

DOI: 10.15825/1995-1191-2016-2-125-130

## ТРУДНЫЕ РЕШЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ГУМОРАЛЬНОГО ОТТОРЖЕНИЯ ПЕРЕСАЖЕННОЙ ПОЧКИ

*А.И. Сушков, А.В. Шаршаткин*

ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов»  
Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Несмотря на многочисленные исследования, консенсус в отношении критериев диагностики и методов лечения острого гуморального отторжения почечного трансплантата до сих пор не достигнут. В данном наблюдении мы приводим случай развития раннего тяжелого гуморального отторжения. Прогрессивное ухудшение состояния больного на фоне терапии и ее неэффективность привели к решению об удалении трансплантата. Однако на операции трансплантат имел жизнеспособный вид и не был удален. Повторный курс терапии отторжения (плазмаферез, антиtimoцитарный глобулин, внутривенный иммуноглобулин и ритуксимаб) оказался эффективным. К настоящему моменту срок наблюдения составляет 1 год, функция трансплантата остается удовлетворительной и стабильной.

*Ключевые слова:* трансплантация почки, отторжение трансплантата.

## CHALLENGES IN TREATMENT OF RENAL GRAFT ACUTE ANTIBODY-MEDIATED REJECTION

*A.I. Sushkov, A.V. Sharshatkin*

V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Diagnostic criteria and treatment protocols for acute antibody-mediated rejection (AMR) of kidney allograft remain controversial. We report the case of early severe AMR after primary kidney transplantation. The graft removal was considered in the absence of treatment efficacy and in the presence of systemic inflammatory response syndrome. However, at surgery the graft looked normal and it was not removed. The repeated treatment course (plasmapheresis, antithymocyte globulin, intravenous immunoglobulin and rituximab) was effective. The patient has good and stable graft function in 1 year after transplantation.

*Key words:* kidney transplantation, graft rejection.

### ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних десяти лет одной из наиболее актуальных проблем клинической трансплантации почки является профилактика и лечение острого антителоопосредованного (гуморального) отторжения [1, 2]. Это обусловлено целым рядом факторов и обстоятельств. Во-первых, наблюдается устойчивый рост количества кандидатов в «листах ожидания», которые имеют предсуществующие анти-HLA антитела, при этом большинство этих пациентов нуждается в повторной трансплантации [3]. Во-вторых, это внедрение в рутинную лабораторную практику сверхчувствительных твердофазных методов определения специфичности и количества анти-HLA антител, которые радикальным образом

усовершенствовали процесс диагностики [4]. Использование для десенсибилизации и лечения отторжения новых, не входящих в «классический» арсенал иммуносупрессивных препаратов стало возможным и доступным в рамках небольших трансплантационных программ, а не только в ведущих мировых центрах.

С другой стороны, острое гуморальное отторжение – относительно редкое иммунологическое осложнение, встречающееся с частотой 1–10% и характеризующееся разнообразными клиническими, морфологическими и лабораторными проявлениями [1].

Идеология лечения гуморального отторжения заключается в удалении донор-специфических анти-

**Для корреспонденции:** Сушков Александр Игоревич. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.  
Тел. (916) 177-89-24. E-mail: sushkov.transpl@gmail.com.

**For correspondence:** Sushkov Alexander Igorevich. Address: 1, Shchukinskaya St., Moscow, 123182, Russian Federation.  
Tel. (916) 177-89-24. E-mail: sushkov.transpl@gmail.com.

тел с помощью плазмафереза или иммуноадсорбции и попытке заблокировать гуморальный ответ на аллоантигены с помощью внутривенного иммуноглобулина, ритуксимаба, антитимоцитарного глобулина и ряда других, менее распространенных препаратов.

Предлагаемые разными центрами схемы лечения и десенсибилизации существенным образом различаются между собой, более того, обычным является периодическая модификация схемы лечения в рамках одной трансплантационной программы [5]. В связи с этим крайне затруднено проведение масштабных рандомизированных исследований или обобщение результатов отдельных серий наблюдений, которые позволили бы выработать рекомендации с высокой степенью достоверности и доказательности.

За 5 лет, начиная с января 2011 года, в нашем Центре последовательно выполнено 611 трансплантаций почки, доля родственных трансплантаций составила 43%. Острое гуморальное отторжение было диагностировано у 19 пациентов (у 13 – после трупной трансплантации, у 6 – после родственной), для лечения использовались различные комбинации следующих терапевтических опций: плазмаферез, пульс-терапия глюкокортикостероидами, ритуксимаб, внутривенный иммуноглобулин, антитимоцитарный иммуноглобулин. В 13 наблюдениях терапия была эффективной, что позволило добиться восстановления удовлетворительной и стабильной функции трансплантатов, в остальных случаях, несмотря на предпринятые меры, иммунологическое повреждение носило необратимый характер.

Далее мы приводим клиническое описание случая успешного лечения тяжелого острого гуморального отторжения с комментариями.

*Пациентка Людмила Ц., 38 лет, с 2008 года получала лечение программным гемодиализом по поводу терминальной почечной недостаточности в исходе хронического гломерулонефрита. С января 2012 года находилась в листе ожидания на трансплантацию почки. Ежемесячно с помощью микролимфоцитотоксического теста проводилось определение уровня предсуществующих анти-HLA антител. В течение 2,5 года, вплоть до момента трансплантации, уровень антител колебался в пределах от 0 до 50% (рис. 1).*

*2 апреля 2014 года в связи с наличием донорского органа (предоставлен Московским координационным центром органного донорства) пациентка была вызвана в клинику.*

*Сведения о доноре: мужчина, 24 года, смерть головного мозга в результате черепно-мозговой травмы. Гемодинамика стабильная без вазопрессорных и кардиотонических препаратов вплоть до изъятия органов, диурез за последние 24 часа – 5200 мл, за последний час – 200 мл. Уровень сывороточного креатинина за 12 часов до изъятия – 85 мкмоль/л.*

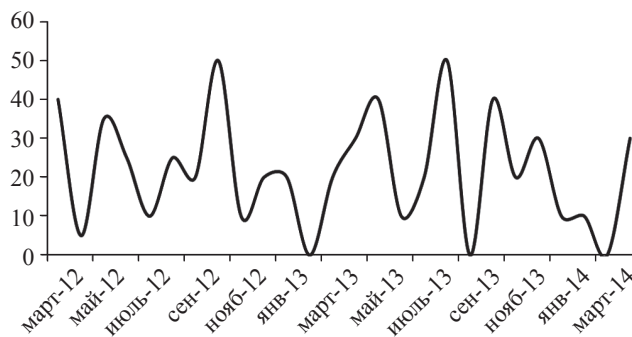


Рис. 1. Динамика уровня предсуществующих антител во время ожидания трансплантации

Fig. 1. Panel-reactive antibodies level in patient waiting for kidney transplantation

*Произведено мультиорганное изъятие по стандартной методике, для последующей трансплантации получены сердце, печень, две почки. В качестве консервирующего раствора использовался Кустодиол.*

*Данные предоперационных иммунологических тестов приведены в табл. 1.*

Таблица 1

**Данные предоперационного иммунологического обследования**  
**The results of pre-transplant immunology evaluation**

Параметр	Донор	Реципиент
Группа крови	B(III)	B(III)
HLA-типирование	A3, A3; B7, B35; DR13, DR15	A2, A24; B7, B7; DR1, DR15
Несовместимые HLA антигены	<b>A3, B35, DR13</b>	
Уровень предсуществующих антител		Максимальный: 50% Текущий: 30%
Кросс-матч	Отрицательный	

*На момент подачи пациентки в операционную срок консервации трансплантата составлял 17 ч.*

**Комментарий**

Стандартным в практике нашего Центра является индукция иммуносупрессии базиликсимабом. В данном наблюдении имелся ряд обстоятельств, определяющих повышенный иммунологический риск и риск отсроченной функции трансплантата: максимальный и текущий уровень предсуществующих антител, 3 несовместимости по HLA, в том числе несовместимость по локусу DR, пролонгированный срок холодовой ишемии. В связи с этим было принято решение об индукции иммуносуп-

рессии поликлональными антитимоцитарными антителами (тимоглобулин) в дозе 1,0 мг/кг в течение первых 4 дней. Помимо профилактики иммунологических рисков такая индукционная терапия позволяет не использовать высокие дозы ингибиторов кальциневрина, и соответственно, избегать нефротоксического действия такролимуса.

Перед трансплантацией было возможным выполнить сеанс плазмафереза. Однако иммунологический риск в данной ситуации расценивался как повышенный, но не крайне высокий: в период ожидания пациентка не имела частой положительной перекрестной лимфоцитотоксической пробы с другими донорами, предоперационный кросс-матч был отрицательным, а проведение процедуры еще больше удлинит срок консервации трансплантата, поэтому выполнение плазмафереза было признано нецелесообразным.

*Трансплантация почки была выполнена по стандартной методике: левая почка пересажена в правую подвздошную область. Интраоперационных осложнений не отмечалось, после реперфузии трансплантат приобрел удовлетворительный цвет и тургор, наблюдалось поступление мочи в умеренном темпе. Срок холодовой ишемии составил 19 часов 40 минут, продолжительность тепловой ишемии – 25 минут. Интраоперационно внутривенно введено 50 мг тимоглобулина и 500 мг метилпреднизолона. Стартовая поддерживающая иммуносупрессивная терапия: такролимус 8 мг/сут (0,16 мг/кг) и метилпреднизолон 16 мг. Препараты микофеноловой кислоты не назначались до завершения индукции тимоглобулином.*

*Диурез в первые 12 часов после операции – 1400 мл, в последующие 12 часов резкое сокращение темпа мочеотделения, далее в течение первой послеоперационной недели суточный диурез составлял не более 50 мл, проводились сеансы гемодиализа. При ежедневных ультразвуковых исследованиях трансплантата сосудистые анастомозы были проходимы, индекс сопротивления на сегментарных и дуговых артериях трансплантата был в пределах 0,8–1,0, объем трансплантата имел тенденцию к увеличению.*

*В течение первой послеоперационной недели было выполнено 4 введения тимоглобулина в дозе 50 мг (дни 0, 1, 2, 3), с четвертого послеоперационного дня в схему поддерживающей иммуносупрессии включен микофенолата мофетил в суточной дозе 2000 мг, концентрация такролимуса в крови 3,5–6,0 нг/мл. На 7-й день выполнена пункционная биопсия трансплантата.*

*По данным световой микроскопии гистологическая картина соответствовала сверхострому отторжению. При иммуногистохимическом анализе выявлена распространенная линейная фиксация компонентов C3d и C4d в стенках подавляющего*

*большинства перитубулярных капилляров. По данным скрининга на наличие анти-HLA антител, выполненного методом Lumiplex в день трансплантации и в день биопсии, обнаружены антитела к I и II классу HLA, средняя интенсивность флуоресценции микросфер, которые содержали на своей поверхности несовместимые HLA антигены, лежала в пределах от 3000 до 12 000 единиц.*

## Комментарий

Учитывая клиническую картину, данные морфологических методов исследования, наличие высоких уровней донор-специфических антител, не возникало сомнений, что у больной развилось антителоопосредованное отторжение. Однако клиническую форму отторжения – сверхострое, ускоренное или острое – определить было невозможно. Несмотря на то что данные биопсии свидетельствовали о сверхостром типе, этот вариант нам представлялся наименее вероятным, так как на протяжении всего времени после трансплантации при УЗИ в трансплантате определялся удовлетворительный кровоток, отчетливо дифференцировался корковый слой, у пациентки отсутствовали признаки интоксикации, характерные для первично не функционирующего трансплантата. В связи этим было принято решение начать лечение отторжения.

*В тот же день начата трехдневная пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 500 мг в день, внутривенно. На следующее утро проведен сеанс плазмафереза с объемом замещения 2700 мл, после которого внутривенно введено 5 г (100 мг/кг) сывороточного иммуноглобулина (гамунекс). В течение следующей недели проведено еще 2 сеанса плазмафереза, три раза введен иммуноглобулин в дозе 5 г, однако восстановления функции не происходило.*

*В течение этого времени прогрессивно усугублялась тромбоцитопения, анемия (концентрация гемоглобина снижалась до 50 г/л), что потребовало трансфузии 2 доз эритроцитарной массы. При повторной пункционной биопсии морфологическая картина оставалась прежней.*

## Комментарий

Следует помнить, что в отличие от трансплантации сердца или печени при пересадке почки ранняя дисфункция или отсутствие функции трансплантата не являются угрожающими для жизни реципиента, а сама трансплантация почки является не операцией спасения, а методом увеличения продолжительности и улучшения качества жизни.

Лечение гуморального отторжения представляет собой комбинированное применение иммунодепрессантов и плазмафереза в интенсивном режиме (боль-



шие объемы замещения – 50–60 мл/кг, короткие временные интервалы между сеансами – через день), кроме того, отсутствие функции трансплантата диктует необходимость в проведении программных сеансов гемодиализа (обычно 3 процедуры в неделю). Естественными осложнениями, индуцированными эфферентными процедурами, являются нарастающие анемия и тромбоцитопения, которые усиливаются токсическим действием иммунодепрессантов. Еще одно побочное явление, обычно возникающее при лечении гуморального отторжения, – это лейко- и нейтропения, что является серьезным фактором риска инфекционных осложнений. При протекающем отторжении у реципиента могут появляться и быстро нарастать проявления синдрома системного воспалительного ответа. Воспалительные процессы в трансплантате вызывают выраженное увеличение его объема, что может привести к разрыву паренхимы и острому кровотечению.

Таким образом, иммунные реакции в организме реципиента, а также побочные и нежелательные эффекты, обусловленные интенсивной иммуносупрессией, в определенных случаях могут представлять значимый риск не только для здоровья, но и для жизни пациента. В ситуации, когда потенциальная польза от лечения минимальна, а риски прогрессивно нарастают, обоснованным является прекращение интенсивного лечения отторжения. Часто удаление пересаженной почки и полная отмена иммуносупрессивной терапии может быть наиболее эффективным способом улучшения состояния реципиента. Такое решение, безусловно, представляет собой эмоциональные трудности как для врача, так и для пациента.

Не наблюдая эффекта от проводимого лечения, учитывая нарастающую анемию, слабость пациентки, резко увеличенный в объеме трансплантат «каменной» консистенции, который, по нашему мнению, представлял угрозу разрыва капсулы и паренхимы, на 16-й послеоперационной день было принято решение остановить лечение отторжения, выполнить ревизию послеоперационной раны и удалить трансплантат. Выполнив доступ к трансплантату, было обнаружено, что почка имеет нормальный розовый цвет и выглядит жизнеспособной. От удаления трансплантата решено воздержаться. Незамедлительно после окончания операции возобновлено лечение плазмаферезом, внутривенным иммуноглобулином, проведено 3 инфузии тимоглобулина по 50 мг. На фоне терапии стало отмечаться ежедневное постепенное увеличение диуреза, на 27-й день стало возможным отказаться от продолжения сеансов гемодиализа, уровень азотистых шлаков нормализовался к 35-му дню после трансплантации. С целью профилактики повторного образования антител на 42-й день выполнена инфузия ритуксимаба в дозе 200 мг. Схема индукционной

иммуносупрессии и лечения гуморального отторжения представлена на рис. 2.

На 45-й день пациентка выписана из клиники с уровнем сывороточного креатинина 82 мкмоль/л, далее регулярно наблюдалась в поликлинике Центра. В данном наблюдении, несмотря на сочетания значимых факторов риска, в послеоперационном периоде инфекционных осложнений не было. В качестве антибактериальной профилактики непосредственно после трансплантации и после повторной операции применяли цефтриаксон 2 г в день, внутривенно, противогрибковая профилактика – флуконазол 50 мг в день *per os*, до 24-го дня профилактика цитомегаловирусной инфекции проводилась ганцикловиром (доза рассчитывалась исходя из скорости клубочковой фильтрации), далее валганцикловиром в суточной дозе 450 мг, профилактика пневмоцистной пневмонии – ко-тримоксазолом 480 мг в день.

Через 3 месяца после трансплантации при плановом визите наряду с рутинными методами лабораторных исследований было выполнено определение специфичности и уровня анти-HLA антител методом *Luminex Single Antigen Bead* (рис. 3).

Были обнаружены антитела к антигенам I и II класса HLA, значение показателя *cPRA* (*calculated panel-reactive antibodies*) составило 14 и 17% соответственно. Специфичными к антигенам донора были только анти-DR13 антитела (на рис. 3 отмечено черным цветом) с *MFI* 1673 единицы, остальные антитела были не-донор-специфическими, и их *MFI* в основном не превышала 2500 единиц. Максимальный показатель *MFI* – 4967 единиц – был зарегистрирован для анти-B13 антител.

Клинический анализ крови без грубых отклонений: гемоглобин 120 г/л, лейкоциты  $7,0 \times 10^9$  кл/л, тромбоциты  $165 \times 10^9$  кл/л.

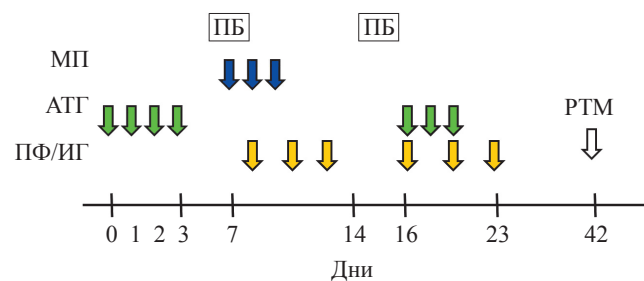


Рис. 2. Схема индукции иммуносупрессии и лечения гуморального отторжения: ПБ – пункционная биопсия, МП – метилпреднизолон, АТГ – антитимоцитарный иммуноглобулин, ПФ – плазмаферез, ИГ – внутривенный иммуноглобулин, РТМ – ритуксимаб

Fig. 2. The course of induction immunosuppression and treatment of antibody-mediated rejection: ПБ – transplant biopsy, МП – methylprednisolone, АТГ – antithymocyte immunoglobulin, ПФ – plasmapheresis, ИГ – intravenous immunoglobulin, РТМ – rituximab

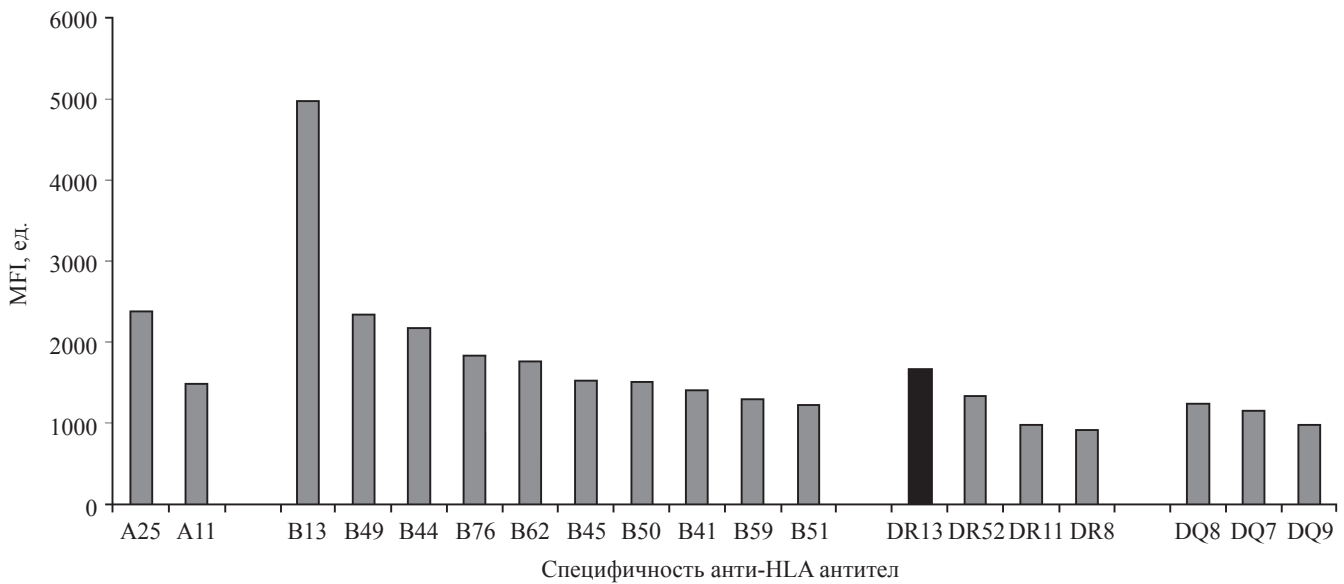


Рис. 3. Результаты исследования уровня и специфичности анти-HLA антител методом Luminex Single Antigen Bead через 3 месяца после трансплантации почки: MFI – средняя интенсивность флуоресценции

Fig. 3. The level and specificity of anti-HLA antibodies detected with Luminex Single Antigen Bead assay in 3 month after kidney transplantation: MFI – mean fluorescence intensity

*Биохимический анализ крови: креатинин 90 мкмоль/л, мочевины 9,2 ммоль/л, общий белок 75 г/л, альбумин 40 г/л, АСТ 16 Ед/л, АЛТ 14 Ед/л, общий билирубин 12 мкмоль/л, глюкоза 4,3 ммоль/л.*

*Общий анализ мочи: относительная плотность 1017, лейкоциты 1–2 в п/зр., эритроциты 2–3 в п/зр., цилиндры отсутствуют, слизь отсутствует, белок 0,032 г/л.*

*Концентрация такролимуса в крови (C<sub>0</sub>) – 11,0 нг/мл.*

*Иммуносупрессивная терапия: такролимус 16 мг/сут, микофенолата мофетил 2000 мг/сут, метилпреднизолон 12 мг/сут.*

## Комментарий

В настоящее время отсутствует единое мнение о критериях успешного лечения гуморального отторжения; в качестве возможных рассматриваются:

- восстановление функции трансплантата (нормализация уровня азотистых шлаков в крови, адекватный диурез, нормальный анализ мочи);
- исчезновение морфологических признаков отторжения при световой микроскопии и иммуногистохимическом анализе биоптата пересаженной почки;
- полное исчезновение из циркуляции донор-специфических антител.

Очевидно, что при достижении всех перечисленных условий с большой степенью уверенности можно считать эпизод отторжения вылеченным, однако в реальной клинической практике наиболее простым и часто используемым методом ос-

тается лабораторный мониторинг функции трансплантата.

Во многих трансплантационных центрах, включая наш, биопсия трансплантата почки относится к рутинным методам исследования, однако выполняется только при наличии показаний: рост уровня креатинина более чем на 20% и/или суточная протеинурия более 1 г. Поэтому при этом контрольном визите биопсия не выполнялась.

Анализ уровня и специфичности анти-HLA антител показал, с одной стороны, уменьшение суммарного количества анти-HLA антител и сокращение спектра сенсibilизации, с другой стороны, у пациентки сохраняются донор-специфические антитела (к антигену DR13), а также не-донор-специфические антитела к антигенам HLA I и II класса.

В данной ситуации нами был выбран консервативный подход, который заключается в регулярном мониторинге функции трансплантата и поддержании адекватного уровня иммуносупрессии (трехкомпонентная схема с целевыми концентрациями такролимуса в крови 8–12 нг/мл, с полной дозой микофенолатов, постепенным снижением дозы стероидов, но без их отмены).

В качестве альтернативной стратегии можно рассматривать протокольное выполнение пункционных биопсий (например, по графику: через 3 месяца после трансплантации, через 6 месяцев, через 12 месяцев и далее ежегодно) с одновременной оценкой функции трансплантата и определением уровня и специфичности анти-HLA антител.

Возобновление лечения отторжения при наличии невысокого уровня донор-специфических ан-

ти-HLA антител в отсутствие нарушения функции трансплантата теоретически возможно рассматривать как меру профилактики рецидива отторжения в будущем и улучшения прогноза длительной выживаемости трансплантата, однако в настоящее время отсутствуют достоверные данные, подтверждающие безопасность и эффективность такого подхода.

*К настоящему времени срок наблюдения за пациенткой составляет 1 год, функция трансплантата остается стабильной и удовлетворительной, уровень креатинина 100 мкмоль/л.*

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острое гуморальное отторжение в ранние сроки после трансплантации почки является серьезным иммунологическим осложнением, часто носит необратимый характер и приводит к утрате трансплантата. Дискутабельным остается вопрос о сроках появления донор-специфических антител (предсуществующие или *de novo*), вызывающих раннее гуморальное отторжение. Анализируя собственный опыт из 19 наблюдений, включая случай, описанный выше, в 17 случаях пациенты имели один или несколько предтрансплантационных факторов риска наличия донор-специфических антител:

- повторная трансплантация;
- гемотрансфузии;
- не нулевой уровень предсуществующих антител в период ожидания.

Этот факт убеждает нас, что в подавляющем большинстве случаев сенсibilизация и формирование анти-HLA антител происходит еще до трансплантации, а развитие отторжения является следствием активации иммунной системы реципиента в ответ на повторное попадание чужеродного антигена.

Таким образом, рациональным представляется в группе пациентов с факторами риска до трансплантации проводить углубленное иммунологическое обследование с определением уровня и специфичности анти-HLA антител. Также необходимо выполнение и донору, и реципиенту HLA-типирования с высоким разрешением. Задачами иммунологического подбора донорского органа следует считать, во-первых, отсутствие у донора тех антигенов HLA, к которым у кандидата на трансплантацию есть антитела, и во-вторых, достижение максимальной совместимости по системе HLA [6]. Недостатком такого метода, особенно в группе высокосенсибилизированных пациентов, является значимое увеличение сроков ожидания трансплантации.

Если иммунологический подбор неэффективен, и более того, бесперспективен ввиду широкой сенсibilизации кандидата, следует рассмотреть вопрос о проведении пациенту предоперационной десенсибилизации [7]. Схема десенсибилизации

может быть аналогична схеме лечения гуморального отторжения, т. е. основана на применении эфферентных методов удаления антител в комбинации с фармакологическими агентами (ритуксимаб, внутривенный иммуноглобулин) или может быть дополнена новыми перспективными препаратами – бортезомиб, экулизумаб [8, 9].

Использование методов персонализированного иммунологического подбора, в определенных случаях в комбинации с предтрансплантационной десенсибилизацией, позволит сократить частоту эпизодов острого гуморального отторжения, и следовательно, снизить потребность в проведении интенсивного и потенциально опасного для пациента лечения отторжения.

*Авторы благодарят сотрудников отделения пересадки почки и печени, лаборатории иммунологического мониторинга, а также своего Учителя – профессора Я.Г. Мойсюка.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kim M, Martin ST, Townsend KR, Gabardi S. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment options. *Pharmacotherapy*. 2014 Jul; 34 (7): 733–744. doi: 10.1002/phar.1426.
2. Iyer HS, Jackson AM, Zachary AA, Montgomery RA. Transplanting the highly sensitized patient: trials and tribulations. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013 Nov; 22 (6): 681–688. doi: 10.1097/MNH.0b013e328365b3b9.
3. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Stewart DE et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant*. 2015 Jan; 15 Suppl 2: 1–34. doi:10.1111/ajt.13195.
4. Picascia A, Infante T, Napoli C. Luminex and antibody detection in kidney transplantation. *Clin Exp Nephrol*. 2012 Jun; 16 (3): 373–381. doi: 10.1007/s10157-012-0635-1.
5. Marfo K, Lu A, Ling M, Akalin E. Desensitization protocols and their outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Apr; 6 (4): 922–936. doi: 10.2215/CJN.08140910.
6. Zachary AA, Montgomery RA, Leffell MS. Defining unacceptable HLA antigens. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008 Aug; 13 (4): 405–410. doi: 10.1097/MOT.0b013e3283071450.
7. Montgomery RA, Warren DS, Segev DL, Zachary AA. HLA incompatible renal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012 Aug; 17 (4): 386–392. doi: 10.1097/MOT.0b013e328356132b.
8. Shah N, Meouchy J, Qazi Y. Bortezomib in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2015 Dec; 20 (6): 652–656. doi: 10.1097/MOT.0000000000000252.
9. Johnson CK, Leca N. Eculizumab use in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2015 Dec; 20 (6): 643–651. doi: 10.1097/MOT.0000000000000249.

*Статья поступила в редакцию 25.04.2016 г.  
The article was submitted to the journal on 25.04.2016*