

Применение антител к лимфоцитам человека для профилактики острого отторжения после трансплантации органов при хронической почечной недостаточности

С.В. Арзуманов, А.Е. Митиш, С.К. Яровой, В.Ю. Уфимцева, А.К. Грамотнев

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Сведения об авторах:

Арзуманов С.В. – к.м.н., заведующий отделом трансплантации и заместительной почечной терапии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: kidneytranspl@gmail.com

Arzumanov S.V. – PhD, Head of the Department of transplantation and renal replacement therapy of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation. e-mail: kidneytranspl@gmail.com

Митиш А.Е. – Заведующий отделением пересадки почки и сосудистой хирургии в урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. E-mail: mitish@yandex.ru

Mitish AE – Head of the Department of Kidney Transplantation and Vascular Surgery in Urology of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation

Яровой С.К. – д.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail yarovoy.sk@yandex.ru
Yarovoy S.K. – Dr.Sc., leading researcher of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation

Уфимцева В.Ю. – к.м.н., врач-нефролог НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. Контактный телефон 89269832615
Ufimtseva V.Yu. – PhD, nephrologist of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation

Грамотнев А.К. – м.н.с., отдела трансплантации и заместительной почечной терапии НИИ урологии – филиал ФГБУ НМИРЦ МЗ РФ Адрес 105425, Москва, 3-я Парковая, д.51.
e-mail: r.gramotnev@mail.ru

Gramotnev A.K. – research assistant of the Department of transplantation and renal replacement therapy of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation. e-mail: r.gramotnev@mail.ru

Несмотря на значительный прогресс в области иммунологии и иммуносупрессии, острое и хроническое отторжение является важнейшей причиной потери функции пересаженных органов. Актуальность адекватной профилактики данного явления не вызывает сомнения.

Лечебные антитела являются одной из наиболее динамично развивающихся фармакологических групп. Антитела, относящиеся биотерапевтическим средствам, имеют существенные отличия от классических иммуносупрессантов. Антителам свойственна высокая избирательность действия и сравнительно низкая токсичность. Эффект антител, как правило, развивается очень быстро – в течение суток, а иногда и за несколько часов, при этом основной проблемой является не риск побочных действий, а чрезмерное подавление иммунитета («гиперсупрессия»), которое может сопровождаться ак-

тивизацией возбудителей всевозможных инфекционно-воспалительных осложнений [1]. Попытки управлять терапией посредством уменьшения дозировки антител в большинстве случаев сопровождались непредсказуемым снижением эффективности. Таким образом, можно отметить, что второй проблемой лечебных антител является нелинейная зависимость дозировка/эффективность, что сильно затрудняет лечебный процесс [2]. Побочные действия антител в большинстве своем связаны с разрушением большого количества клеток (синдром выброса цитокинов). Изредка имеют место реакции по типу сывороточной болезни, в основе которой лежит иммунизация чужеродным белком.

Многочисленные следствия чрезмерного угнетения иммунитета, такие как рецидивирующие бактериальные и вирусные инфекции, поверхностные и глубокие микозы, злокачественные новообразования, отраженные инструкциях по приме-

нению лекарственных средств изучаемой группы, а также в специализированной литературе, не могут расцениваться как побочные действия, так как в их основе лежит прямое и желательное действие препарата – избирательное и практически тотальное подавление клеток, несущих соответствующий антиген [2].

Другой особенностью не только антител, но и вообще всех биотерапевтических средств является размытость понятия действующего начала, как вещества с определенной химической структурой и обладающего определенным фармакологическим эффектом. Очень часто действие биопрепарата зависит от особенностей методики его получения, поэтому несмотря на регистрационные документы, антитела, например, антитимоцитарные, различных производителей отнюдь не являются «воспроизведенными аналогами». Если в отношении химиотерапевтических средств фирма может воспроизвести

конкретную молекулу и тем самым заявить о воспроизведенном аналоге, то в отношении биопрепаратов воспроизводится не молекула и даже не технология изготовления, а конечный результат, может быть с некоторыми ограничениями по механизму действия препарата. Вполне очевидно, что антитела в CD3+ лимфоцитам человека, к примеру, мышинные и кроличьи, несмотря на заявленный одинаковый терапевтический эффект, с точки зрения фармакологии будут иметь существенные различия. Поэтому оценка биопрепаратов разных производителей в современных условиях более чем актуальна.

Трансплантология является одной из первых областей клинической медицины, в которой стали применяться антитела для лечения пациентов. Это произошло в середине 80-х годов прошлого века. Разработанный в США миннесотский антилимфоцитарный иммуноглобулин (MALG) явился прорывом в области иммуносупрессивной терапии, по значимости соизмеримым с внедрением первого ингибитора кальцинейрина циклоспорина А. Первоначально антилимфоцитарные антитела применялись для лечения кризов отторжения, однако в дальнейшем эти препараты стали применяться и с профилактической целью [3].

Как показали лабораторные исследования и клиническая практика, индукционная терапия с помощью антител к лимфоцитам человека позволяет значительно снизить тяжесть ишемического консервационно-реперфузионного повреждения почечного трансплантата и трансплантата поджелудочной железы, уменьшая, таким образом, вероятность развития дистрофии и некроза канальцев трансплантированной почки и развитие тяжелого деструктивного панкреатита пересаженной поджелудочной железы, что может привести к потере трансплантатов в раннем послеоперационном периоде [4,5]. Такой положительный эффект на первичную функцию почечного и

панкреатодуоденального трансплантатов достигается благодаря тому, что антитела к лимфоцитам человека вызывают апоптоз периферических Т-лимфоцитов, ингибируя их адгезию к экспрессированным антигенам главного комплекса гистосовместимости, и снижая выработку цитокинов, ответственных за повреждение трансплантата [6].

Высокая эффективность поликлональных антител в профилактике острого отторжения позволяет применять схемы поддерживающей иммуносупрессивной терапии, включающие глюкокортикоиды, и назначать ингибиторы кальцинейрина отсрочено и в более низких дозировках. Эти группы препаратов обладают высокой дозозависимой диабетогенностью. Таким образом, снижение дозировок этих препаратов позволяет продлить функционирование эндокринного аппарата трансплантированной поджелудочной железы. С другой стороны, более низкие концентрации ингибиторов кальцинейрина в крови позволяют получить лучшие показатели скорости клубочковой фильтрации у компрометированных почечных трансплантатов, что связано со снижением их нефротоксического воздействия.

Однако, несмотря на все усовершенствования иммуносупрессивной терапии, разработку новых препаратов антител, основные проблемы этой фармакологической группы по-прежнему актуальны – плохая управляемость эффектом и инфекционно-воспалительные осложнения, проистекающие от «гиперсупрессии». Одним из путей минимизации этих рисков является разработка комбинированных протоколов иммуносупрессии, в которых конкретный препарат антител привязывается к конкретному ингибитору кальцинейрина (в настоящем исследовании такролимус) и конкретной клинической ситуации, в данном случае к профилактике острого отторжения после родственной трансплантации почки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основе исследования лежат результаты 107 первичных родственных трансплантаций почки, выполненных с января 2012 по март 2015 гг. в НИИ урологии и интервенционной радиологии Минздрава России. Среди реципиентов мужчины составили 63%, женщины – 37%. Основной причиной терминальной хронической почечной недостаточности у включенных в исследование пациентов был хронический гломерулонефрит (84%), реже – диабетическая нефропатия (8%), рефлюкс-нефропатия (2%), поликистоз почек (6%).

Средний возраст живых родственных доноров составил 56,2 года. Средняя скорость клубочковой фильтрации у живых родственных доноров до момента изъятия органа – 82,4 мл/мин по формуле MDRD (Modification of diet in renal disease).

Все реципиенты получали базовую трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию. Такролимус назначался в стартовой дозе 2 мг/кг/сутки. Целевой сывороточной концентрацией такролимуса в первый месяц после трансплантации почки было 8-12 нг/мл крови. Микофеноловая кислота назначалась в дозировке 1440 мг/сутки в течение двух недель, с последующим снижением до 720 мг/сутки. Метилпреднизолон назначался независимо от веса в стартовой дозировке 16 мг/сут с последующим постепенным снижением до 4 мг/сут ко второму месяцу после трансплантации почки.

Всем ключевым в исследовании пациентам проводилась профилактика острого отторжения с помощью антител к лимфоцитам человека. Первое введение антител осуществлялось интраоперационно, до начала реперфузии органа.

Реципиенты были рандомизированы на группы, согласно назначенным препаратам антител:

I группа – иммуноглобулин антилимфоцитарный (Атгам, Фармация и Апджон Кампани, США) 10 мг/кг, 7 суток (n=67);

II группа – иммуноглобулин антигитимотицитарный (Тимоглобулин, Имтикс-Сангстат, Франция) в дозировке 1 мг/кг, 7 сут. (n=30);

III группа – иммуноглобулин антигитимотицитарный (Атгам, Фармация и Апджон Кампани, США) 250 мг/сут независимо от массы тела, 4 сут., в сочетании с моноклональными антителами к рецептору интерлейкина-2 (CD25) лимфоцитов человека базиликсимабом (Симулект, Новартис Фарма Штейн, Швейцария) 20 мг/сут, 2 сут. (n=10).

Всем реципиентам проводилась антибактериальная профилактика цефалоспорином III поколения цефтриаксоном (1,0 в/в 2 раза/сут. в течение 7 суток). Кроме того, с целью профилактики активизации ВГЧ-5 (цитомегаловируса) назначался валганцикловир (450 мг 2 раза/сут. в течение 180 суток).

Срок наблюдения за реципиентами составлял 6-26 месяцев после трансплантации.

В случае дисфункции почечного трансплантата выполнялась пункционная биопсия с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптата. Все случаи острого отторжения были подтверждены морфологически.

В работе были применены следующие методы статистической обработки данных: критерий χ^2 для таблиц сопряженности признаков, в том числе с использованием поправки Бонферрони в случае необходимости; критерий согласия Пирсона для проверки на нормальность распределений; сравнительный анализ переменных с помощью критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Для автоматизации статистической обработки использовали статистический пакет БИОСТАТИСТИКА (BIOSTAT.EXE).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота кризов отторжения

Среди 107 включенных в исследование реципиентов почечных трансплантатов от живого родственного донора наблюдалось 5 случаев острого криза отторжения (4,7%). Все они отмечены в группе пациентов, получавших Атгам (7,5%). Из них 4 эпизода острого отторжения развились в течение трех недель после трансплантации.

В группах реципиентов, получавших Тимоглобулин, а также комбинированную терапию, включавшую Атгам и Симулект, острых кризов отторжения трансплантата не было.

Отсроченная функция трансплантата наблюдалась у двух (1,8%) реципиентов – по одному пациенту в группах, получавших Атгам и Тимоглобулин.

Побочные действия

В I группе реципиентов, получавших Атгам, отмечена высокая частота развития тромбоцитопении ($<100 \times 10^9/\text{л}$) – 65,4%. У 2,7% пациентов тромбоцитопения достигла критического уровня ($<30 \times 10^9/\text{л}$), что сопровождалось угрозой спонтанных кровотечений. В гематологической практике такой уровень тромбоцитопении расценивается как жизнеугрожающее состояние. В II группе пациентов, которые получавших Тимоглобулин, транзиторная тромбоцитопения ($<100 \times 10^9/\text{л}$) отмечена у 26% больных. В III группе реципиентов, получавших комбинированную терапию, включавшую Атгам и Симулект частота тромбоцитопении ($<100 \times 10^9/\text{л}$) составила 60%, включая 10% тяжелой степени ($<30 \times 10^9/\text{л}$). Частота развития тромбоцитопении в группе пациентов, получавших Тимоглобулин, оказалась достоверно меньше по сравнению с анало-

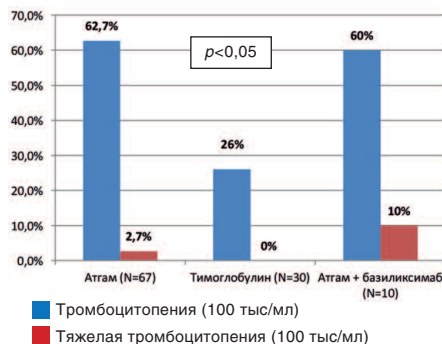


Рис. 1. Частота развития тромбоцитопении при различных видах иммуносупрессивной терапии.

гичными группами больных, получавших Атгам, а также комбинированную терапию, включавшую Атгам и Симулект ($p < 0,05$).

Содержание тромбоцитов в периферической крови самостоятельно восстанавливалось до исходных цифр в течение 7 суток после отмены препаратов антител, при этом специфической терапии не требовалось.

Инфекционно-воспалительные осложнения

Среди неспецифических инфекционно-воспалительных осложнений наблюдалась раневая инфекция, а также обострение хронического цистита, простатита. Частота развития неспецифических инфекционно-воспалительных осложнений в группах пациентов, получавших Атгам, Тимоглобулин, а также комбинированную терапию, включавшую Атгам и Симулект, составила соответственно 16,7%, 13,3% и 20%. Статистически значимых по частоте развития неспецифических инфекционно-воспалительных осложнений между изучаемыми группами реципиентов не выявлено ($p > 0,05$).

Всем реципиентам на 14-21 сутки после трансплантации определялось наличие ДНК ВЧГ-5 в крови методом ПЦР. Несмотря на профилактическое назначение валганцикловира, частота выявления бессимптомной ЦМВ-виремии в группах пациентов, получавших Атгам, Тимоглобулин, а также комбинированную терапию, включавшую Атгам и Симулект составила соответственно 6,2%, 6,6% и 10%. Статистически значимых по частоте развития бессимптомной ЦМВ-виремии между изучаемыми группами реципиентов выявлено было ($p > 0,05$).

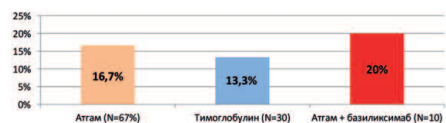


Рис. 2. Частота развития нежизнеугрожающей инфекции при различных типах иммуносупрессивной терапии

В группах больных, получавших Тимоглобулин и комбинированную терапию, включавшую

Атгам и Симулект, было отмечено по одному случаю цитомегаловирусная пневмония в раннем послеоперационном периоде, которые были успешно пролечены. У одного пациента, получавшего Атгам, на 4-м месяце после трансплантации развилась рецидивирующая пневмоцистная пневмония с нестойким эффектом от терапии сульфаметоксазолом/триметопримом, приведшая к смерти пациента на 6-м месяце после трансплантации.

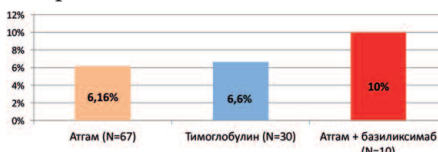


Рис. 3. Число случаев ЦМВ-виремии при различных типах иммуносупрессивной терапии

Синдром выброса цитокинов, заключающийся в лихорадке до 38°C, зарегистрирован у 15,5% реципиентов, получавших Атгам, у 6% пациентов, получавших Тимоглобулин, у 10% пациентов, получавших комбинацию Атгама и Симулекта. Статистически значимых по частоте развития синдрома выброса цитокинов между изучаемыми группами реципиентов не выявлено ($p > 0,05$).

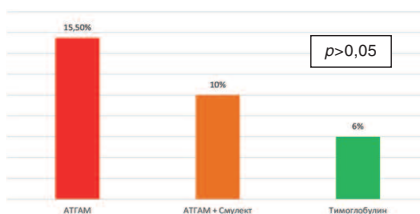


Рис. 4. Число случаев выброса цитокинов при различных типах иммуносупрессивной терапии

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования демонстрируют высо-

кую эффективность антител к лимфоцитам человека для профилактики острого отторжения после трансплантации. Отсутствие эпизодов острого отторжения при применении Тимоглобулина и комбинированной терапии, включающей Симулект и Атгам, возможно свидетельствует о более высокой эффективности, однако для подтверждения этого предположения требуется специальное исследование с существенно большей выборкой пациентов. В литературе нет данных о существенных преимуществах Тимоглобулина перед Атгамом, однако, в 10-летнем исследовании Университета Миссури, опубликованном в 2008 году при одинаковой выживаемости трансплантатов отмечены более низкая частота реакций отторжения (11%) и заболеваемость всеми видами злокачественных новообразований (8%) при назначении Тимоглобулина, по сравнению с аналогичными реципиентами получавших Атгам – 42% и 21% соответственно [7].

В нашем исследовании Тимоглобулин продемонстрировал достоверно меньшую склонность вызывать тромбоцитопению по сравнению с Атгамом и комбинацией Атгама и Симулекта. Однако умеренная частота неспецифических инфекционно-воспалительных осложнений и ЦМВ-виремии позволяет сделать заключение об адекватности режимов дозирования изучаемых лекарственных средств и отсутствии «гиперсупрессии».

Создается впечатление о соизмеримой эффективности Атгама и Тимоглобулина в профилактике острого отторжения после пересадки органов и некотором преимуществе Тимоглобулина по безопасности, в частности, по риску развития тромбоцитопении.

Не столь однозначными оказались результаты комбинированного применения Атгама и Симулекта. Данная схема не продемонстрировала преимуществ ни по эффективности, ни по безопасности. Мало того при монотерапии Тимоглобулином частота развития тромбоцитопении была достоверно меньше, чем в других группах. Вероятно, при родственной трансплантации такую комбинацию следует считать избыточной. В других клинических ситуациях, например, при сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы, где есть риск острого отторжения априори выше, комбинированное применение Атгама и Симулекта возможно продемонстрирует преимущества.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении трансплантации почки несенсибилизированному реципиенту для профилактики острого отторжения целесообразно использовать Тимоглобулин. Данный препарат имеет соизмеримую эффективность и преимущества по безопасности перед Атгамом и комбинированной схемой, включающей Атгам и Симулект. ■

Ключевые слова: трансплантация почки, антитела к лимфоцитам человека, профилактика острого отторжения трансплантационного органа.

Key words: kidney transplantation, antibodies to human lymphocytes, prevention of acute organ transplant rejection.

Резюме:

Введение. В статье проанализированы результаты использования трех схем индукционной иммуносупрессивной терапии с применением различных препаратов поли- и

Summary:

Application of antibodies to human lymphocytes for prevention of acute rejection after organ transplantation in patients with chronic kidney failure

моноклональных антител при родственной трансплантации почки.

Материалы и методы. В основе исследования лежат результаты 107 первичных родственных трансплантаций почки, выполненных с января 2012 по март 2015 гг. в НИИ урологии Минздрава России. Включенные в исследование реципиенты (107 чел.) были рандомизированы на группы, согласно назначенным препаратам антител: иммуноглобулин анти тимоцитарный (Атгам) 10 мг/кг, 7 сут.; иммуноглобулин анти тимоцитарный (Тимоглобулин) в дозировке 1 мг/кг, 7 сут.; иммуноглобулин анти тимоцитарный (Атгам) 250 мг/сут независимо от массы тела, 4 сут, в сочетании с моноклональными антителами к рецептору интерлейкина-2 (CD25) лимфоцитов человека базиликсимабом (Симулект) 20 мг/сут, 2 сут. Кроме этого все пациенты получали такролимус, микофеноловую кислоту и метилпреднизолон.

Результаты. По частоте эпизодов острого отторжения трансплантата в раннем и позднем послеоперационном периоде изучаемые подходы к индукционной иммуносупрессии при родственной пересадке почки оказались соизмеримы.

Отмечен более благоприятный профиль безопасности четырехкомпонентной схемы, включающей такролимус, микофеноловую кислоту, метилпреднизолон и иммуноглобулин анти тимоцитарный (Тимоглобулин), по сравнению с другими изучаемыми схемами, заключающийся в достоверном уменьшении частоты токсической тромбоцитопении.

Выводы. При проведении трансплантации почки несенсибилизированному реципиенту для профилактики острого отторжения предпочтительнее использовать иммуноглобулин анти тимоцитарный (Тимоглобулин) в дозировке 1 мг/кг, 7 сут.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

S.V. Arzumanov, A.E. Mitish, S.K. Yarovoy, V.Yu. Ufimtseva, A.K. Gramotnev

The article analyzes the results of application of three schemes of induction immunosuppressive therapy with the use of different drugs of poly- and monoclonal antibodies in patients after relative-to-relative transplantation of the kidney.

Materials and methods. The study is based on the results of 107 primary relative-to-relative transplantation of the kidney, which were performed over the period of January, 2012 – March, 2015 in N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology. The recipients included into the study (107 persons) were subdivided into several groups, according to the type of antibody drugs they were receiving: anti-thymocyte immunoglobulin (Atgam), 10 mg/kg, 7 days; anti-thymocyte immunoglobulin (Thymoglobulin), 1 mg/kg, 7 days; anti-thymocyte immunoglobulin (Atgam), 250 mg per day (irrespectively of body mass) during 4 days in a combination with monoclonal antibodies to human leukocyte interleukin-2 receptor (CD25) produced by Basiliximabum (Simulect), 20 mg per day during 2 days. Furthermore, all patients were receiving tacrolimus, mycophenolic acid and methylprednisolone.

Results. According to the frequency of episodes of acute rejection of the graft in early and late post-operative periods, the investigated approaches towards induction immunosuppression in patients after relative-to-relative transplantation have appeared to be commensurate with each other.

A proper safety profile of a four-component system (tacrolimus, mycophenolic acid, methylprednisolone and anti-thymocyte immunoglobulin (Thymoglobulin) was noticed, in comparison with other schemes investigated. This profile resides in a significant decrease in the frequency of toxic thrombocytopenia.

Conclusion. It is more preferable to use anti-thymocyte immunoglobulin (Thymoglobulin), 1 mg/kg, during 7 days in non-sensitized patients after kidney transplantation so as to prevent acute rejection of the graft.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юшков В.В., Миронов А.Н., Меркулов В.А. Иммунофармакология. М., Феникс. 2012. 590 с.
2. Яровой С.К. Применение поли- и моноклональных антител к лимфоцитам человека в лечении и профилактике острого отторжения после пересадки почки: Автореф. ... дисс. к.м.н. М., 2006. 16 с.
3. Готье С.В. Очерки клинической трансплантологии. М., 2009. С.88-93.
4. Goggins WC, Pascual MA, Powelson JA, Magee C, Tolckoff-Rubin N, Farrell ML, et al. A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative Thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation* 2003;76(5):798-802.
5. Cravedi P, Codreanu I, Satta A, Turturro M, Sghirlanzoni M, Remuzzi G, et al. Cyclosporine prolongs delayed graft function in kidney transplantation: are rabbit anti-human thymocyte globulins the answer? *Nephron Clin Pract* 2005; 101(2):65-71. DOI: 10.1159/000086224
6. Beiras-Fernandez A, Chappell D, Hammer C, Beiras A, Reichart B, Thein E. Impact of polyclonal anti-thymocyte globulins on the expression of adhesion and inflammation molecules after ischemia-reperfusion injury. *Transpl Immunol* 2009;20(4):224-228. doi.org/10.1016/j.trim.2008.11.004
7. Hardinger KL, Rhee S, Buchanan P, Koch M, Miller B, Enkvetchakul D, et al. A prospective, randomized, double-blinded comparison of thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy: 10-year results. *Transplantation*. 2008;86(7):947-952. doi: 10.1097/TP.0b013e318187bc67

REFERENCES (1-10)

1. Yushkov V.V., Mironov A.N., Merkulov V.A. Immunofarmacologiya. [Immunofarmacology]. Moscow, Feniks. 2012. 590 p. (In Russian)
2. Yarovoy S.K. Primenenie poli-i monoklonal'nykh antitel k limfotsitam cheloveka v lechenii i profilaktike ostrogo ottorzheniya posle peresadki pochki. [Use of poly-and monoclonal antibodies to human B lymphocytes in the treatment and prevention of acute rejection after renal transplantation]: Cand.Med.Sci [thesis]. Moscow, 2006. 16 p. (In Russian)
3. Gotie S.V. Ocherki klinicheskoy transplantologii. [Essays on of clinical transplantation]. Moscow, 2009. P.88-93. (In Russian)