами (при возмещении ОЦК использование донорской плазмы необязательно, возможно даже изолированное применение кристаллоидов) [13, 14].

Имеются сообщения об успешном использовании КПФ не только с целью купирования реакции острого или хронического отторжения или элиминации предрасполагающих антител, но и об успешном применении этого метода при АВ0-несовместимых трансплантациях почек и при положительной реакции кросс-матч [12, 13, 15–17].

Так, КПФ высокоэффективна как метод уменьшения сенсибилизации при антитело-несовместимой аллотрансплантации почки с положительным кросс-матчем. КПФ проводилась в пред- и в посттрансплантационном периоде у 42 больных. После первого курса лечения концентрация IgG сыворотки снизилась на 59,4% и IgM – на 69,3%. При дополнительном обследовании цитотоксический кросс-матч оставался положительным лишь в 6 случаях [13].

КПФ также применяется с целью удаления специфических (анти-А и анти-В) антител при АВ0-несовместимой АТП. В исследование были включены 39 пациентов. КПФ проводилась в предтрансплантационном периоде. Титры антител снизились до 1:32. Успех десенсибилизации составил 97%, что обеспечило успешный исход трансплантации [14].

КПФ может быть применена при достаточно широком спектре патологических процессов, актив-

ность которых опосредована присутствием в плазме различных антител:

- для удаления прецедствующих и *de novo* цитотоксических антител с целью снижения иммунологической реактивности высокосенсибилизированных больных;
- для профилактики и лечения острого отторжения ПАТ;
- для лечения возвратных патологий ПАТ иммунного характера.

Таким образом, КПФ за счет селективного удаления различных циркулирующих молекул – иммунных комплексов, а также иммуноглобулинов, обладает широким терапевтическим диапазоном применения. В трансплантологии этот метод применим для удаления факторов гуморального иммунитета при тяжелых, стероид-резистентных кризах отторжения.

Работы, посвященные изучению эффективности КПФ для десенсибилизации реципиентов, за рубежом редки, а в нашей стране практически отсутствуют. В связи с этим мы провели сравнительный анализ эффективности традиционного и каскадного плазмафереза.

Цель исследования: провести сравнительную оценку эффективности десенсибилизации больных с высоким риском развития иммунологических осложнений посредством традиционного и каскадного плазмафереза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 15 больных основной группы и 15 больных группы сравнения. Все эти больные относились к группе повышенного риска развития иммунологических осложнений: повторная трансплантация, совпадение только по одному HLA или полное отсутствие совпадений, наличие

предсуществующих антител, повторная АТП. Группы были сопоставимы между собой по демографическим признакам, видам и предшествующей заместительной почечной терапии, а также факторам риска развития иммунологических осложнений.

Реципиенты обеих групп получали одинаковую иммуносупрессию, включавшую ингибитор кальциневрина, микофенолаты и преднизолон. Индукция иммуносупрессии осуществлялась базиликсимабом и метилпреднизолоном. Группы различались по методу экстракорпоральной гемокоррекции, который был применен. В обеих группах мы проводили первую процедуру непосредственно по АТП. Последующие – в раннем послеоперационном периоде с интервалом 1–2 дня.

Каскадный плазмаферез. КПФ мы проводили у реципиентов основной группы на аппарате OctoNova с плазмофильтром (Plasmaflo) и сепаратором компонентов плазмы (Cascadeflo) до достижения устойчивого снижения титра антител. Как правило, требовалось 3–4 сеанса каждому реципиенту (рис. 1).

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

Характеристики плазмофильтра и сепаратора компонентов плазмы представлены в табл. 1 и 2.

В своей работе мы использовали плазмофильтр OP-08W.

Из табл. 2 видно, что существует большой набор сепараторов с различным размером пор, что позволяет селективно удалять молекулы определенного размера (рис. 3). В своей работе мы использовали сепараторы EC-50W.

За один сеанс КПФ обрабатывали $2,8 \pm 0,8$ л плазмы, при этом получали менее 100 мл фильтрата.

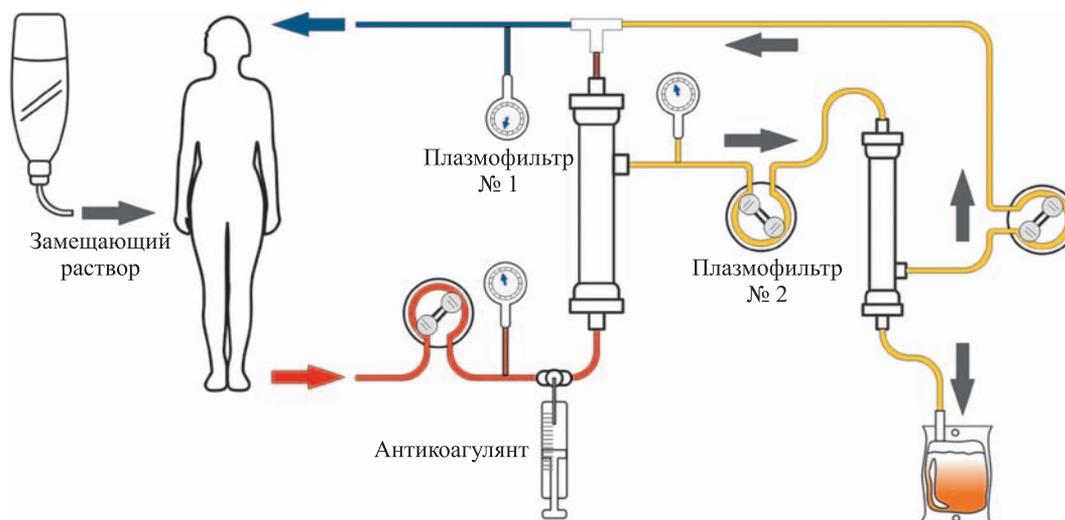


Рис. 1. Схема каскадного плазмафереза

Таблица 1

Характеристики плазмофильтра

Параметры	OP-02W	OP-05W	OP-08W
Материал мембраны	Полиэтилен + покрытие из этиленвинилацетата		
Внутренний диаметр	330 мк		
Толщина стенки	50 мк		
Максимальный размер пор	0,3 мк		
Эффективная площадь поверхности, м ²	0,2	0,5	0,8
Объем заполнения, мл	25	55	80
Эффективная длина, мм	160	220	220

Таблица 2

Характеристики сепаратора компонентов плазмы

Параметры	EC-20W	EC-30W	EC-40W	EC-50W
Материал мембраны	Этиленвинилалкоголь сополимер			
Внутренний диаметр	175 мк			
Толщина стенки	40 мк			
Максимальный размер пор, нм	0,01	0,02	0,03	0,04
Эффективная площадь поверхности, м ²	2			
Объем заполнения, мл	150			
Эффективная длина, мм	250			

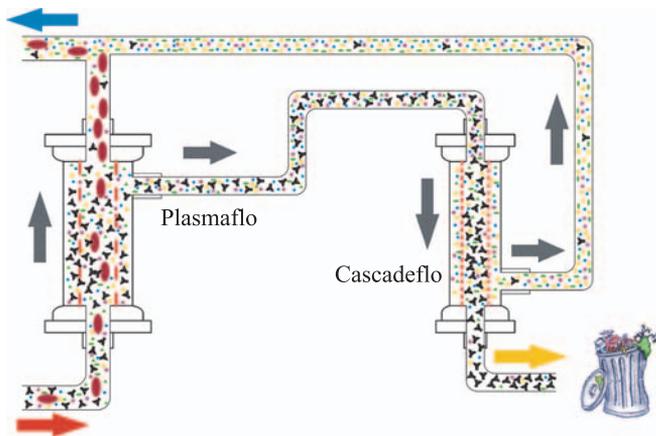


Рис. 2. Принцип работы плазмофильтра и сепаратора компонентов плазмы

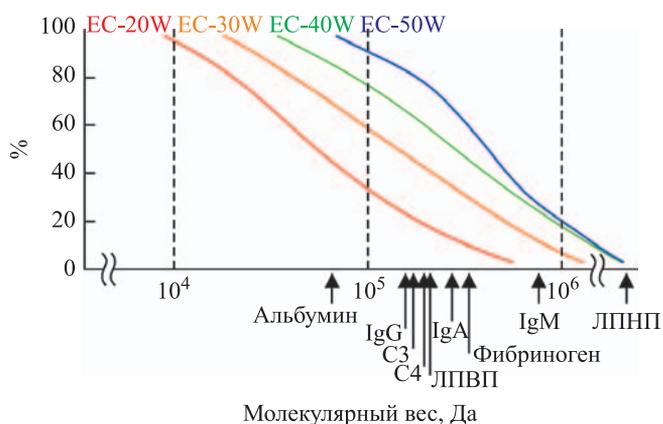


Рис. 3. Коэффициент просеивания плазмосепараторов

Традиционный плазмаферез. У больных группы сравнения мы проводили традиционный мембранный плазмаферез, схема которого представлена на рис. 4. Плазмофильтр был идентичный OP-08W (табл. 1). У каждого реципиента было выполнено 3 сеанса плазмафереза.

За один сеанс плазмафереза удаляли $2,5 \pm 0,6$ л плазмы.

Методы статистического анализа. При анализе различных качественных признаков использовались критерий χ^2 и точный критерий Фишера. При анализе нескольких связанных выборок использо-

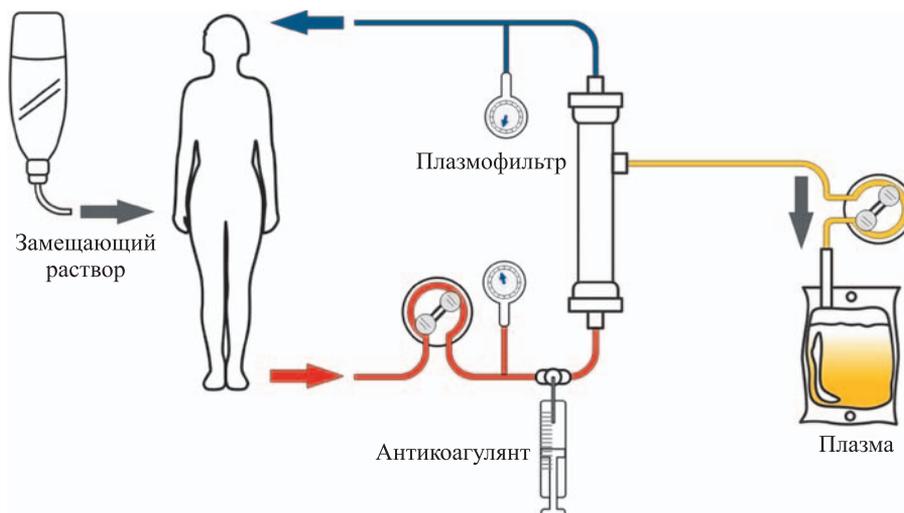


Рис. 4. Схема плазмафереза

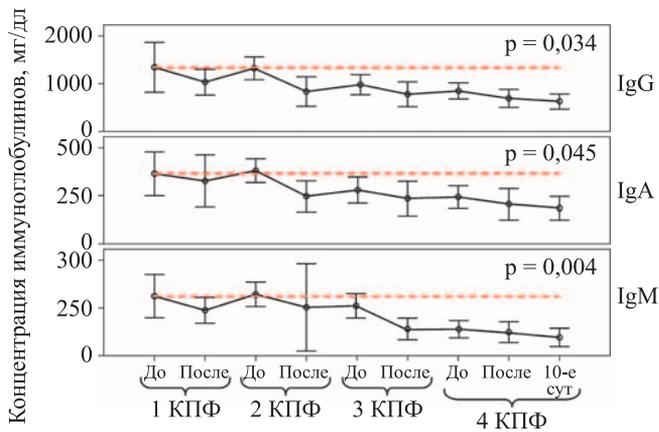


Рис. 5. Динамика концентрации иммуноглобулинов плазмы крови у реципиентов основной группы

вался дисперсионный анализ с повторными измерениями. Оценивался двусторонний уровень значимости. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Концентрация циркулирующих антител была значительно снижена в результате проведения процедур КПФ (рис. 5).

Динамика концентрации всех трех иммуноглобулинов была статистически значимой.

У одного больного основной группы отмечены клинические признаки острого отторжения в раннем послеоперационном периоде. При биопсии выявлены изменения, соответствующие категории ПА по классификации Banff'07. Однако даже в этом случае не было зафиксировано значительного подъема концентрации иммуноглобулинов. После курса процедур КПФ титр IgG был снижен, титры IgM и IgA вернулись к исходным значениям (рис. 6).

Традиционный плазмаферез также обладал выраженным потенциалом в снижении титра циркулирующих антител (рис. 7).

Динамика концентрации всех трех иммуноглобулинов также была статистически значима.

Также нам представляется важным проанализировать суммарный эффект от курса процедур у больных обеих групп (рис. 8). Выраженность влияния процедур на биохимические параметры несколько различалась в группах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Каждая процедура сопровождалась выраженным снижением концентрации в крови антител класса IgM и IgG. После КПФ их уровень снижался на 30–55% от исходного. В связи с тем что у боль-

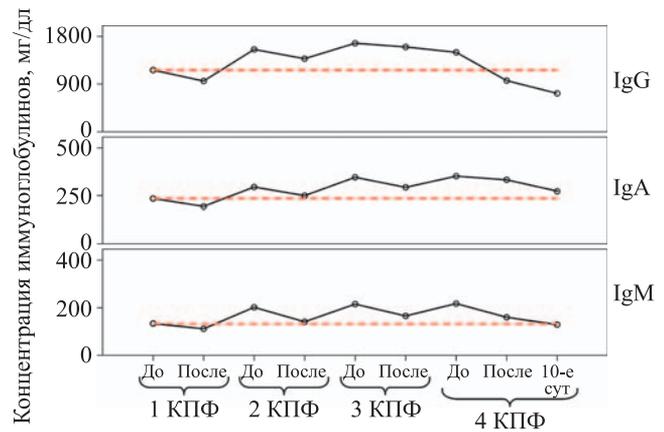


Рис. 6. Динамика концентрации иммуноглобулинов плазмы крови у реципиента основной группы с подтвержденным гуморальным отторжением трансплантата

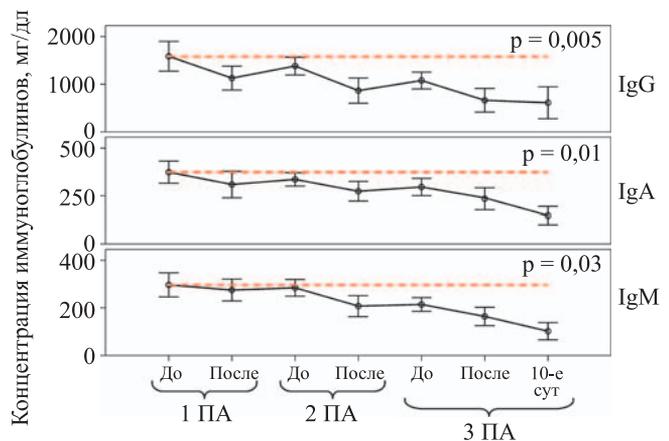
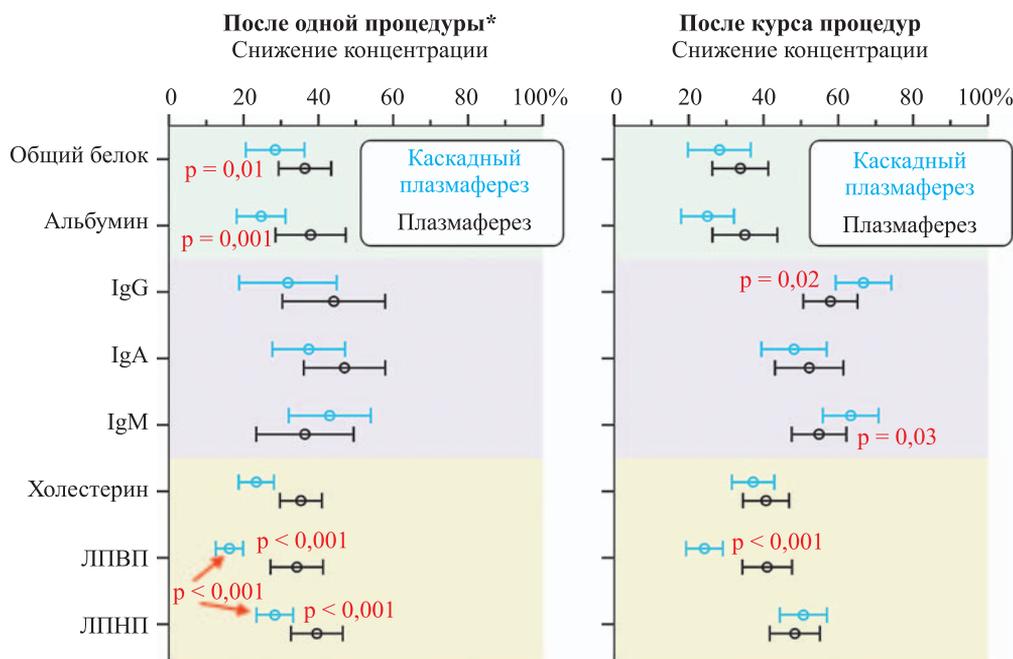


Рис. 7. Динамика концентрации иммуноглобулинов плазмы крови у реципиентов группы сравнения

ных применялся внутривенный иммуноглобулин, правильно оценить динамику иммуноглобулинов на следующие сутки не представлялось возможным. Тем не менее у ряда больных отмечено увеличение концентрации указанных иммуноглобулинов на 1–2-е сутки после первой процедуры со стойким и выраженным снижением их титра после 2–3 процедур. На 10-е сутки после операции снижение титра антител было значительно более выражено в основной группе.

В течение 3 месяцев наблюдения функция трансплантата у всех больных основной группы оставалась стабильной. В основной группе у одного из больных зафиксировано ухудшение функции трансплантата, вызванное острым гуморальным кризом отторжения. В результате противокризисовой терапии отторжение было купировано. У больных группы сравнения клинических признаков острого отторжения в раннем послеоперационном периоде не выявлено. Через месяц и три месяца после АТП у больных основной группы не отмечено признаков отторжения. У трех реципиентов группы сравнения



* 2,8 ± 0,8 л плазмы обработано, получено <100 мл фильтрата при каждом КПФ.
2,5 ± 0,6 л плазмы удалено при каждом плазмаферезе.

Рис. 8. Суммарный эффект от курса процедур в обеих группах

диагноз субклинического отторжения был поставлен в результате морфологического исследования материала пункционной биопсии трансплантата через три месяца, что потребовало дополнительной терапии.

Помимо этого, у всех больных после проведения сеансов КПФ отмечено выраженное снижение общего холестерина (в среднем на 40%) и триглицеридов (в среднем на 65%), что можно расценивать как один из положительных эффектов процедуры.

Значительно меньшие потери альбумина в ходе КПФ позволили безопасно выполнить практически у всех больных по 4 процедуры, в результате чего удалось добиться более выраженного снижения титра циркулирующих антител.

Нежелательных явлений при проведении КПФ мы не отметили. Во всех случаях возмещение ОЦК проводилось коллоидными и кристаллоидными растворами без применения гемокомпонентов. Переносимость процедуры хорошая.

При проведении плазмафереза требовались инфузии свежезамороженной плазмы и альбумина. Отмечено 2 случая реакции на альбумин и 1 случай – на свежезамороженную плазму крови.

ВЫВОДЫ

КПФ, как и традиционный плазмаферез, позволяют эффективно снижать высокие титры циркулирующих антител, что сопровождается уменьше-

нием активности гуморального звена иммунитета реципиента. При этом при проведении КПФ можно достичь более выраженного снижения концентрации циркулирующих антител, ЛПНП при значительно меньших потерях альбумина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Naesens M., Lerut E., Sarwal M. et al. Balancing efficacy and toxicity of kidney transplant immunosuppression. *Transplant Proc.* 2009; 41 (8): 3393–3395.
2. Каабак М.М., Горяйнов В.А., Зокоев А.К. и др. Десятилетний опыт применения раннего плазмафереза после пересадки почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2009; 11 (1): 28–33.
Kaabak M.M., Gorjajnov V.A., Zokoev A.K. et al. Ten-year experience of early plasmapheresis after kidney transplantation. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov.* 2009; 11 (1): 28–33. [In Rus]
3. Садовников В.И., Сандриков В.А., Каабак М.М. и др. Влияние плазмафереза на функцию и внутриорганный кровоток почечного аллотрансплантата в раннем послеоперационном периоде. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2003; 3: 21–30.
Sadovnikov V.I., Sandrikov V.A., Kaabak M.M. et al. Effect of plasmapheresis on the function and renal allograft intraorganic blood flow in the early postoperative period. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov.* 2003; 3: 21–30. [In Rus]
4. Shah A., Nadasdy T., Arend L. et al. Treatment of C4d-positive acute humoral rejection with plasmapheresis

- and rabbit polyclonal antithymocyte globulin. *Transplantation*. 2004; 77 (9): 1399–1405.
5. White B. Plasmapheresis in the treatment of acute vascular rejection: an experience on a dialysis unit. *J Ren Care*. 2006; 32 (4): 208–209.
 6. Bartel G., Schwaiger E., Böhmig G.A. Prevention and treatment of alloantibody-mediated kidney transplant rejection. *Transpl Int*. 2011; 24 (12): 1142–1155.
 7. Ibernón M., Gil-Vernet S., Carrera M. et al. Therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral rejection in kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2005; 37 (9): 3743–3745.
 8. Ward D.M. Conventional apheresis therapies: A review. *J Clin Apher*. 2011; 26 (5): 230–238.
 9. Lennertz A., Fertmann J., Thomae R. et al. Plasmapheresis in C4d-positive acute humoral rejection following kidney transplantation: a review of 4 cases. *Ther Apher Dial*. 2003; 7 (6): 529–535.
 10. Marks S. Therapeutic plasmapheresis: recognizing complications as soon as possible. *Pflege Z*. 2005; 58 (11): 696–698.
 11. Pruijm M.T., Vogt B., Cherpillod A. Plasmapheresis, a safe treatment when applied to the correct indication and with awareness of the complications. *Ned. Tijdschr Geneesk*. 2008; 152 (42): 2261–2266.
 12. Gungor O., Sen S., Kircelli F. et al. Plasmapheresis therapy in renal transplant patients: five-year experience. *Transplant Proc*. 2011; 43 (3): 853–857.
 13. Higgins R., Lowe D., Hathaway M. et al. Double filtration plasmapheresis in antibody-incompatible kidney transplantation. *Ther Apher Dial*. 2010; 14 (4): 392–399.
 14. Tanabe K. Double-filtration plasmapheresis. *Transplantation*. 2007; 84 (12 Suppl): S30–32.
 15. Matsuo N., Yamamoto H., Kobayashi A. et al. A case of accelerated acute rejection after ABO-compatible living unrelated kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2009; Suppl. 20: 23–26.
 16. Tanabe K., Tokumoto T., Ishida H. et al. ABO-incompatible renal transplantation at Tokyo Women's Medical University. *Clin Transpl*. 2003; 2003: 175–181.
 17. Uchida J., Iwai T., Kato M. et al. A novel approach to successful ABO-incompatible high-titer renal transplantation. *Transplant Proc*. 2008; 40 (7): 2285–2288.

Статья поступила в редакцию 10.02.2014 г.