

На правах рукописи

ФАЕНКО АЛЕКСАНДР ПАВЛОВИЧ

**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСЛЯЦИОННОЙ КЛЕТОЧНОЙ
ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ТРУПНОЙ ПОЧКИ**

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2018

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Зулькарнаев Алексей Батыргараевич

Официальные оппоненты:

Рагимов Алигейдар Алекперович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторно-гемотрансфузиологическим комплексом, заведующий Центром крови Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Столяревич Екатерина Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры нефрологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, старший научный сотрудник отдела нефрологических проблем трансплантации почки Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «29» января 2019 года в 15⁰⁰ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.055.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России и на сайте www.transpl.ru

Автореферат разослан: “___” _____ 2018 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.055.01

кандидат ветеринарных наук

Волкова Елена Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Длительность функционирования почечного аллотрансплантата (ПАТ) зависит от множества факторов, определяемых особенностями трансплантата, течением раннего и позднего послеоперационного периода.

Одна из основных причин потери трансплантата – хроническая трансплантационная нефропатия (ХТН), проявляющаяся прогрессирующей дисфункцией. Морфологическим субстратом этого процесса является нефросклероз [Столяревич Е.С., 2015]. Несмотря на совершенствование схем иммуносупрессивной терапии, наиболее частой причиной ХТН является реакция отторжения в отдаленные сроки после аллотрансплантации трупной почки (АТП) в результате развития иммунной реакции по типу «хозяин против трансплантата» [Муравьева Е.Г. 2016]. Другие причины ХТН: инфекционные заболевания, патогенетические факторы исходного заболевания, нефротоксичность иммуносупрессивных препаратов, артериальная гипертензия и нефросклероз [Kasiske B.L., 2011]. Большая часть осложнений напрямую или косвенно связана с медикаментозной иммуносупрессией.

На современном этапе развития трансплантологии медикаментозная иммуносупрессия является безальтернативным методом предупреждения и лечения реакции отторжения ПАТ. В связи с этим возникает необходимость поиска новых альтернативных подходов к лечению пациентов после АТП, способствующих снижению медикаментозной иммуносупрессивной нагрузки без увеличения частоты реакции отторжения трансплантата, инфекционных и онкологических осложнений.

Одним из таких методов является трансляционная клеточная иммунотерапия (ТКИ) [Федулкина В.А., 2015]. Данный метод представляет собой модификацию экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ) и впервые был применен R. Edelson в 1987 году для терапии Т-клеточной лимфомы кожи [Edelson R.L., 1987]. При пересадке солидных органов ЭФХТ используется в терапии и профилактике острого и хронического отторжения, снижая частоту развития оппортунистической и вирусной инфекции при трансплантации сердца [Barten M.J., 2014] и легких [Benden C., 2017; Isenring B., 2017]. ЭФХТ широко используется при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [Michallet M., 2018], как эффективное средство лечения реакции «трансплантат против хозяина». Немногочисленные публикации в мировой литературе по анализу эффективности данного метода в комплексной терапии острого отторжения ПАТ свидетельствуют о его положительном воздействии на купирование клинических и иммунологических симптомов отторжения [Lamioni A., 2007], что создает благоприятные условия для редукции иммуносупрессивной терапии и снижения риска возникновения инфекционных осложнений [Barten M.J., 2014]. Комбинированное применение ТКИ со стандартной иммуносупрессивной

терапией улучшило показатели раннего посттрансплантационного периода, снизив частоту реакции острого отторжения, инфекционных осложнений и улучшив показатели ранней функции аллотрансплантата [Федулкина, В.А., 2013].

В настоящее время отсутствуют работы, посвященные долгосрочным результатам применения ТКИ при трансплантации почки. Представленные данные являются подтверждением необходимости дальнейшего изучения механизмов тканевой толерантности, совершенствованию протоколов ТКИ. Это позволит определить критерии для безопасного снижения иммуносупрессивной терапии. Сокращение иммуносупрессивной медикаментозной нагрузки поможет увеличить срок функционирования трансплантата, снизить количество побочных реакций, частоту инфекционных и онкологических осложнений, улучшить качество жизни пациентов.

Цель исследования: Изучить влияние трансляционной клеточной иммунотерапии на отдаленные результаты трансплантации почки.

Задачи исследования. Для реализации цели исследования были поставлены следующие задачи:

1. Провести сравнительный анализ динамики клинико-лабораторных показателей функции трансплантата у больных на фоне раннего проведения трансляционной клеточной иммунотерапии и у больных, получающих стандартную иммуносупрессивную терапию.

2. Проанализировать влияние трансляционной клеточной иммунотерапии на частоту эпизодов отторжения трансплантата в сопоставлении с данными морфологического исследования, а также на частоту инфекционных осложнений в позднем послеоперационном периоде.

3. Оценить возможность и условия безопасного снижения медикаментозной иммуносупрессивной терапии в позднем послеоперационном периоде.

4. Изучить иммунологические маркеры, раскрывающие механизмы частичной тканевой толерантности к почечному трансплантату в отдаленном посттрансплантационном периоде на фоне раннего профилактического применения протоколов трансляционной клеточной иммунотерапии.

5. Оценить влияние профилактического применения трансляционной клеточной иммунотерапии на долгосрочные результаты трансплантации почки.

Связь исследования с планом научных исследований, проводимых в институте.

Исследование проводится в рамках НИР 2014-2018 хирургического отделения трансплантологии и диализа ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского «Повышение

эффективности оказания трансплантологической помощи путем разработки и внедрения трансляционной клеточной иммунотерапии и селективных методов гемокоррекции».

Научная новизна. Впервые на основе принципов доказательной медицины проведена сравнительная оценка раннего профилактического применения ТКИ на функциональное состояние почечного трансплантата в позднем послеоперационном периоде.

Впервые проанализировано влияние раннего применения ТКИ на риск отторжения трансплантата и инфекционных осложнений в позднем послеоперационном периоде.

Выявлены новые иммунологические маркеры, позволяющие оценить устойчивость толерогенного эффекта ТКИ в отдаленном посттрансплантационном периоде.

Доказана возможность безопасного снижения медикаментозной иммуносупрессивной терапии в позднем послеоперационном периоде на фоне профилактического применения ТКИ (приоритетная справка на изобретение № 2018112320 от 05.04.2018 г).

В результате проведенного исследования доказана возможность повышения долгосрочной выживаемости реципиентов и трансплантатов путем применения комбинированной иммунотерапии.

Практическая значимость. Раннее профилактическое применение ТКИ позволило значительно улучшить функциональное состояние почечного трансплантата в позднем послеоперационном периоде.

Комбинированное применение ТКИ и стандартной иммуносупрессии позволило значительно снизить риски развития инфекционных осложнений и увеличить срок функционирования почечного аллотрансплантата.

Разработанные в результате проведенной работы критерии частичной иммунологической толерантности, позволили индивидуализировать иммуносупрессивную терапию и определить группу больных, у которых возможна частичная редукция иммуносупрессии без повышения риска развития отторжения трансплантата.

Безопасное снижение медикаментозной иммуносупрессивной терапии позволило значительно улучшить результаты трансплантации почки в результате профилактики специфических осложнений.

Проведение комбинированной иммунотерапии позволило повысить долгосрочную выживаемость реципиентов и почечного трансплантата.

Основные положения, вынесенные на защиту:

- Аджьювантное применение трансляционной клеточной иммунотерапии позволяет улучшить функциональное состояние почечного трансплантата в позднем послеоперационном периоде.

- Раннее профилактическое применение трансляционной клеточной иммунотерапии снижает частоту и тяжесть инфекционных осложнений и эпизодов отторжения трансплантата.
- Проведение трансляционной клеточной иммунотерапии позволяет повысить долгосрочную выживаемость почечного трансплантата.

Внедрение в практику. Полученные результаты внедрены в практическую деятельность хирургического отделения трансплантологии и диализа, отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, отделение анестезиологии и реанимации ГБУЗ МО «Чеховской районной больницы №1», отделение реанимации и интенсивной терапии ФГАУЗ больницы Пущинского научного центра РАН.

Личный вклад соискателя. Автор принимал активное участие в консультативной и лечебной работе по ведению больных с осложнениями после трансплантации почки. Анализ полученных результатов и написание всех разделов работы выполнены лично соискателем. Автор лично выполнил 238 процедур трансляционной клеточной иммунотерапии у 19 пациентов с почечным аллотрансплантатом.

Все публикации по теме диссертационной работы написаны лично соискателем. Соавторы публикаций оказывали методическую и консультативную помощь, содействовали в подборе пациентов и оформлении работы.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным объемом клинических исследований (60 реципиентов почечного трансплантата) с использованием современных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследований. Подготовка и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и графиках.

Апробация работы состоялась 13.06.2018 года на совместном заседании секции «Хирургия» Ученого совета, хирургического отдела трансплантологии и диализа, курса клинической трансфузиологии при кафедре анестезиологии и реанимации факультета усовершенствования врачей государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на: конференции комплексного творческого молодежного коллектива института ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского «Трансляционная клеточная иммунотерапия и фотоферез в клинической практике» (Москва, 2014), Международной научно-практической конференции Центрального Федерального округа РФ совместно с 23-й конференцией Московского общества гемафереза «Актуальные вопросы нефрологии, диализа, хирургической гемокоррекции и гемафереза» (Москва-Тверь, 2015), Международной научно-практической конференции Центрального Федерального округа РФ «Нефрологические и хирургические проблемы трансплантации почки и диализа совместно с конференцией молодых ученых и специалистов молодая трансплантология» (Москва, 2016). Международной научно-практической конференции Центрального Федерального округа РФ «Актуальные вопросы нефрологии и заместительной почечной терапии» (Москва-Углич, 2017), Научно-практической конференции Центрального Федерального округа РФ «Нефрологические и хирургические проблемы трансплантации почки и диализа» совместно с конференцией молодых ученых и специалистов «Молодая трансплантология и нефрология» (Москва, 2017), 18 Международном конгрессе Европейского общества трансплантологов (ESOT) (Барселона, Испания, 2017), 54 Международном конгрессе Европейского общества нефрологов ERA-EDTA (Мадрид, Испания, 2017), 55 Международном конгрессе Европейского общества нефрологов ERA-EDTA (Копенгаген, Дания, 2018), 27 Международном конгрессе Общества трансплантации (27th International Congress of The Transplantation Society), (Мадрид, 2018).

Работа выполнена в отделе трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции (руководитель отдела д.м.н., профессор А.В. Ватазин) и на курсе клинической трансфузиологии при кафедре анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского (заведующий курсом д.м.н., профессор А.В. Кильдюшевский).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них - 5 статей в журналах, рецензируемых ВАК РФ, 1 учебное пособие, разработан способ профилактики отторжения трансплантата трупной почки (приоритетная справка на изобретение № 2018112320 от 05.04.2018 г.).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста, иллюстрирована 19 рисунками, 12 таблицами и состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики больных и 2 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 198 источников, в том числе 34 отечественных и 164 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В настоящее исследование вошли 60 пациентов после АТП, которые являлись реципиентами парных почечных трансплантатов, полученных от 30 посмертных доноров. Срок наблюдения за пациентами составил от 2 до 7 лет с момента пересадки трупной почки, в среднем $4,5 \pm 2,0$ года, которое проводилось в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с 2010 по 2018 год.

В число пациентов основной группы ($n=30$) вошли 16 мужчин в возрасте от 25 до 59 лет на момент АТП (в среднем $41,7 \pm 10,7$ лет) и 14 женщин в возрасте от 25 до 62 лет на момент АТП (в среднем 41 ± 11 лет). Всем пациентам основной группы дополнительно к стандартной иммуносупрессивной терапии проводили 15 сеансов трансляционной клеточной иммунотерапией в раннем послеоперационном периоде.

Группу сравнения ($n=30$) составили 19 мужчин в возрасте от 24 до 60 лет на момент АТП (в среднем $41,1 \pm 10,7$ лет) и 11 женщин в возрасте от 23 до 58 лет на момент АТП (в среднем $42 \pm 12,8$ лет). Пациенты контрольной группы имели парный основной группе почечный трансплантат и придерживались только общепринятого протокола медикаментозной иммуносупрессии.

Для нивелирования влияния особенностей трансплантированной почки на исход трансплантации в двух группах, мы осуществили парную трансплантацию почки от одного трупного донора реципиентам основной и контрольной группы. Средний возраст доноров составил 39 лет (от 20 до 56 лет). Причиной смерти 18 доноров явилось открытая или закрытая черепно-мозговая травма, у 12 доноров – необратимая остановка сердечной деятельности («асистолический» донор).

Отбор пациентов для исследования осуществлялся методом слепой случайной выборки. Критериями включения являлись показатели: парная трансплантация трупной почки от одного донора двум реципиентам и их обоюдного согласия на участие в исследовании, возраст реципиента от 18 до 70 лет на момент трансплантации, отсутствие предрасполагающих анти-HLA антител.

Критерии исключения были следующие: повышенная чувствительность или аллергия на 8-methoxypsoralen (аммифурин) или продукты цитрата, фотодерматозы и другие заболевания, обусловленные повышенной фоточувствительностью; артериальное давление (систолическое - ниже 90 мм. рт. ст., диастолическое - ниже 60 мм. рт. ст.), что связано с особенностями методики проведения трансляционной клеточной иммунотерапии.

Процедуры трансляционной клеточной иммунотерапии начинали проводить на 3-7 день после трансплантации почки и продолжали проводить по следующей схеме: в первые 2 недели после трансплантации почки по 2 процедуры в неделю, следующие 6 недель по 1 процедуре в неделю, в течение 3-го месяца – 1 раз в 2 недели, затем 1 раз в месяц в течение 4, 5 и 6 месяца после трансплантации почки. Суммарно получалось 15 процедур ТКИ. Для осуществления фотосенсибилизации использовали аммифурин, который вводился в дозе 1 мг/кг массы тела и принимался пациентом за 2-3 часа до начала процедуры заготовки клеток крови. Сепарацию и накопление мононуклеарных клеток проводили при помощи аппарата «Haemonetics MCS+» (США). В течение одной процедуры заготавливали около 40-70 мл. концентрата мононуклеарных клеток. Затем, полученный концентрат клеток ресуспендировали в 200 мл 0,9% раствора хлористого натрия. Клеточную взвесь подвергали ультрафиолетовому воздействию при длине волны 320-400 нм на аппарате «Юлия» (Россия) в проточном режиме в течение 40 мин. Общая доза экспозиции составляет 0,8-1,2 Дж/см². После 90 минут инкубационного периода при температуре 20-24⁰ клетки реинфузировали пациенту в течение 30 мин.

Сравнительная клинико-демографическая характеристика между двумя группами больных представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика двух групп

Параметр	Основная группа	Контрольная группа	p
Возраст реципиентов, лет	41,4±10,9 ¹	41,5±12,8 ¹	0,991
Соотношение мужчин/женщин	16/14	19/11	0,432
Продолжительность диализа до трансплантации, месяцев	24,9±19,2 ¹	28,4±23 ¹	0,521
Возраст доноров, лет	39±12,9 ¹		
Тип доноров (смерть головного мозга/асистолический эффективный донор).	18/12		
Продолжительность консервации, часы	18,2±3,4 ¹	17,9±4,4 ¹	0,799
Продолжительность тепловой ишемии, минуты	28,6±9,8 ¹	27,9±9,7 ¹	0,345
Ретрансплантация	3	4	0,694
Индекс совместимости	9 (5;15) ²	8 (4;14) ²	0,458

¹ Среднее, стандартное отклонение

² Медиана, интерквартильный размах

Как следует из представленных данных, существенных отличий между двумя группами не было. Больные не отличались по основным характеристикам - полу, возрасту, продолжительностью консервации и тепловой ишемии донорского органа.

Причины развития ХБП в двух исследовательских группах являлись приблизительно равные по соотношению между группами заболевания – таблица 2.

Таблица 2. Причины развития хронической болезни почек

Диагноз	Количество больных в основной группе (%)	Количество больных в контрольной группе (%)
Аномалия развития мочевой системы	1 (3,2%)	3 (10%)
Антифосфолипидный синдром	-	2 (6,7%)
Гипертонический нефросклероз	5 (16,7%)	2 (6,7%)
Диабетическая нефропатия	3 (10%)	-
Поликистоз почек	2 (6,7%)	4 (13,2%)
Хронический гломерулонефрит	17 (56,7%)	17 (56,7%)
Хронический пиелонефрит	2 (6,7%)	2 (6,7%)
Итого	30 (100%)	30 (100%)

Причины развития ХБП в двух исследовательских группах являлись приблизительно равные по соотношению между группами заболевания. Основное заболевание в обеих группах составил хронический гломерулонефрит – 56,7 % (34 пациента) от общего числа испытуемых. На втором месте был гипертонический нефросклероз – 11,7 % (7 пациентов) от общего числа испытуемых, на третьем поликистоз почек – 10% (6 пациентов). Остальные заболевания встречались значительно реже.

Нефрэктомия собственных почек до трансплантации почки проводилась у 6 больных с поликистозом почек, у 4 больных с аномалией развития мочеполовой системы в связи с частыми атаками пиелонефрита и у 2 больных с хроническим пиелонефритом, неподдающимся консервативной терапии антибиотиками.

Всем пациентам в послеоперационном периоде проводили стандартное клиничко-лабораторное обследование, включающее клинический осмотр, оценку общих и биохимических лабораторных показателей, морфологического исследования биоптатов трансплантированных почек и инструментальных методов обследования: рентгенологическое и ультразвуковое обследования с доплерографией сосудов трансплантата. Исследование фармакокинетики такролимуса проводилось путем определения минимальной концентрации препарата в цельной крови (перед приемом очередной дозы) - С₀. Определение концентрации такролимуса в крови производилось при помощи хемилуминесцентного иммунологического исследования на

комплексном анализаторе «Architect I 1000». Развитие отторжение у пациентов с ПАТ оценивалось по наличию клинико-лабораторной симптоматики (внезапного повышения уровня креатинина, суточной протеинурии, снижения СКФ на 20-25% от исходных значений) при исключении иных причин дисфункции ПАТ, а также при проведении морфологического исследования протокольных биопсий ПАТ или биопсий *on demand*. Морфологическую оценку патологии ПАТ мы проводили согласно международной классификации Banff 2007 года.

Иммунофенотипические исследования проводили на 4-цветном проточном цитометре Becton Dickinson «FACSCalibur» (США) с использованием коммерческих моноклональных антител фирмы Becton Dickinson и Miltenyi Biotec с реактогенной направленностью против антигенных детерминант: CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, CD28, CD45RO, CD54, CD127. Анализ результатов оценивался по уровню антиген-позитивных клеток (%), с последующим их пересчетом на абсолютные значения ($10^6/л$) и средней интенсивностью флюоресценции (MFI). Помимо попарной оценки между исследуемыми группами, иммунологические показатели также сравнивались с группой кадровых доноров крови.

Для решения поставленных задач в качестве программного обеспечения использовался стандартный статистический пакет MS Excel 2016, SPSS v17.0, Statistica v10.0 и GraphPad Prizm v.7.0. При статистической обработке данных переменные, имеющие нормальное распределение, описывались как среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для переменных с распределением, отличным от нормального, вычислялась медиана и интерквартильный размах (ИКР). При сравнении двух независимых выборок, имеющих нормальное распределение, применялся непарный критерий Стьюдента с учетом равенности дисперсий. При анализе нескольких связанных выборок с нормальным распределением использовался дисперсионный анализ с повторными измерениями с апостериорным критерием Тьюки. Для попарного межгруппового сравнения двух выборок, имеющих распределение отличное от нормального, применялись критерии Манна-Уитни (несвязанные выборки). Выживаемость оценивалась по методу Каплан-Майера. Значимость различий оценивалась с помощью критериев Log rank (отдаленный период) и Breslow (ближайший период). Оценка риска производилась при помощи показателя инцидентности для определенных промежутков времени с 95% доверительным интервалом. Для расчета интенсивности наступления событий рассчитывали инцидентность и выражали ее как количество событий за стандартизированный временной интервал (например – пациенто-дней или пациенто-месяцев). При сравнении двух групп вычисляли incidence rate ratio (IRR) как отношение двух инцидентностей. IRR интерпретировали как относительный риск. Оценивался двусторонний уровень значимости. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми, во всех случаях приводились абсолютные значения достигнутых уровней значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Функция почечного трансплантата

В среднем, на 30-е сутки послеоперационного периода, что в большинстве случаев соответствовало дню выписки больных, концентрация креатинина в основной группе составила $0,15 \pm 0,04$ ммоль/л, в группе сравнения $0,17 \pm 0,06$ ммоль/л, различия между группами были статистически незначимы ($p=0,19$). Однако, к 6 месяцам после АТП уровень креатинина в основной группе составил $0,15 \pm 0,05$ ммоль/л, а в группе сравнения – $0,18 \pm 0,05$ ммоль/л, при этом различия между группами стали статистически значимыми ($p=0,027$). Начиная с шести месяцев после АТП средняя концентрация креатинина в основной группе значимо отличалась (была ниже) от группы сравнения на протяжении всего оставшегося срока наблюдения. Если в основной группе уровень креатинина оставался стабильным на протяжении всего срока наблюдения, в среднем $0,16 \pm 0,08$ ммоль/л, то в группе сравнения уровень креатинина постепенно нарастал и к 5 годам составил $0,24 \pm 0,09$ ммоль/л. Как показал дисперсионный анализ с повторными измерениями, динамика креатинина в группах различалась статистически значимо - $p=0,0129$ – рисунок 1.

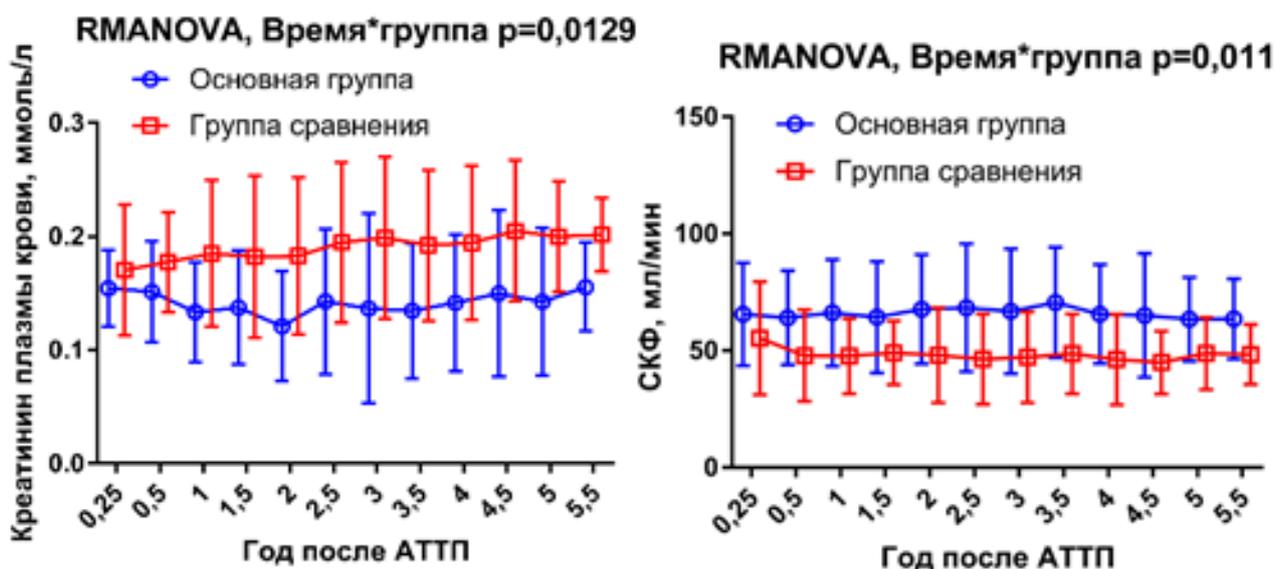


Рисунок 1. Динамика уровня креатинина и СКФ в отдаленном периоде после АТП, (M±SD)

Уровень СКФ на момент выписки из стационара в основной группе составлял - 65 ± 22 мл/мин, в группе сравнения - 55 ± 24 мл/мин, что также не продемонстрировало статистических различий между группами на 30 суток ($p=0,093$). Различия по уровню СКФ, подобно уровню креатинина, стали статистически значимыми к 6 месяцам: в основной группе - 64 ± 20 мл/мин, в группе сравнения - 47 ± 19 мл/мин ($p=0,02$). В целом динамика СКФ в обеих группах имела тенденцию к снижению, однако СКФ на протяжении всего периода

наблюдения в основной группе была выше. Динамика СКФ в группах различалась статистически значимо - $p=0,011$ – график 1. К концу наблюдения - 5,5 лет уровень СКФ в основной группе составил 63 ± 17 мл/мин, в группе сравнения - 48 ± 13 мл/мин.

Суточная протеинурия является не только косвенным показателем функции ПАТ, но и прогностическим маркером. На 30 суток уровень суточной протеинурии в основной группе составил $0,43\pm 0,3$ г/сутки, в группе сравнения – $0,52\pm 0,32$ г/сутки, различия были статистически незначимы ($p=0,31$). Также мы не отметили значимых различий через 6 месяцев после АТП ($p=0,084$): в основной группе – $0,37\pm 0,27$ г/сутки, в группе сравнения – $0,50\pm 0,3$ г/сутки. Однако, начиная с 1,5 лет после АТП и до конца наблюдения (5,5 лет) различия между группами были статистически значимы. Таким образом, общая динамика статистически значимо различалась в двух группах – $p=0,027$ – рисунок 2.

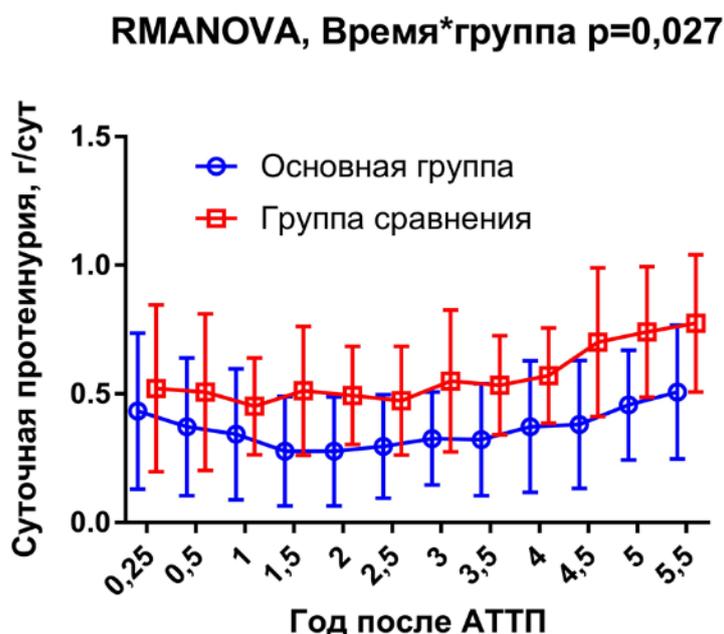


Рисунок 2. Динамика уровня суточной протеинурии в отдаленном периоде после АТП, ($M\pm SD$)

Отличия между группами сохранялись на протяжении всего дальнейшего периода наблюдения, что подтверждается динамикой креатинина (RMANOVA, время*группа $p=0,0129$), клубочковой фильтрации (RMANOVA, время*группа $p=0,011$) и суточной протеинурии (RMANOVA, время*группа $p=0,027$). Указанные различия между группами преимущественно обусловлены большей тяжестью хронической трансплантационной нефропатии у больных группы сравнения, что было подтверждено морфологическим исследованием трансплантатов.

Частота и тяжесть отторжения почечного аллотрансплантата

Развитие отторжение у пациентов с ПАТ мы оценивали по наличию клинико-лабораторной симптоматики (внезапного повышения уровня креатинина, суточной протеинурии, снижения СКФ) при исключении иных причин дисфункции ПАТ, а также при проведении морфологического исследования протокольных биопсий ПАТ или биопсий on demand. Морфологическую оценку патологии ПАТ мы проводили согласно международной классификации Banff 2007 года.

За весь период наблюдения у 2 из 30 пациентов основной группы (7%) и у 7 из 30 пациентов группы сравнения (24%) было выявлено отторжение – таблица 3.

Таблица 3. Частота отторжения и его морфологический вариант (согласно классификации Banff-2007) в двух группах

Диагностические категории	Основная группа (N=30)	Группа сравнения (N=30)
Banff IA	1	1
Banff IB	0	2
Banff IIА	1 (C4d+)	0
Banff IIВ	0	1 (C4d+)
Banff III	0	1 (C4d+)
Хроническое смешанное отторжение	0	1 (C4d+)
Пограничные изменения	1 (C4d+)	0
Отторжение без морфологической верификации	0	2

У одного пациента основной группы и у одного пациента группы сравнения были отмечены повторные кризы отторжения. Суммарно за весь период наблюдения было диагностировано 11 эпизодов отторжения в двух группах.

Инцидентность (как функция риска) отторжения в основной группе составила 2,479 (95%ДИ 0,631; 6,748) на 100 пациенто-лет, а в группе сравнения – 9,877 (4,587; 18,75) на 100 пациенто-лет. Риск отторжения в основной группе был значительно ниже, чем в группе сравнения: IRR 0,2509 (95%ДИ 0,05386; 0,9167), $p=0,0358$. Бессобытийная выживаемость (до первого криза отторжения) была значительно выше в основной группе: – рисунок 3 (Log Rank $p=0,037$; Breslow $p=0,025$).

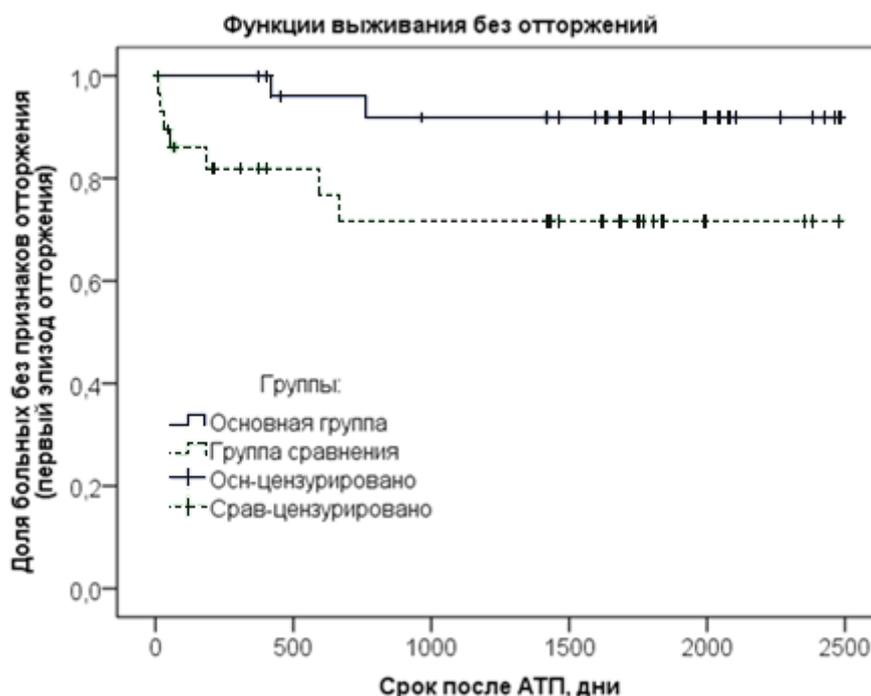


Рисунок 3. График выживаемости без отторжения АТП в двух группах

Инфекционные осложнения

У 24 из 30 пациентов основной группы (80%) было зарегистрировано 52 эпизода инфекций и у 24 из 30 пациентов (80%) группы сравнения - 92 эпизодов инфекций. Все эпизоды инфекций были поделены на следующие типы – таблица 4.

Примечательно, что в основной группе было в 4 раза меньше эпизодов респираторных инфекций, в 2 раза - бессимптомной бактериурии и в 1,5 раза чаще обнаруживалась виремия по данным ПЦР исследования. Доля микроорганизмов в двух группах в целом были практически сопоставимы, что косвенно свидетельствует о том, что пациенты обеих групп в одинаковой мере подвержены контаминации вне- и внутрибольничными штаммами инфекций.

Таблица 4. Типы инфекционных осложнений после трансплантации почки

Тип инфекции	основная группа, % (N)	группа сравнения, % (N)
респираторные	3,85% (2)	9,68% (9)
пиелонефрит	5,77% (3)	4,3% (4)
бессимптомная бактериурия	50% (26)	50,54% (47)
виремия	40,38% (21)	34,4% (32)
все эпизоды	100% (52)	100% (92)

Мы проанализировали частоту развития любых инфекций в двух группах в зависимости от срока посттрансплантационного периода – рисунок 4.

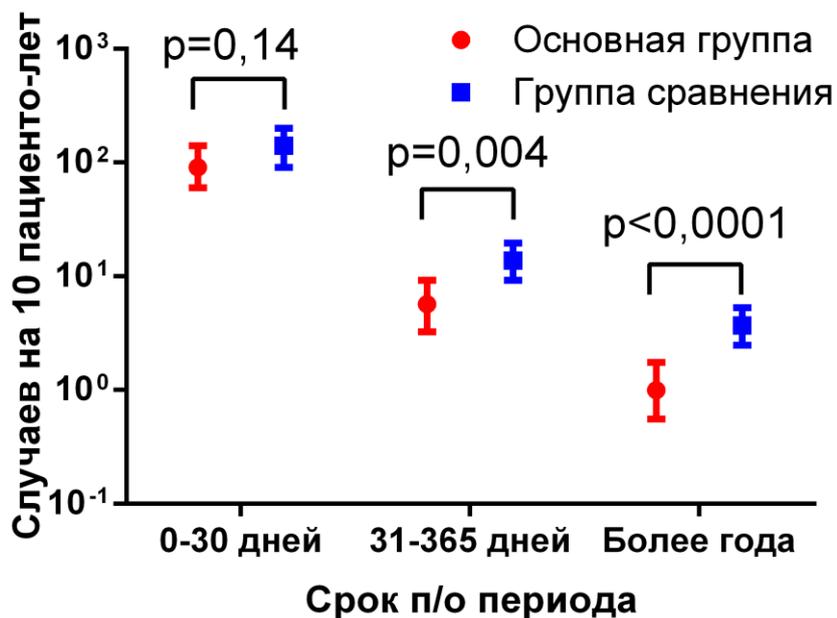


Рисунок 4. Распределение всех эпизодов инфекций в посттрансплантационном периоде

Риск развития инфекций в обеих группах был непостоянен во времени. Мы выделили три ключевых временных периода. В течение первого месяца после АТП инцидентность («заболеваемость», отношение количества эпизодов инфекции к суммарному времени наблюдения) в основной группе составила 9,717 (95%ДИ 6,224; 14,46) на 1 пациенто-год. В группе сравнения – 14,41 (95%ДИ 9,976; 20,13). Риск инфекционных осложнений за 1 месяц после АТП в основной группе был несколько меньше, чем группе сравнения: IRR 0,6761 (95%ДИ 0,3964; 1,139), $p=0,14$. В период от 31 дня до конца первого года, инцидентность в основной группе 5,682 (95%ДИ 3,246; 9,227), а в группе сравнения – 13,72 (95%ДИ 9,258; 19,59) на 10 пациенто-лет. Таким образом, риск инфекционных осложнений в основной группе был меньше, чем группе сравнения: IRR 0,4139 (95%ДИ 0,2206; 0,7546), $p=0,00369$. Третий период включал период свыше 1 года наблюдения, инцидентность в основной группе составила 9,993 (95%ДИ 5,518; 17,46), а в группе сравнения – 37,08 (95%ДИ 24,83; 53,26) на 100 пациенто-лет. Таким образом, риск инфекционных осложнений в основной группе был меньше, чем группе сравнения: IRR 0,2695 (95%ДИ 0,1327; 0,5211), $p<0,0001$.

Частота развития инфекций в обеих группах снижается по мере увеличения срока послеоперационного периода в геометрической прогрессии, однако в основной группе она ниже. За весь период наблюдения инцидентность в основной группе составила 4,299 (95%ДИ 3,21; 5,637), а в группе сравнения – 11,06 (95%ДИ 8,923; 11,06) на 10 пациенто-лет. Таким

образом, риск инфекционных осложнений в основной группе был меньше, чем группе сравнения: IRR 0,3888 (95%ДИ 0,2754; 0,5445), $p < 0,0001$.

Риск развития инфекций во многом детерминирован иммуносупрессивной лекарственной нагрузкой, поэтому мы полагаем, что такое различие между группами обусловлено большим снижением целевой концентрации такролимуса в основной группе.

Особенности иммуносупрессивной терапии в двух группах

В послеоперационном периоде все пациенты придерживались стандартного трехкомпонентного протокола иммуносупрессии, состоящего из такролимуса, глюкокортикоидов и микофенолатов. Начальная доза такролимуса составила 0,1-0,2 мг/кг внутрь в сутки каждые 12 часов, затем дозы титруются до достижения уровня в крови 10-15 нг/мл в течение первых недель после трансплантации с постепенным снижением: 1 месяц С0 8-15 нг/мл, 2-3 месяц – 8-12 нг/мл, 3-6 месяц – 8-10 нг/мл, 6-12 месяцы 7-8 нг/мл, >12 месяцев – 5-8 нг/мл. Преднизолон принимался всеми пациентами в стартовой дозе - 20 мг в первые сутки после АТП, в течение последующих 3 месяцев его доза снижалась до поддерживающей 5-10 мг/сут. Препараты микофеноловой кислоты или микофеналата мофетил назначались в стартовой дозе 720 мг 2 раза в сутки или 1000 мг 2 раза в сутки соответственно, начиная с 2 недели производили снижение дозы в 2 раза.

В дальнейшем мы придерживались тактики снижения дозы такролимуса при стабильной функции ПАТ и отсутствия признаков отторжения по данным протокольных биопсий на 30 и 180 сутки после АТП. Если по биопсии отсутствовали признаки отторжения и функция ПАТ была стабильна, начиная с 180 суток мы пробовали постепенно снижать концентрацию такролимуса у пациентов обеих групп. При дисфункции ПАТ мы делали биопсии по требованию. Если были признаки отторжения – проводили терапию согласно стандартным протоколам лечения криза отторжения. Если по данным биопсии имелись признаки хронической трансплантационной нефропатии без признаков отторжения или наличия токсичности ингибиторов кальцинейрина – то проводили постепенное снижение дозы такролимуса.

Пациенты основной группы на протяжении первого года после АТП имели сопоставимую с группой сравнения концентрацию: так, через 3 месяца в основной группе концентрация была $9,24 \pm 2,71$ нг/мл, в группе сравнения – $11,97 \pm 4,66$ нг/мл ($p=0,61$). Однако начиная с 1,5 лет (Основная группа – $6,64 \pm 0,89$ нг/мл, группа сравнения – $8,14 \pm 0,96$, $p=0,004$) и до конца анализируемого периода различия были статистически значимы.

Как показал дисперсионный анализ с повторными измерениями, динамика средней С0 концентрации такролимуса в крови в основной группе статистически отличалась от группы сравнения ($p=0,0017$) – рисунок 5.

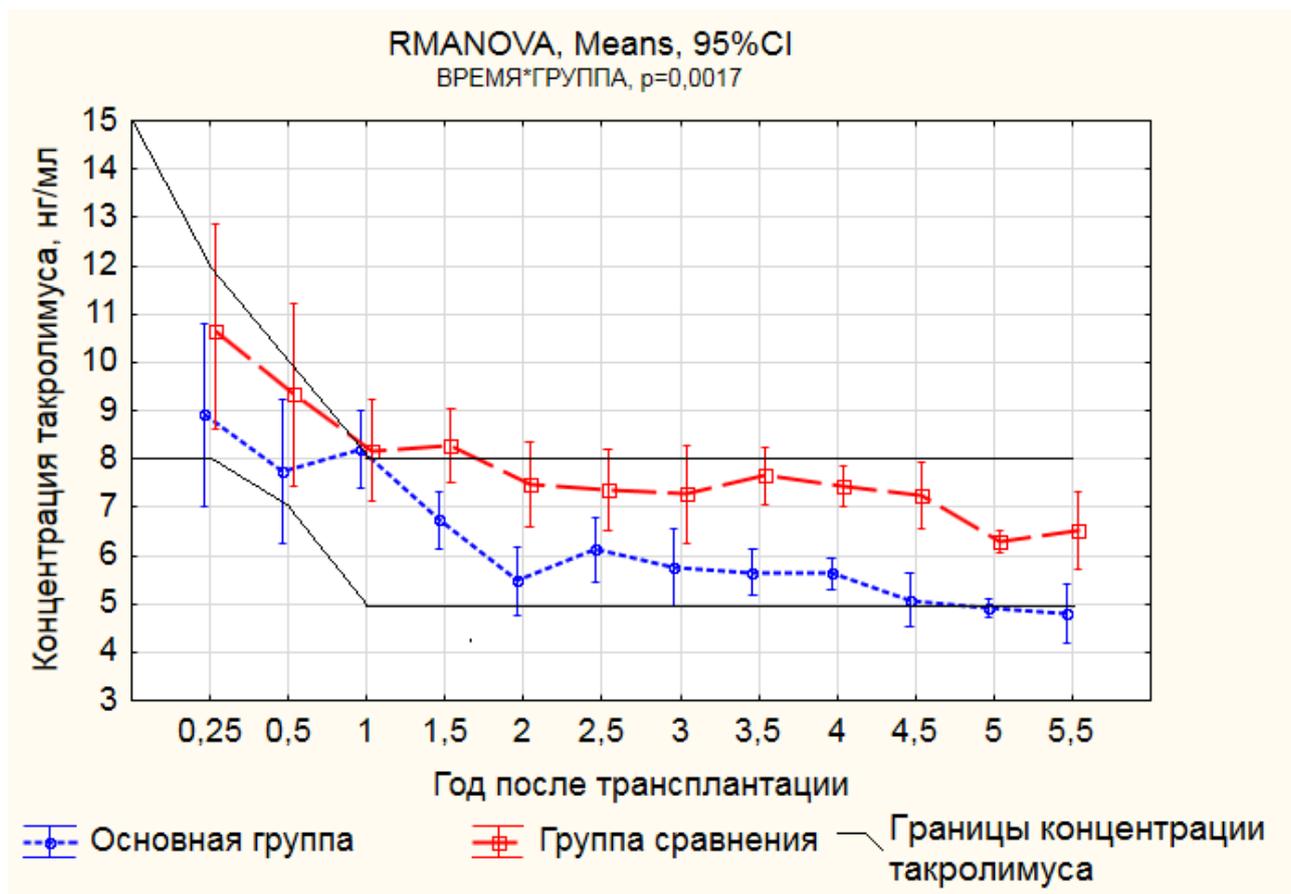


Рисунок 5. Уровень концентрации такролимуса в обеих группах

На этапе в 2 года после АТП у 13 больных основной группы со стабильной функцией ПАТ была снижена концентрацию такролимуса на 20% ниже рекомендованной без повышения риска отторжения в последующем наблюдение. Таким образом, в целом концентрация такролимуса в основной группе была ниже на 23%.

Результаты иммунологических тестов

Все иммунологические исследования проводились на фоне отсутствия инфекционных осложнений, клинических и морфологических признаков отторжения трансплантата.

В отдаленном посттрансплантационном периоде было проведено сравнительное исследование основных субпопуляций лимфоцитов у больных двух групп и их сравнение с показателями практически здоровых лиц – кадровых доноров крови отделения переливания крови ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского – таблица 5.

Таблица 5 - Количественные показатели основных клеточных субпопуляций у больных после ПАТ в двух группах, $M \pm SD$

Показатель	Основная группа [1]	Группа сравнения [2]	P_{1-2}	Практически здоровые лица [3]	P_{1-3}	P_{2-3}
лимфоциты ($10^6/л$)	2067±445	1822±529	0,26	2006±399	0,7	0,4
CD3+ (%)	78,7±10,4	81,2±8,4	0,54	75,6±6,59	0,68	0,11
CD3+CD4+ (%)	48,5±7,3	43±4,6	0,04	45,2±5,6	0,26	0,3
CD3+CD8+ (%)	29,5±8,9	36,1±8,6	0,09	27,1±6,24	0,4	0,016
соотношение CD4+/CD8+	1,83±0,72	1,29±0,49	0,04	1,75±0,46	0,73	0,035
CD19+ (%)	7,73±3	5,06±2,1	0,02	10,8±2,98	0,01	<0,001
CD3-CD16+CD56+ (%)	11,8±9,8	11,6±9	0,96	11,6±6,15	0,95	0,99
CD3+CD16+CD56+ (%)	7,8±5,68	8,06±5,85	0,92	7,21±4,33	0,75	0,65

Как видно из таблицы 5 в основной группе было отмечено более высокое количество Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов (CD3+CD4+) 48,5±7,3%, чем в группе сравнения 43±4,6% ($p=0,04$). При сравнении данных групп с практически здоровыми лицами 45,2±5,6%, в основной группе имелась некоторая тенденция к увеличению количества Т-хелперной субпопуляции ($p=0,26$), а в группе сравнения - тенденция к снижению ($p=0,3$), при этом достоверных различий не наблюдалось. Такие изменения могут характеризовать, что в основной группе среди Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов имеется большее количество Т-супрессорной субпопуляции лимфоцитов, чем в группе сравнения.

При анализе Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+CD8+) между основной группой 29,5±8,9% и группой сравнения 36,1±8,6% отмечалась некоторая тенденция к их увеличению в группе сравнения ($p=0,09$). В группе сравнения уровень Т-цитотоксических лимфоцитов был выше, чем в группе практически здоровых лиц 27,1±6,24% ($p=0,016$). Это демонстрирует, что, несмотря на более высокие уровни иммуносупрессии в группе сравнения, ее дозы оказывается недостаточно для количественного снижения Т-цитотоксических лимфоцитов. В основной группе и группе практически здоровых лиц различий не отмечалось ($p=0,4$).

Иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+) был выше в основной группе 1,83±0,72, чем в группе сравнения 1,29±0,49 ($p=0,04$), и не отличался от практически здоровых лиц без

АТП $1,75 \pm 0,46$ ($p=0,73$). В группе сравнения иммунорегуляторный индекс был достоверно ниже, чем в группе практически здоровых лиц ($p=0,035$).

Данные показатели для Т-клеточного звена иммунитета характеризуют, что в группе сравнения сохраняется состояние иммунодефицита, обусловленное большей дозой иммуносупрессивной терапии. В основной группе уровень Т-клеточного звена иммунитета был максимально приближен к практически здоровым лицам, что может свидетельствовать о поддержании иммунологического гомеостаза и больших возможностях по развитию иммунного ответа на риски инфекционных осложнений.

Уровень В-лимфоцитов (CD19+) в основной группе $7,73 \pm 3\%$, был достоверно больше по сравнению с группой сравнения $5,06 \pm 2,1\%$ ($p=0,02$), однако ниже значений практически здоровых лиц $10,8 \pm 2,98\%$ ($p=0,01$). В группе сравнения количество В-лимфоцитов более значимо отличалось от практически здоровых лиц без АТП ($p<0,0001$). В обеих группах наблюдалось снижение количества В-лимфоцитов по отношению к практически здоровым лицам, однако в группе сравнения уровень В-лимфоцитов был более низким, что коррелировало с дозой иммуносупрессивной терапии.

Количество естественных киллерных клеток (CD3-CD16+CD56+) и Т-киллерных клеток (CD3+CD16+CD56+) в обеих исследуемых группах статически не различались ($p=0,96$ и $p=0,92$ соответственно), а также при попарном сравнении с практически здоровыми лицами.

Известно, что Т-регуляторные клетки (Т-рег) играют ведущую роль в поддержании периферической толерантности к алло- и аутоантигенам. [Hall В.М., 2015]. Данное положение послужило основанием для изучения периферических Т-рег в крови по фенотипу CD3+CD4+CD25(hi)+CD127- у больных в двух группах в отдаленном посттрансплантационном периоде—таблица 6.

Таблица 6. Уровень Т-регуляторных клеток в периферической крови, $M \pm SD$

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	P_{1-2}	Практически здоровые лица
CD3+CD4+CD25(hi) CD127- (% от CD3+CD4+)	$2,3 \pm 1,52$	$1,8 \pm 0,63^*$	0,3	$3,09 \pm 0,88$
CD3+CD4+CD25(hi) CD127- ($10^6/\text{л}$)	$20,6 \pm 10,76$	$12,9 \pm 4,97^*$	0,04	$28,7 \pm 13,3$

* Достоверные различия с практически здоровыми лицами

При изучении экспрессии маркеров Т-рег были получены результаты, свидетельствующие о том, что в основной группе сохраняется большее количество Т-рег $20,6 \pm 10,76$ ($10^6/\text{л}$), чем в группе сравнения $12,9 \pm 4,97$ ($10^6/\text{л}$), в среднем на 59% ($p=0,04$). Данные показатели могут свидетельствовать, что в основной группе толерантность поддерживается за счет иммунологического контроля со стороны Т-рег, которые обладают цитолитической направленностью против аллогенного клона Т-лимфоцитов.

Уровень Т-рег в основной группе $20,6 \pm 10,76$ ($10^6/\text{л}$) практически не отличался от группы практически здоровых лиц $28,7 \pm 13,3$ ($10^6/\text{л}$) ($p=0,09$). В группе сравнения уровень Т-рег $12,9 \pm 4,97$ ($10^6/\text{л}$) был значительно ниже, чем в группе практически здоровых лиц $28,7 \pm 13,3$ ($10^6/\text{л}$) ($p < 0,001$), что может повышать риски развития аутоиммунных заболеваний. Данное снижение Т-рег у больных с ПАТ может быть обусловлено с одной стороны применением фармакологической иммуносупрессии, в частности ингибиторов кальцинейрина, которые снижают уровень Т-рег в крови [San Segundo D, 2006], с другой стороны, Т-рег могут мигрировать в лимфатические ткани или ткани трансплантата, что снижает их количество в циркуляции [Burrell В.Е., 2012].

Выживаемость почечного аллотрансплантата и реципиентов

Из 60 пациентов, включенных в исследование, 14 утратили функцию ПАТ. Из них, 4 пациента были из основной группы (13% от количества пациентов основной группы) и 10 из группы сравнения (33% от количества пациентов группы сравнения). Структура потерь ренальных аллотрансплантатов представлена в таблице 7.

Таблица 7. Структура утраты функции ПАТ в обеих группах

Причина потери	Основная группа (n=4)	Группа сравнения (n=10)
смерть пациентов с функционирующим ПАТ	0	3
отторжение ПАТ	0	2
IgA - нефропатия	1	0
гипертонический нефроангиосклероз	1	0
фокальный и сегментарный гломерулосклероз	1	3
гидронефроз трансплантата	0	1
тромботическая микроангиопатия на фоне тромбофилии	1	0
тромбоз вены трансплантата	0	1

Трое пациентов группы сравнения умерли с функционирующим трансплантатом. Двое из них умерли вследствие тяжелой респираторной инфекцией, третий – в связи с реактивацией гепатита В. Таким образом, однолетняя выживаемость трансплантата в основной группе составила 100% и для группы сравнения – 80%, двухлетняя – 100% и 80%, трехлетняя – 97% и 78%, четырехлетняя – 97% и 78%, пятилетняя – 97% и 70%, шестилетняя 87% и 67% соответственно.

Выживаемость трансплантатов в основной группе было значительно выше, чем в группе сравнения: Log Rank $p=0,009$; Breslow $p=0,005$ – рисунок 6.

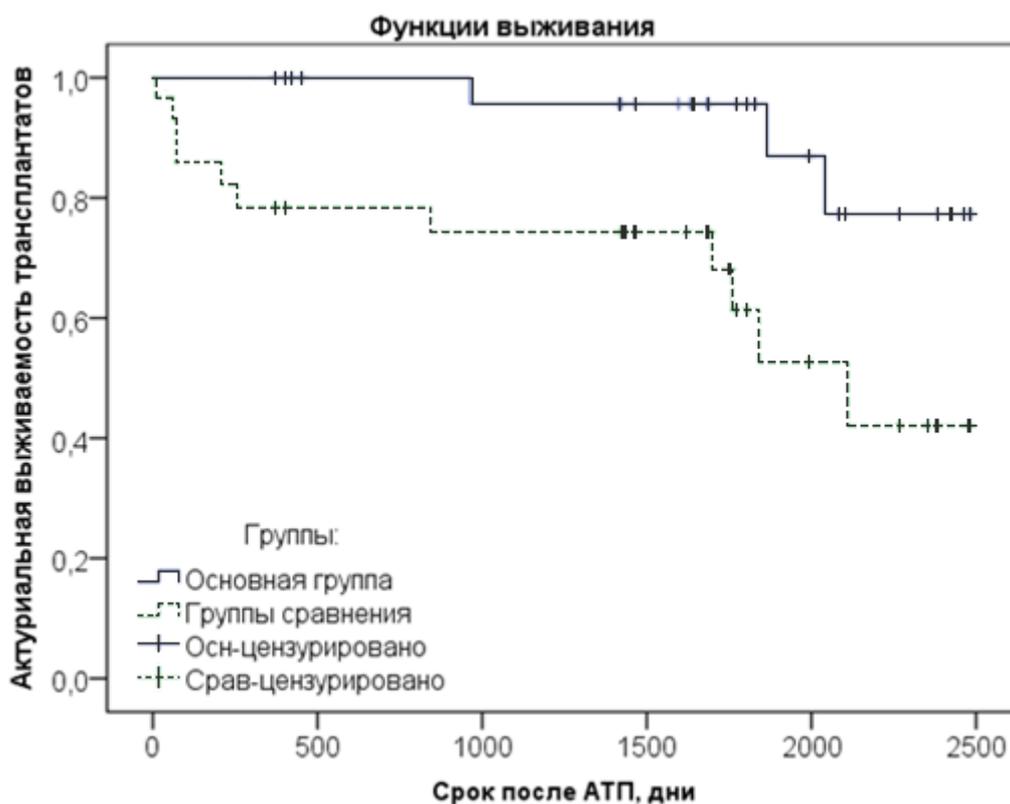


Рисунок 6. График выживаемости трансплантатов

При оценке риска потери ПАТ за весь период наблюдения для основной группы инцидентность составила 3,307 (95%ДИ 0,89; 8,465) на 100 пациенто-лет, для группы сравнения – 11,89 (95%ДИ 5,691; 21,86) на 100 пациенто-лет. Таким образом, в основной группе риск потери ПАТ был ниже, чем в группе сравнения: IRR 0,2782 (95%ДИ 0,07562; 0,8657), $p=0,026$.

Такое различие в выживаемости ПАТ между группами главным образом происходит за счет формирования частичной иммунологической толерантности между трансплантатом и реципиентом в основной группе. Это позволило безопасно снизить уровень иммуносупрессивной нагрузки в позднем послеоперационном периоде. Применение ЭФХТ при трансплантации легких позволило повысить выживаемость легких в среднем на 4,9 лет [Jaksch P., 2012].

Выводы

1. Двухфакторный дисперсионный анализ свидетельствует, что ранее применение ТКИ способствует достоверному улучшению функции почечного трансплантата в позднем послеоперационном периоде, что подтверждается динамикой креатинина (RMANOVA, время*группа $p=0,0129$), клубочковой фильтрации (RMANOVA, время*группа $p=0,011$) и суточной протеинурии (RMANOVA, время*группа $p=0,027$).

2. На фоне применения трансляционной клеточной иммунотерапии снижается риск отторжения почечного трансплантата (IRR 0,2509; 95% ДИ: от 0,05386 до 0,9167) и развития инфекционных осложнений (IRR 0,3888; 95% ДИ: от 0,2754 до 0,5445).

3. При наличии стабильной функции почечного аллотрансплантата и отсутствии признаков отторжения по данным протокольных биопсий на 180 сутки возможно проводить плановое снижение дозы такролимуса с сохранением концентрации препарата в пределах терапевтического окна (не менее 5 нг/мл).

4. Применение трансляционной клеточной иммунотерапии сопровождается повышением на 59% количества Т-регуляторных клеток (CD3+CD4+CD25(hi)+CD127-), ответственных за поддержание иммунологической толерантности.

5. Проведение трансляционной клеточной иммунотерапии позволяет повысить долгосрочную выживаемость почечного трансплантата, что подтверждается снижением риска утраты трансплантата (IRR 0,2782; 95% ДИ: от 0,07562 до 0,8657).

Практические рекомендации

1. Процедуры трансляционной клеточной иммунотерапии следует проводить по модифицированной методике фотофереза. Начало курса не позднее 3-7 дней от момента трансплантации почки. Курс состоит из 15 процедур: в первые 2 недели после трансплантации почки по 2 процедуры в неделю, следующие 6 недель по 1 процедуре в неделю, в течение 3-го месяца – 1 раз в 2 недели, затем 1 раз в месяц в течение 4, 5 и 6 месяца после трансплантации почки.

2. При наличии кризов клеточного отторжения следует провести дополнительно 5 процедур трансляционной клеточной иммунотерапии с интервалами по 2 процедуры в неделю. При наличии гуморального компонента отторжения трансляционная клеточная иммунотерапия менее предпочтительна.

3. В качестве критерия оценки сохранения иммунологической толерантности в позднем послеоперационном периоде следует использовать количественный показатель уровня Т-регуляторных клеток, исследуемых по фенотипу: CD3+CD4+CD25(hi)+CD127-.

4. Плановое снижение основных компонентов иммуносупрессии на фоне ТКИ возможно проводить при наличии стабильной функции почечного трансплантата и отсутствии признаков отторжения по данным протокольных биопсий, сделанных на 180 сутки. Дополнительно через 2 года после трансплантации почки при отсутствии признаков отторжения возможно повторное снижение ингибиторов кальцинейрина еще на 20%.

Список основных печатных работ, опубликованных по теме:

1. Фаенко А.П. Значение экстракорпоральной фотохимиотерапии в ингибировании процессов отторжения почечного трансплантата / Фаенко А.П., Федулкина В.А., Ватазин А.В. и соавт. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2016. - № 18 (2). - С.46-55.
2. Фаенко А.П. Механизмы отторжения почечного аллотрансплантата и иммунологическая толерантность / Фаенко А.П., Ватазин А.В., Кильдюшевский А.В. и соавт. // Нефрология. - 2016. - № 20 (6). - С.33-41.
3. Фаенко А.П. Фотоферез при трансплантации почек / Фаенко А.П., Ватазин А.В., Кильдюшевский А.В. и соавт. // Нефрология. - 2016. - № 20 (6). - С.42-48.
4. Фаенко А.П. Отдаленные результаты профилактического применения фотофереза при трансплантации почки / Фаенко А.П., Зулкарнаев А.Б., Чуксина Ю.Ю. и соавт. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2018. – № 20 (1). - С.55-65.
5. Фаенко А.П. Отдаленные клинические результаты применения фотофереза в качестве профилактики отторжения почечного аллотрансплантата / Фаенко А.П., Зулкарнаев А.Б., Федулкина В.А. и соавт. / Клиническая нефрология. - 2018. - № 2. - С. 37-42.
6. Фаенко А.П. Инфекционные осложнения в отдаленном посттрансплантационном периоде у реципиентов почечного трансплантата в сочетании с фотоферезом / Фаенко А. П., Зулкарнаев А. Б., Федулкина В. А. и соавт. // Урология. – 2018. - № 5. – С 20-26.
7. Faenko A. Extracorporeal photopheresis as a way to reduce immunosuppressive load in late period after renal transplantation / Faenko A., Zulkarnaev A., Vatazin A. et al. // Nephrology Dialysis Transplantation, 2018 – 33 (1) – P. 593–594.

Список принятых сокращений

- АТП – аллотрансплантация трупной почки
 ДИ – доверительный интервал
 ИКР - интерквартильный размах
 ПАТ – почечный аллотрансплантат
 ПЦР - полимеразная цепная реакция
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 Т-рег – Т-регуляторный клетки
 ТКИ – трансляционная клеточная иммунотерапия
 ЭФХТ - экстракорпоральная фотохимиотерапия
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ХТН – хроническая трансплантационная нефропатия
 IRR - incidence rate ratio