

DOI:10.23873/2074-0506-2018-10-1-35-41

Выбор иммуносупрессивной терапии в зависимости от уровня антител к HLA при трансплантации почки

Н.В. Боровкова, А.В. Пинчук, Н.В. Шмарина, Н.В. Доронина, Р.В. Сторожев

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3Контактная информация: Наталья Валерьевна Боровкова, д-р мед. наук, заведующая научной лабораторией трансплантации клеток и иммунотипирования НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского,
e-mail: borovkovanv@yandex.ru

Дата поступления статьи: 14.09.2017

Принята в печать: 31.01.2018

С целью разработки схем иммуносупрессии, учитывающих степень сенсibilизации пациента к антигенам главного комплекса гистосовместимости, обследованы 123 пациента после трансплантации почки. В зависимости от выбора иммуносупрессивной терапии сформировали две группы. В основную группу вошли 55 пациентов, которым иммуносупрессию назначали в зависимости от степени сенсibilизации к HLA. В группе сравнения 68 больных получали базовую иммуносупрессию, включающую ингибиторы кальцинейрина, препараты микофеноловой кислоты и кортикостероиды. Антитела к HLA при постановке в лист ожидания оценивали по средней интенсивности флуоресценции (MFI) на платформе Luminex. Выявлено, что у высокосенсибилизированных к HLA реципиентов для предупреждения развития реакции отторжения показано назначение антитимоцитарных поликлональных антител, в том числе в сочетании с сеансами плазмафереза сразу после операции. При средней степени сенсibilизации к HLA больных рекомендуется проводить базовую иммуносупрессию в сочетании с введением моноклональных антител (симулект), введение поликлональных антител следует осуществлять только при необходимости (снижение темпа диуреза, повышение уровня креатинина в крови и др.). Несенсибилизированным пациентам для индукции толерантности достаточно базовой иммуносупрессии. Назначение иммуносупрессивной терапии в зависимости от степени предшествующей сенсibilизации к HLA позволяет значительно улучшить результаты лечения реципиентов почки в посттрансплантационном периоде.

Ключевые слова: трансплантация почки, антитела к HLA, иммуносупрессивная терапия

Боровкова Н.В., Пинчук А.В., Шмарина Н.В. и др. Выбор иммуносупрессивной терапии в зависимости от уровня антител к HLA при трансплантации почки. Трансплантология. 2018;10(1):35–41. DOI:10.23873/2074-0506-2018-10-1-35-41

The choice of immunosuppressive therapy depending on the level of anti-HLA antibodies in kidney transplantation

N.V. Borovkova, A.V. Pinchuk, N.V. Shmarina, N.V. Doronina, R.V. Storozhev

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow 129090 Russia

Correspondence to: Natal'ya V. Borovkova, Dr. Med. Sci., Head of the Research Laboratory for Cell Transplantation and Immunotyping, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, e-mail: borovkovanv@yandex.ru

Received: 14 September 2017

Accepted for publication: 31 January 2018

Seeking to develop immunosuppression regimens that would take into account the patient's level of sensitization to the antigens of the main histocompatibility complex, we studied 123 patients after kidney transplantation. Depending on the choice of immunosuppressive therapy, two groups were formed. The study group included 55 patients who received the immunosuppression regimen adapted to their HLA sensitization level. In the comparison group, 68 patients received baseline immunosuppression, including calcineurin inhibitors, mycophenolic acid preparations, and corticosteroids. Anti-HLA antibody detection was performed by assessing the mean fluorescence intensity (MFI) on the Luminex platform when patient's placing on the transplant waiting list. It was found that highly HLA-sensitized recipients should receive anti-thymocyte polyclonal antibodies with or without plasmapheresis immediately after surgery in order to prevent the rejection reaction. The moderately HLA-sensitized patients should receive the baseline immunosuppression in combination with administration of monoclonal antibodies (simulekt); the polyclonal antibodies should be administered only if necessary (in decreased diuresis rate, increased creatinine, etc.). In unsensitized patients, the baseline immunosuppression is enough to induce tolerance. Thus, the administration of immunosuppressive therapy adapted to the pre-existing HLA-sensitization level can significantly improve the treatment outcomes in kidney transplant recipients in the post-transplant period.

Keywords: kidney transplantation, HLA antibodies, immunosuppression therapy

Borovkova N.V., Pinchuk A.V., Shmarina N.V., et al. The choice of immunosuppressive therapy depending on the level of anti-HLA antibodies in kidney transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2018;10(1):35–41. (In Russian). DOI:10.23873/2074-0506-2018-10-1-35-41

АТ – антитела
ИСТ – иммуносупрессивная терапия

MFI – mean fluorescence intensity

В настоящее время в трансплантологии используется широкий арсенал эффективных иммуносупрессивных препаратов, что привело к очевидному улучшению выживания трансплантата как в раннем, так и позднем послеоперационных периодах. С другой стороны, чрезмерное подавление иммунитета реципиента связано со значительным риском развития онкологических заболеваний, оппортунистических инфекций и нарушения обмена веществ. Таким образом, одной из ключевых задач современной трансплантологии оказывается поиск идеальной иммуносупрессивной терапии (ИСТ), позволяющей вызвать стойкую толерантность иммунной системы по отношению к трансплантированному органу при сохранении достаточного ответа на любой другой антиген. В этой связи важными являются наличие маркеров, позволяющих выбрать необходимый для конкретного реципиента спектр иммуносупрессантов, и оценить эффективность проводимой терапии.

При трансплантации почки одним из критериев выбора иммуносупрессии может служить предшествующая сенсibilизация реципиента к антигенам главного комплекса гистосовместимости. Известно, что антитела (АТ) к HLA встречаются у 30% реципиентов из листа ожидания [1–3]. Они являются ключевым фактором развития сверхострого, острого и хронического отторжения трансплантата и оказывают негативное влияние на его функцию и течение раннего посттрансплантационного периода [4]. В этой связи при подготовке реципиента к пересадке органа исследователи рекомендуют проводить десенсибилизирующую терапию [5–7], в том числе использовать сеансы плазмафереза и назначать моноклональные АТ, направленные против В-лимфоцитов. В то же время ведение сенсibilизированных пациентов в послеоперационном периоде, вопросы подбора оптимальной схемы иммуносупрессии остаются до конца не изученными.

Многие фармацевтические компании пытаются разработать оптимальный лекарственный препарат для подавления иммунной системы, который бы позволил найти идеальный баланс эффективности и безопасности. За два последних десятилетия создано немало иммуносупрессивных препаратов, часть из которых сегодня широко применяется в разнообразных прото-

колах иммуносупрессии после трансплантации органов. Важным достижением является внедрение в клиническую практику отечественной трансплантологии химерных моноклональных АТ – базиликсимаба и даклизумаба, действие которых направлено против альфа-цепи рецептора интерлейкина-2 (антиген CD25), экспрессируемого на поверхности Т-лимфоцитов в ответ на стимуляцию антигенами. Использование анти-CD25-моноклональных АТ в виде индукции наряду с трехкомпонентной схемой ИСТ (ингибиторы кальцинейрина, микофенолата мофетил и кортикостероиды) позволило снизить частоту острого отторжения нефротрансплантата с 40–35 до 18,28–14,5% [8]. Одними из важных качеств данных препаратов были отличная переносимость у пациентов и отсутствие серьезных побочных эффектов. Так, если в 2007 г. в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского индукцию моноклональными АТ применяли у 60% больных, то уже к 2010 г. ее использовали у 94% реципиентов. Такой хороший иммунологический эффект профилактики острого отторжения у несенсибилизированных к HLA реципиентов позволил хирургам в большинстве случаев не применять поликлональные АТ. Поликлональные АТ – иммуноглобулин антигитотитарный (АТГАМ, тимоглобулин), – действие которых направлено против активации Т-клеток (CD2, CD3, CD8, CD11a, CD25, HLA-Dr и HLA I класса), до сих пор остаются одними из главных препаратов для лечения острого отторжения трансплантированных органов. Однако выраженные побочные эффекты не дают возможности их применения у широкого круга больных.

Таким образом, несмотря на успехи современной трансплантологии и фармакологии, наличие высокоэффективных иммуносупрессивных препаратов, требуется дальнейшая разработка протоколов терапии, обеспечивающих подавление реакции иммунной системы на аллогенный орган и сохранную защитную функцию против инфекционных агентов и новообразований, в том числе учитывающих степень сенсibilизации пациента к антигенам главного комплекса гистосовместимости донора.

Цель: оценить возможность достижения иммуносупрессии при разной степени сенсibilизации пациента к антигенам главного комплекса гистосовместимости.

Материал и методы

Обследованы 123 пациента (58 мужчин и 68 женщин), которым в период с 2011 по 2016 г. в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского была выполнена трансплантация почки. Возраст больных на момент трансплантации составлял в среднем $41,0 \pm 9,4$ года ($x \pm \sigma$), степень несовместимости (мисматч) – от 4 до 6. Хроническая почечная недостаточность, потребовавшая пересадки почки, развилась вследствие хронического гломерулонефрита, пиелонефрита, поликистоза почек, системных заболеваний или на фоне сахарного диабета I типа.

В зависимости от выбора ИСТ мы сформировали две группы.

В основную группу включили 55 пациентов, которым иммуносупрессию назначали в зависимости от степени сенсibilизации к HLA. Больные ($n = 24$) с высоким содержанием АТ к HLA помимо базовой иммуносупрессии с первых суток после трансплантации получали индукцию: моноклональными АТ – в 9 случаях, в комбинации с сеансами плазмафереза – в 2, поликлональными АТ – в 5 и поликлональными АТ в комбинации с сеансами плазмафереза – в 8. Пациенты со средним уровнем АТ ($n = 16$) дополнительно к базовой иммуносупрессии получали индукцию моноклональными АТ в 7 наблюдениях, в комбинации с сеансами плазмафереза – в 2; поликлональные АТ назначали 5 реципиентам и совместно с плазмаферезом – 2. Несенсибилизированным к антигенам главного комплекса гистосовместимости реципиентам ($n = 15$) в 2 случаях проводили индукцию моноклональными АТ и в 1 – поликлональными АТ, остальные 12 пациентов получали только базовую иммуносупрессию, включающую сочетание ингибиторов кальцинейрина, препаратов микофеноловой кислоты и кортикостероидов.

В группе сравнения 68 больных получали базовую иммуносупрессию. Коррекцию иммуносупрессии, в том числе назначение моно- и поликлональных АТ, проведение плазмафереза и др., проводили только в случае появления клинических признаков развития осложнений в раннем послеоперационном периоде.

АТ к главному комплексу гистосовместимости исследовали в момент включения реципиента в лист ожидания, затем в раннем послеоперационном периоде на 7–21-е сутки в зависимости от клинической картины. Детекцию АТ к HLA проводили с помощью мультиплексного анализа на платформе Luminex с использова-

нием наборов LabScreen (One Lambda, США). Реактивность каждой сыворотки оценивали по флюоресцентному сигналу от каждой микросферы после коррекции неспецифического связывания по микросфере с негативным контролем. Если средняя интенсивность флюоресценции (MFI – mean fluorescence intensity) не превышала 500 ед., результат оценивали как отрицательный, при значениях MFI, равной 500–3000 у.е., регистрировали среднюю степень сенсibilизации к HLA, более 3000 у.е. – высокую степень.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программы Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Результаты обследования в группах сравнивали с применением точного критерия Фишера. Пороговый уровень значимости принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение

По степени сенсibilизации к HLA пациентов в основной группе и группе сравнения распределили следующим образом: с высокой степенью сенсibilизации – 24 и 11 больных, со средней – 16 и 19 и без АТ к HLA – 15 и 38 пациентов соответственно. Таким образом, в основной группе преобладали реципиенты, сенсibilизированные к HLA – 72,7% против 44,1% в группе сравнения – и, соответственно, имевшие более высокий риск развития реакции отторжения трансплантата в посттрансплантационном периоде.

Выбор иммуносупрессии у больных основной группы основывался на степени предшествующей сенсibilизации к HLA. Эффективность проводимой ИСТ оценивали по развитию реакции отторжения трансплантата (табл. 1–3). Криз отторжения диагностировали на основании клинических данных и подтверждали морфологическим исследованием биопсийного материала. В табл. 1 представлены результаты лечения 24 реципиентов с высоким уровнем предсуществующих АТ к HLA. Острое отторжение было диагностировано у 8 пациентов (33,3%), из них 4 реципиента получали только моноклональные АТ, 2 – моноклональные АТ в сочетании с сеансами плазмафереза, по 1 больному – поликлональные АТ и поликлональные АТ в комбинации с сеансами плазмафереза. Некупируемое отторжение, приведшее к утрате трансплантата почки, наблюдалось только у 2 реципиентов: один из них получал моноклональные анти-CD25-АТ, второй – моноклональные анти-CD25-АТ в комбинации с сеансами плазмафереза. Статистический анализ результа-

тов лечения высокосенсибилизированных к HLA реципиентов в раннем посттрансплантационном периоде проводили среди пациентов, получавших для индукции толерантности моноклональные анти-CD25-АТ ($n = 11$) и поликлональные антилимфоцитарные АТ ($n = 13$). Выявлено, что частота развития острого криза отторжения была статистически значимо в 3,5 раза ниже у больных, которым сразу после операции назначали поликлональные АТ по сравнению с результатами у пациентов, получавших моноклональные АТ ($p < 0,05$, точный критерий Фишера).

Среди пациентов основной группы со средним уровнем АТ к HLA ($n = 16$) в посттрансплантационном периоде острый криз отторжения развился у 3 из них, которым индукцию проводили только моноклональными АТ (табл. 2). Как видно из таблицы, статистически значимого различия в исходах трансплантации почки у пациентов, которым сразу после операции назначали поликлональные АТ ($n = 7$), по сравнению с аналогичными данными у больных, получавших монокло-

нальные анти-CD25-АТ ($n = 9$), не выявлено ($p > 0,05$).

При отсутствии предшествующей сенсибилизации к HLA ($n = 15$) криз отторжения был диагностирован только у 1 реципиента основной группы, который не получал индукцию ни моноклональными, ни поликлональными АТ (табл. 3). Статистически значимой разницы в развитии криза отторжения у пациентов, получавших базовую иммуносупрессию и индукцию иммунологической толерантности моно- или поликлональными АТ, не отмечено ($p > 0,05$).

Сравнительный анализ результатов лечения пациентов основной группы, которым назначали иммуносупрессивную терапию в зависимости от уровня АТ к HLA, и группы сравнения представлен в табл. 4. Эффективность проводимой терапии оценивали по развитию отторжения трансплантата. Как видно из таблицы, назначение иммуносупрессии в зависимости от степени предшествующей сенсибилизации к HLA позволило в целом снизить частоту развития острого криза отторжения на 13,4% (в 1,6 раза). При этом у сен-

Таблица 1. Схемы иммуносупрессивной терапии и результаты лечения высокосенсибилизированных к HLA реципиентов почки основной группы

Table 1. Immunosuppression therapy regimens and treatment outcomes in the highly HLA-sensitized kidney transplant recipients of the study group

Иммуносупрессивная терапия		Количество реципиентов	Острое отторжение	Количество реципиентов	Острое отторжение
Моноклональные анти-CD25-АТ + базовая ИСТ		9	4 (44,4%)	11	6* (54,5%)
Моноклональные анти-CD25-АТ + базовая ИСТ	+ плазмаферез	2	2 (100%)		
Поликлональные АТ + базовая ИСТ		5	1 (20%)	13	2 (15,4%)
Поликлональные АТ + базовая ИСТ	+ плазмаферез	8	1 (12,5%)		
		ВСЕГО		24	8 (33,3%)

*Различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 2. Схемы иммуносупрессивной терапии и результаты лечения реципиентов почки основной группы со средним уровнем антител к HLA

Table 2. Immunosuppression therapy regimens and treatment outcomes in the moderately HLA-sensitized kidney transplant recipients of the study group

Иммуносупрессивная терапия		Количество реципиентов	Острое отторжение	Количество реципиентов	Острое отторжение
Моноклональные анти-CD25-АТ + базовая ИСТ		7	3 (42,8%)	9	3 (33,3%)
Моноклональные анти-CD25-АТ + базовая ИСТ	+ плазмаферез	2	0		
Поликлональные АТ + базовая ИСТ		5	0	7	0
Поликлональные АТ + базовая ИСТ	+ плазмаферез	2	0		
		ВСЕГО		16	3 (18,8%)

ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ

PROBLEMATIC ASPECTS

Таблица 3. Схемы иммуносупрессивной терапии и результаты лечения несенсибилизированных к HLA реципиентов почки основной группы

Table 3. Immunosuppression therapy regimens and treatment outcomes in the unsensitized kidney transplant recipients of the study group

Иммуносупрессивная терапия	Количество реципиентов	Острое отторжение
Моноклональные анти-CD25-АТ + базовая ИСТ	2	0
Поликлональные антиtimoцитарные АТ + базовая ИСТ	1	0
Базовая ИСТ	12	1 (8,3%)
ВСЕГО	15	1 (6,7%)

сенсибилизированных пациентов основной группы частота развития острого отторжения оказалась статистически значимо ниже на 32,5% (в 2,2 раза) по сравнению с сенсибилизированными реципиентами группы сравнения ($p < 0,05$).

Заклучение

Известно, что предшествующая трансплантации сенсибилизация организма реципиента к антигенам главного комплекса гистосовместимости сопровождается высоким риском развития острого отторжения почечного трансплантата [1–3]. В этой связи при подготовке реципиента к пересадке органа рекомендовано проведение терапии, направленной на снижение уровня анти-HLA-АТ [5, 6]. В то же время обнаруженная нами статистически значимая разница между частотой развития отторжения аллотрансплантата у сенсибилизированных и несенсибилизированных к HLA пациентов подчеркивает важность

поиска оптимальных вариантов иммуносупрессии, направленных на достижение толерантности при минимизации негативных реакций.

Согласно полученным нами данным, у высокосенсибилизированных к HLA (MFI – более 3000 у.е.) реципиентов индукция иммунологической толерантности моноклональными АТ и их комбинация с сеансами плазмафереза оказываются малоэффективными в предупреждении развития реакции отторжения. Таким пациентам рекомендуется назначение антиtimoцитарных поликлональных АТ сразу после операции, что позволяет статистически значимо снизить частоту развития криза отторжения. Для десенсибилизации этим больным до трансплантации и в раннем посттрансплантационном периоде целесообразно проводить сеансы плазмафереза.

Поскольку статистически значимых различий в частоте развития отторжения трансплантата у пациентов со средней степенью сенсибилизации к HLA (MFI – 500–3000 у.е.), получавших моноклональные или поликлональные АТ, нами не выявлено, в послеоперационном периоде для них достаточно проведения базовой иммуносупрессии в сочетании с использованием моноклональных анти-CD25-АТ (симулект). Поликлональные антиtimoцитарные АТ (АТГАМ, тимоглобулин) в комплекс иммунотерапии у таких больных следует включать при снижении темпа диуреза, повышении уровня креатинина в крови и других проявлениях реакции отторжения трансплантата.

У несенсибилизированных пациентов (на момент трансплантации почки при скрининговом исследовании MFI – менее 500 у.е.) как в основной группе реципиентов, получавших разные схемы иммуносупрессии, так и между основной груп-

Таблица 4. Результаты лечения пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию в зависимости от наличия предшествующей сенсибилизации к антигенам главного комплекса гистосовместимости

Table 4. The treatment outcomes in the patients receiving immunosuppression therapy adapted to their pre-existing HLA-sensitization levels

Группы пациентов		Количество пациентов	Отторжение трансплантата
Основная группа: иммуносупрессия в зависимости от уровня АТ к HLA	Реципиенты (с высокой и средней степенями сенсибилизации к HLA)	40	11 (27,5%)*
	Несенсибилизированные к HLA реципиенты	15	1 (6,7%)
	ВСЕГО	55	12 (21,8%)
Группа сравнения	Реципиенты (с высокой и средней степенями сенсибилизации к HLA)	30	18 (60%)*
	Несенсибилизированные к HLA реципиенты	38	6 (15,8%)
	ВСЕГО	68	24 (35,2%)

* Разница между частотой отторжения трансплантата в основной группе и группе сравнения статистически значима ($p < 0,05$).

пой и группой сравнения статистически значимая разница между результатами лечения отсутствует. То есть причины острого отторжения у таких пациентов не связаны с разницей в используемых схемах ИСТ. В этом случае для предупреждения развития отторжения трансплантата достаточна базовая ИСТ, включающая ингибиторы кальцинейрина (такролимус, циклоспорин), препараты микофеноловой кислоты (майфортин, селлсепт) и кортикостероиды (преднизолон).

Таким образом, полученные нами результаты в целом свидетельствуют о перспективности дифференцированного подхода к выбору схемы иммуносупрессии у реципиентов почки в посттрансплантационном периоде с ориентацией на результаты скрининга АТ к антигенам главного комплекса гистосовместимости. В том числе коррекция иммуносупрессивной терапии в зависимости от предшествующей сенсibilизации к HLA позволяет значительно улучшить результаты лечения реципиентов почки в посттрансплантационном периоде.

Выводы

1. Назначение иммуносупрессивной терапии реципиентам почки в зависимости от степени предшествующей сенсibilизации к антигенам главного комплекса гистосовместимости с первых суток после трансплантации позволяет статистически значимо снизить частоту развития отторжения с 60 до 27,5%.

2. Пациентам с высоким уровнем антител к HLA (MFI – более 3000 у.е.) в раннем посттрансплантационном периоде для индукции иммунологической толерантности помимо базовой иммуносупрессии показано назначение поликлональных антител, что позволяет статистически значимо снизить частоту развития реакции отторжения с 54,5% (у больных, получавших моноклональные анти-CD25-АТ) до 15,4%.

3. Пациентам со средней степенью сенсibilизации к HLA (MFI – от 500 до 3000 у.е.) для индукции толерантности достаточно назначения моноклональных анти-CD25-АТ в комплексе с базовой иммуносупрессивной терапией.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
CONFLICT OF INTERESTS. Authors declare no conflict of interest.

ФИНАНСИРОВАНИЕ. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.
FINANCING. The study was performed without external funding.

Литература

1. Rebellato L.M., Ozawa M., Verbanac K.M., et al. Clinical and anti-HLA antibody profile of nine renal transplant recipients with failed grafts: donor specific and non-donor-specific antibody development. Clin. Transpl. 2006;241–253. PMID:18365382
2. Хубутия М.Ш., Боровкова Н.В., Сторожев Р.В. и др. HLA-антитела и их значение при трансплантации почки. Трансплантология. 2010;(3–4):32–36.
3. Kaneku H. 2012 annual literature review of donor-specific HLA antibodies after organ transplantation. Clin. transpl. 2012;207–217. PMID:23721024
4. Malheiro J., Tafulo S., Dias L., et al. Impact on mid-term kidney graft outcomes of pretransplant anti-HLA antibodies detected by solid-phase assays: Do donor-specific antibodies tell the whole story? Hum. Immunol. 2017;78(9):526–533. DOI:10.1016/j.humimm.2017.07.011.
5. Kim Y.C., Yu M.Y., Lee J.P., et al. The effect of desensitization therapy in kidney transplantation. Clin. Exp. Nephrol. 2018 Feb;22(1):179–187. DOI:10.1007/s10157-017-1424-7. Epub 2017 Jun 20.
6. Parsons R.F., Locke J.E., Redfield R.R. 3rd, et al. Kidney transplantation of highly sensitized recipients under the new kidney allocation system: A reflection from five different transplant centers across the United States. Hum. Immunol. 2017;78(1):30–36. DOI: 10.1016/j.humimm.2016.10.009. Epub 2016 Oct 20.
7. Süsal C., Fichtner A., Tönshoff B., et al. Clinical Relevance of HLA Antibodies in Kidney Transplantation: Recent Data from the Heidelberg Transplant Center and the Collaborative Transplant Study. J. Immunol. Res. 2017;2017:5619402. DOI:10.1155/2017/5619402.
8. Шмарина Н.В., Сторожев Р.В., Ржевская О.Н. и др. Острое отторжение в ранние сроки после трансплантации почки. Трансплантология. 2012;(1–2):15–19.

References

1. Rebellato L.M., Ozawa M., Verbanac K.M., et al. Clinical and anti-HLA antibody profile of nine renal transplant recipients with failed grafts: donor specific and non-donor-specific antibody development. *Clin Transpl.* 2006;241–253. PMID:18365382
2. Khubutiya M.Sh., Borovkova N.V., Storozhev R.V., et al. HLA antibodies and their value during renal transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2010;(3–4):32–36. (In Russian).
3. Kaneku H. 2012 Annual literature review of donor-specific HLA antibodies after organ transplantation. *Clin transpl.* 2012;207–217. PMID:23721024
4. Malheiro J., Tafulo S., Dias L., et al. Impact on mid-term kidney graft outcomes of pretransplant anti-HLA antibodies detected by solid-phase assays: Do donor-specific antibodies tell the whole story? *Hum Immunol.* 2017;78(9):526–533. DOI:10.1016/j.humimm.2017.07.011
5. Kim Y.C., Yu M.Y., Lee J.P., et al. The effect of desensitization therapy in kidney transplantation. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22(1):179–187. DOI:10.1007/s10157-017-1424-7. Epub 2017 Jun 20.
6. Parsons R.F., Locke J.E., Redfield R.R. 3rd, et al. Kidney transplantation of highly sensitized recipients under the new kidney allocation system: A reflection from five different transplant centers across the United States. *Hum Immunol.* 2017;78(1):30–36. DOI:10.1016/j.humimm.2016.10.009. Epub 2016 Oct 20.
7. Süsal C., Fichtner A., Tönshoff B., et al. Clinical Relevance of HLA Antibodies in Kidney Transplantation: Recent Data from the Heidelberg Transplant Center and the Collaborative Transplant Study. *J Immunol Res.* 2017;2017:5619402. DOI:10.1155/2017/5619402
8. Shmarina N.V., Storozhev R.V., Rzhetskaya O.N., et al. Early acute rejection after liver transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2012;(1–2):15–19. (In Russian).