

© Шелест В.В., Зограб'ян Р.О., 2018

УДК: 616.61-007.285-089.843-085

ШЕЛЕСТ В.В., ЗОГРАБ'ЯН Р.О.

ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ РЕАКЦІЇ ВІДТОРГНЕННЯ НИРКОВОГО АЛОТРАНСПЛАНТАТУ

SHELEST V.V., ZOGRABIAN R.O.

TREATMENT OF RENAL ALLOGRAFT CHRONIC REJECTION.

ДУ “Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова” НАМН України

National Institute of Surgery and Transplantology named after A.A. Shalimov

Ключові слова: хронічна реакція відторгнення ниркового алотрансплантату, лікування.**Keywords:** renal allograft chronic rejection, treatment.**Резюме.** Робота є оглядом літератури, в якій висвітлюються сучасні стратегії лікування хронічної реакції відторгнення ниркового алотрансплантату.**Summary.** The work is a literature review, which demonstrates the current strategies of the treatment of chronic renal allograft rejection.

Термін хронічне антитіло-опосередковане відторгнення (ХАОВ), як одна з основних причин пізньої втрати алотрансплантата, був запропонований вперше в 2001 році [1]. Дослідження показало, що значна частка випадків хронічного відторгнення опосередковується алоантитілами. С4d-позитивне забарвлення в гістологічних зрізах може відокремити ці випадки від неспецифічної хронічної трансплантаційної нефропатії [2]. Ще одне дослідження показало, що активація комплекменту в ниркових капілярах може привести до осадження С4d, яка характеризує картину хронічної трансплантаційної артеріопатії, гломерулопатії і багат шаровість в перитубулярних капілярах (ПТК) [3]. З тих пір було припущено, що алогенне антитіло-індуковане хронічне пошкодження ниркового алотрансплантата слід відрізнити від хронічного Т-клітинно-опосередкованого відторгнення (ХТОВ) [4-6]. Таким чином, в оновленій класифікації Banff 2005 додано хронічне антитіло-опосередковане відторгнення як окрему категорію відторгнення опосередкованого саме антитілами [4,7,8]. Останнім часом цьому патологічному стану, який спочатку ідентифікують як неспецифічне хронічне відторгнення, приділяється підвищена увага, як одній з основних причин випадків відторгнення трансплантата.

Крім ХАОВ існує також і хронічне Т-клітинно опосередковане відторгнення. Клітини, що опосередковують антиген неспецифічні реакції, становлять собою домінуючу популяцію в запальних інфільтратах і є основним джерелом цитокінів, що

можуть викликати активацію Т-клітин через незалежні від антигенів механізми. Диференціювання клітин на Т-лімфоцити-хелпери I типу (Тх1) або Т-лімфоцити-хелпери II типу (Тх2) залежить від цитокінів, преобладаючих на місці початкової презентації антигенів, від антигенпрезентуючих клітин, природи коstimулюючих клітин і дози стимулюючих антигенів [5,6]. Було виявлено кореляцію експресії ІФ- γ у ниркових трансплантатах із випадками відторгнення. Продукування ІФ- γ та ІЛ-5 у клонах Т-клітин, одержаних у реципієнтів, підтвердило, що Тх1 є головними продуцентами цитокінів при відторгненні ниркового трансплантата. Крім того, в біоптатах НАТ у хворих із підтвердженим ХВ виявлене значне підвищення експресії гранзима В, що свідчить про участь цитотоксичних лімфоцитів у розвитку цього ускладнення [5-7]. Дослідниками припускається, що Тх2 в основному через секрецію ІЛ-4 та ІЛ-10 відіграють важливу роль у приживленні трансплантата в організмі реципієнта [8]. Проте існують і протилежні дані. Так, А. Ghafari не виявив різниці в концентрації цитокінів Т-хелперів I та II типів (ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10 та ІФ- γ) у крові реципієнтів із ГВ та без нього [9]. А. Носега показав, що в НАТ, що були видалені внаслідок ХВ, цитокіни Тх2 були експресовані значно більше [10].

Імунодепресанти, які використовуються в рутинній практиці в трансплантаційних центрах, виявляються недовірними для попередження або лікування хронічної антитіло-опосередкованої реакції відторгнення ниркового алотрансплантата [2,9]. Таким чином пошук нових стратегічних напрямків в лікувальній тактиці даної патології є досить актуальним.

СТРАТЕГІЯ ЛІКУВАННЯ. В теперішній час механізм розвитку хронічної реакції відторгнення повністю не з'ясований, тому, встановлених основоположних принципів лікування цього стану не існує [2, 7, 8]. Використання такролімусу та мікофенолату мофетилу в екстремій терапії ХВ не показує значного поліпшення функції ал-

Зограб'ян Рубен Овакимович
rubenz@mail.ru

лотрансплантата, що дає підстави думати про те, що звичайний режим імуносупресивної терапії не може попередити розвиток або нівелювати її [3]. Деякі дослідники запропонували схеми терапії, спрямовані на гуморальну ланку імунної відповіді, що може знадобитися для успішного лікування ХАОРВ, оскільки пошкодження тканини

трансплантата опосередковується антитілами, а не за рахунок Т-клітинного імунітету [21, 22]. В теперішній час були введені кілька препаратів для пригнічення різних стадій гуморальних імунних реакцій, а також проведено декілька досліджень, в яких вивчався ефект цих препаратів при лікуванні ХВ (рис. 1) [12, 23, 26]

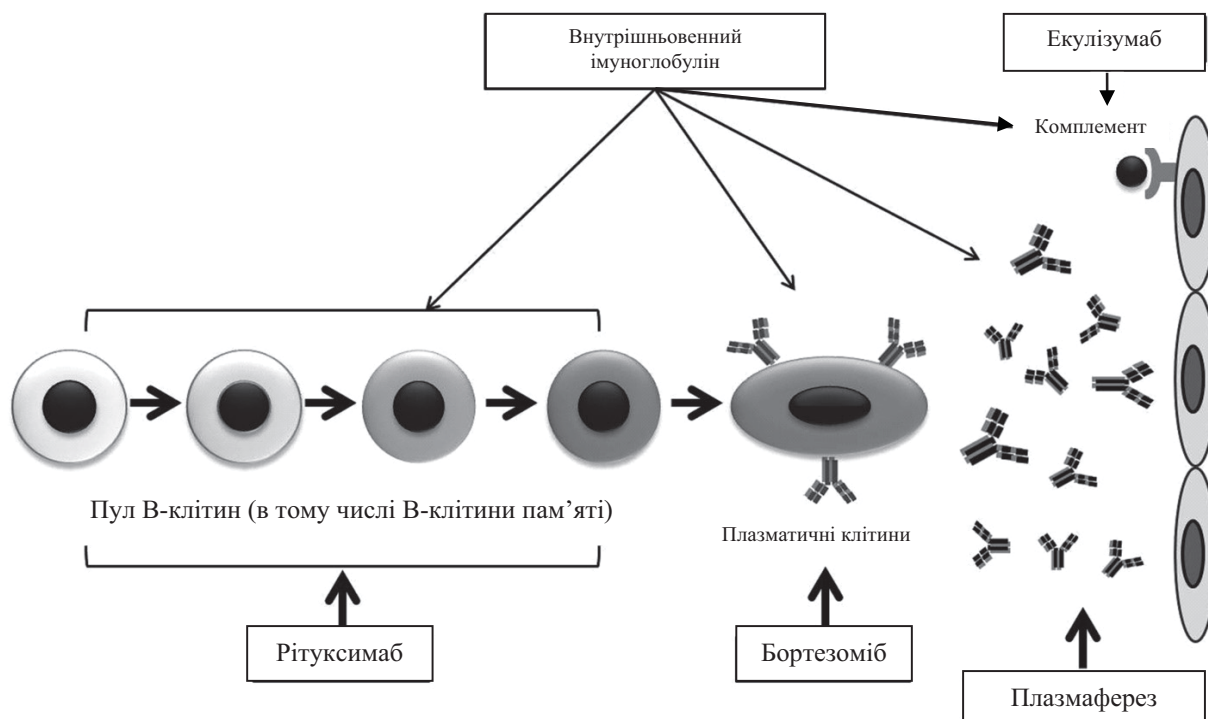


Рис. 1. Сучасні лікарські засоби, які використовуються для пригнічення різних стадій гуморальних імунних реакцій.

Анти-CD20 моноклональні антитіла. Рітуксимаб є химерним анти-CD20 моноклональним антитілом, яке може індукувати антитіло-залежну клітинно-опосередковану цитотоксичність, комплемент-залежну загибель клітин та індукцію апоптичної загибелі клітин, особливо в В-клітинах [27, 28]. Спочатку він застосовувався в гематології для лікування злоякісної лімфоми або лейкемії, проте з часом препарат був запропонований для застосування в галузі трансплантації нирки через його переважну дію на гуморальну ланку імунітету [27]. Як показало дослідження, використання рітуксимабу в періоді індукції імуносупресії ефективно знижує відсоток ХАОРВ після трансплантації нирки. Для прикладу, при АВО-сумісній трансплантації нирки відсоток ХАОРВ склав 28,9% через 2 роки після операції, в той час як у пацієнтів, яким було виконано трансплантацію нирки від АВО-несумісного донора з протоколом десенсибілізації, який включав рітуксимаб, цей відсоток склав всього 3,5% [29]. В іншому дослідженні показано, що виживання аллотрансплантата після постановки діагнозу ХАОРВ було вище в групі із застосуванням для лікування рітуксимабу, ніж у контрольній групі [30]. Всі наведені вище дані свідчать про те, що рі-

туксимаб може бути ефективним засобом для лікування ХАОРВ.

ВНУТРІШНЬОВЕННИЙ ІМУНОГЛОБУЛІН.

Внутрішньовенний імуноглобулін (ВВІГ), як відомо, володіє потужними та різноманітними імуномодельючими ефектами [31,32]. Точний механізм ВВІГ не з'ясований, але він може пригнічувати синтез імуноглобулінів, володіє антиідіотипною активністю по відношенню до донор-специфічних антитіл (ДСА) та нейтралізує HLA-ДСА, блокує Fc-рецептор, пригнічує активацію комплементу, а також володіє антицитокіновою активністю [32]. В трансплантації нирки високі дози ВВІГ (2 г/кг) застосовуються у високо сенсibiliзованих пацієнтів та значно знижує частоту алогенної сенсibiliзації та епізодів гострого відторгнення, що покращує довгострокові результати операції трансплантації нирки [33, 34]. Проте, не дивлячись на доведену ефективність ВВІГ, його використання є не досить ефективним в деяких пацієнтів, і ефект є непередбачуваним в більшості випадків. Таким чином, для терапії ХАОРВ застосовується комбінована терапія з рітуксимабом, а не моно терапія ВВІГ. Дані досліджень застосування комбінованої терапії представлені нижче.

КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ. В останні роки рітуксимаб / ВВІГ комбінована терапія була випробувана у хворих з ХАОРВ. Після лікування спостерігалось покращення функції алотрансплантата і, тому, в даний час така комбінація прийнята в якості єдиного варіанту терапії [28,35,36]. По-перше, рітуксимаб / ВВІГ комбінована терапія була випробувана у 6 реципієнтів ниркового трансплантата дитячого віку. Вони отримали 4 тижневі дози ВВІГ (1 г / [кг* доза]), пізніше - одну дозу рітуксимабу (375 мг/м² площі поверхні тіла) через 1 тиждень після останньої інфузії ВВІГ. Протягом лікування функція ниркового алотрансплантата покращилася або стабілізувалася у 4-х із 6-иреципієнтів [28]. У проспективному дослідженні з 2-річного періоду спостереження показано, що така терапія призводить до стабілізації функції трансплантата та значно знижує його прогресуючу втрату функції у реципієнтів дитячого віку [35]. У дорослих реципієнтів з ХАОРВ комбінація рітуксимабу та ВВІГ також показала аналогічні ефекти в покращенні функції алотрансплантата [36].

ОБМЕЖЕННЯ ЗАСТОСУВАННЯ РІТУКСИМАБ / ВВІГ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ. Незважаючи на доведену ефективність комбінованої терапії рітуксимабом з ВВІГ в затримці прогресування ХАОРВ, вона показала деякі обмеження в її застосуванні. По-перше, дана комбінація не була повністю ефективною у всіх випадках ХАОРВ, і її дія була обмеженою у пацієнтів із запущеними випадками хронічного відторгнення або високою протеїнурією [28, 37]. Це говорить про те, що рітуксимаб / ВВІГ комбінована терапія може зупинити прогресування ХАОРВ на ранній стадії, проте вона не спричиняє терапевтичного ефекту у пацієнтів з ХАОРВ на пізніх стадіях, при яких розвиваються незворотні фіброзні зміни в тканині алотрансплантата. По-друге, терапевтичний ефект такої комбінованої терапії показав тенденцію до зниження її ефективності з плином часу, особливо протягом 1 року після початку застосування. По-третє, залишається нев'яясненим вплив комбінованої терапії рітуксимабом з ВВІГ на виживання ниркових алотрансплантатів тому, що більшість попередніх досліджень були однонаправленими, які досліджують лише зміни клінічних параметрів функції алотрансплантата до та після лікування. Для доведення ефективності застосування комбінованої терапії рітуксимабом та ВВІГ у реципієнтів з ХАОРВ необхідне рандомізоване проспективне дослідження.

БОРТЕЗОМІБ. Бортезоміб є інгібітором протеасоми – білкового комплексу, який у клітинах розщеплює непотрібні або пошкоджені протеїни за допомогою реакцій **протеолізу**. Препарат має переважний ефект на продукцію антитіл плазматичними клітинами, стимулює апоптоз клітин такого типу та призводить до зменшення кількості плазматичних клітин з кісткового мозку [41]. Спочатку він був схвалений Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів для лі-

кування множинної мієломи і в даний час був введений для використання в трансплантації нирки. Очікується, що ефект на пригнічення гуморального імунітету буде сильніший, ніж у рітуксимабу [42, 43]. На тваринній моделі бортезоміб ефективно пом'якшує прояви гломерулярних, тубулоінтерстиційних та судинних змін ХАОРВ за рахунок інгібування клітин, що продукують антитіла [44]. У клінічних умовах дуже мало пацієнтів отримували бортезоміб в якості лікування ХАОРВ, при цьому були отримані суперечливі результати. Таким чином терапевтичний ефект цього препарату до цих пір не доведено [45]. Рандомізоване контрольоване дослідження для вивчення впливу бортезомібу на ХАОРВ (відоме, як дослідження BORJECT) в даний час в стадії розробки та може допомогти визначити ефективність цього препарату.

ПЕРСПЕКТИВА В ЛІКУВАННІ ХАОРВ – ЕКУЛІЗУМАБ. Одним з перспективних засобів для лікування ХАОРВ є екулізумаб. Цей агент інгібує розщеплення компонента комплексу С5 на С5а і С5b, тим самим запобігаючи утворенню комплексу мембранної атаки [46]. Екулізумаб був схвалений Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів для лікування пароксизмальної нічної гемоглобінурії. Однак останні дані також показують, що екулізумаб ефективно пригнічує гуморальні імунні реакції у пацієнтів з трансплантованою ниркою. Наприклад, використання екулізумабу після трансплантації значно знижує ризик розвитку гострого антитіло-опосередкованого відторгнення, а також трансплантаційної гломерулопатії протягом першого року після трансплантації нирки [12]. Що стосується лікування ХАОРВ – в даний час ще триває проспективне дослідження [47].

МЕЗЕНХІМАЛЬНІ СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ. Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) представляють інтерес для трансплантації через їх потенційний імуномодулюючий ефект [48]. Цей терапевтичний потенціал опосередковується кількома механізмами за допомогою секреції регуляторних цитокінів, активації регуляторних клітин імунної системи, а також здатністю підвищувати клітинну репарацію через секрецію антиапоптотичних, антифіброзних і проангіогенних факторів [49]. Множинні функції МСК можуть призвести до багатогранних стратегій в лікуванні різних захворювань, в тому числі в трансплантації нирки. Так, в одному дослідженні, яке включало 159 пацієнтів, що перенесли трансплантацію нирки, використання аутологічних МСК, в порівнянні з індукційною терапією антитілами-блокаторами інтерлейкін-2 рецепторів, призвело до зниження числа випадків гострого відторгнення [48].

ПЛАЗМАФЕРЕЗ. Плазмаферез є дуже ефективним методом для редукції антитіл, але його необхідно використовувати в поєднанні з іншими видами терапії, які спрямовані на механізми продукції антитіл. Найбільш поширений тип плазма-

ферезу – це забір плазми з наступним заміщенням її об'єму альбуміном. Такі процедури, як правило, проводяться через день з обробкою 1-1,5 об'єму циркулюючої плазми із заміщенням альбуміном (зазвичай) або свіжозамороженою плазмою. Більшість центрів також застосовували при кожній сесії плазмаферезу низькі дози ВВІГ (100 мг/кг) [45]. При цьому, поряд з функцією трансплантата, контролюється рівень донор-специфічних антитіл (ДСА) для оцінки ефективності проведеної терапії. Лікування триває до тих пір, доки рівень антитіл не знизиться до безпечного, поряд з поліпшенням функції трансплантата. Одним з перших дослідників з використанням цієї комбінації для лікування ХАОРВ був Монтгомері та ін. [46]. Та ж група згодом успішно використала цю комбіновану терапію, для редукції передтрансплантаційного титру ДСА у сенсibiliзованих пацієнтів [46].

У ретроспективному дослідженні проаналізовано річні результати трансплантації нирки у 16 пацієнтів з антитіло-опосередкованим відторгненням у яких використовували плазмаферез і ВВІГ та виявили виживання трансплантатів до 81%, що вказує на ефективність цього методу лікування ХАОРВ [47].

Плазмаферез, як правило, добре переноситься. Побічні ефекти відносно рідкісні і пов'язані з використанням судинного доступу (інфекції, кровотеча), зменшенням об'єму циркулюючої плазми, втратою певних білкових фракцій крові та типом заміщуючої рідини, (коагулопатії, гіповолемії, алергічні реакції і невеликий ризик передачі інфекції через кров), гіпокальціємією та застосуванням антикоагулянтів [48].

ВИСНОВКИ. В теперішній час не існує єдиної чіткої та ефективної схеми лікування хронічної реакції відторгнення ниркового алотрансплантату, оскільки ще не до кінця вивчені механізми розвитку даної патології. Тому дане питання залишається актуальним та потребує подальшого вивчення.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Sellares J., de Freitas D.G., Mengel M., et al.* Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence // *Am. J. Transplant.* – 2012. – Vol. 12. – p. 88-99.
2. *Mauyyedi S., Pelle P.D., Saidman S., et al.* Chronic humoral rejection: identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 12. – p. 74-82.
3. *Regele H., Bohmig G.A., Habicht A., et al.* Capillary deposition of complement split product C4d in renal allografts is associated with basement membrane injury in peritubular and glomerular capillaries: a contribution of humoral immunity to chronic allograft rejection // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13. – p. 71-80.
4. *Nankivell B.J., Borrows R.J., Fung C.L., et al.* The natural history of chronic allograft nephropathy // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – p. 26-33.
5. *Vongwiwatana A., Gourishankar S., Campbell P.M., et al.* Peritubular capillary changes and C4d deposits are associated with transplant glomerulopathy but not IgA nephropathy // *Am. J. Transplant.* – 2004. – Vol. 4. – p. 4-9.
6. *Ishii Y., Sawada T., Kubota K., et al.* Injury and progressive loss of peritubular capillaries in the development of chronic allograft nephropathy // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 67. – p. 21-32.
7. *Solez K., Colvin R.B., Racusen L.C., et al.* Banff'05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN') // *Am. J. Transplant.* – 2007. – Vol. 7. – p. 18-26.
8. *Aita K., Yamaguchi Y., Shimizu T., et al.* Histological analysis of late renal allografts of antidonor antibody positive patients with C4d deposits in peritubular capillaries // *Clin. Transplant.* – 2004. – Vol. 18. – p. 7-12.
9. *Cosio F.G., Gloor J.M., Sethi S., et al.* Transplant glomerulopathy // *Am. J. Transplant.* – 2008. – Vol. 8. – p. 2-6.
10. *Pascual J., Perez-Saez M.J., Mir M., et al.* Chronic renal allograft injury: early detection, accurate diagnosis and management // *Transplant. Rev.* – 2012. – Vol. – 26. – p. 80-90.
11. *Einecke G., Sis B., Reeve J., et al.* Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure // *Am. J. Transplant.* – 2009. – Vol. 9. – p. 20-31.
12. *Stegall M.D., Chedid M.F., Cornell L.D.* The role of complement in antibody mediated rejection in kidney transplantation // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2012. – Vol. 8. – p. 6-8.
13. *Lee P.C., Terasaki P.I., Takemoto S.K., et al.* All chronic rejection failures of kidney transplants were preceded by the development of HLA antibodies // *Transplantation.* – 2002. – Vol. 74. – p. 2-4.
14. *Everly M.J., Rebellato L.M., Haisch C.E., et al.* Incidence and impact of de novo donor-specific alloantibody in primary renal allografts // *Transplantation.* – 2013. – Vol. 95. – p. 4-7.
15. *Wiebe C., Gibson I.W., Blydt-Hansen T.D., et al.* Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant // *Am. J. Transplant.* – 2012. – Vol. 12. – p. 57-67.
16. *Husain S., Sis B.* Advances in the understanding of transplant glomerulopathy // *Am. J. Kidney. Dis.* – 2013. – Vol. 62. – p. 52-63.
17. *Solez K., Colvin R.B., Racusen L.C., et al.* Banff 07 classification of renal allograft pathology: up-

- dates and future directions // *Am. J. Transplant.* – 2008. – Vol. 8. – p. 53-60.
18. *Gloor J.M., Cosio F.G., Rea D.J., et al.* Histologic findings one year after positive crossmatch or ABO blood group incompatible living donor kidney transplantation // *Am. J. Transplant.* – 2006. – Vol. 6. – p. 1-7.
19. *Ishida H., Furusawa M., Shimizu T., et al.* Influence of preoperative anti-HLA antibodies on short- and long-term graft survival in recipients with or without rituximab treatment // *Transpl. Int.* – 2014. – Vol. 27. – p. 71-82.
20. *Hirai T., Kohei N., Omoto K., et al.* Significance of low-level DSA detected by solid-phase assay in association with acute and chronic antibody-mediated rejection // *Transpl. Int.* – 2012. – Vol. 25. – p. 25-34.
21. *Pascual J., Perez-Saez M.J., Mir M., et al.* Chronic renal allograft injury: early detection, accurate diagnosis and management // *Transplant. Rev. (Orlando)*. – 2012. – Vol. 26. – p. 80-90.
22. *Colvin R.B.* Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18. – p. 46-56.
23. *Hong Y.A., Kim H.G., Choi S.R., et al.* Effectiveness of rituximab and intravenous immunoglobulin therapy in renal transplant recipients with chronic active antibody-mediated rejection // *Transplant. Proc.* – 2012. – Vol. 44. – p. 2-4.
24. *Terasaki P.I., Ozawa M.* Predictive value of HLA antibodies and serum creatinine in chronic rejection: results of a 2-year prospective trial // *Transplantation.* – 2005. – Vol. 80. – p. 4-7.
25. *Vo A.A., Lukovsky M., Toyoda M., et al.* Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – p. 42-51.
26. *Salama A.D., Pusey C.D.* Drug insight: rituximab in renal disease and transplantation // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* – 2006. – Vol. 2. – p. 21-30.
27. *Billing H., Rieger S., Ovens J., et al.* Successful treatment of chronic antibody-mediated rejection with IVIG and rituximab in pediatric renal transplant recipients // *Transplantation.* – 2008. – Vol. 86. – p. 14-21.
28. *Kohei N., Hirai T., Omoto K., et al.* Chronic antibody-mediated rejection is reduced by targeting B-cell immunity during an introductory period // *Am. J. Transplant.* – 2012. – Vol. 12. – p. 69-76.
29. *Smith R.N., Malik F., Goes N., et al.* Partial therapeutic response to Rituximab for the treatment of chronic alloantibody mediated rejection of kidney allografts // *Transpl. Immunol.* – 2012. – Vol. 27. – p. 7-13.
30. *Kazatchkine M.D., Kaveri S.V.* Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – p. 47-55.
31. *Jordan S.C., Vo A.A., Peng A., et al.* Intravenous gammaglobulin (IVIG): a novel approach to improve transplant rates and outcomes in highly HLA-sensitized patients // *Am. J. Transplant.* – 2006. – Vol. 6. – p. 59-66.
32. *Jordan S.C., Quartel A.W., Czer L.S., et al.* Posttransplant therapy using high-dose human immunoglobulin (intravenous gammaglobulin) to control acute humoral rejection in renal and cardiac allograft recipients and potential mechanism of action // *Transplantation.* – 1998. – Vol. 66. – p. 5.
33. *Jordan S.C., Vo A., Bunnapradist S., et al.* Intravenous immune globulin treatment inhibits crossmatch positivity and allows for successful transplantation of incompatible organs in living-donor and cadaver recipients // *Transplantation.* – 2003. – Vol. 76. – p. 1-6.
34. *Billing H., Rieger S., Susal C., et al.* IVIG and rituximab for treatment of chronic antibody-mediated rejection: a prospective study in paediatric renal transplantation with a 2-year follow-up // *Transpl. Int.* – 2012. – Vol. 25. – p. 65-73.
35. *Fehr T., Rusi B., Fischer A., et al.* Rituximab and intravenous immunoglobulin treatment of chronic antibody-mediated kidney allograft rejection // *Transplantation.* – 2009. – Vol. 87. – p. 37-41.
36. *An G.H., Yun J., Hong Y.A., et al.* The effect of combination therapy with Rituximab and Intravenous immunoglobulin on the progression of chronic antibody mediated rejection in renal transplant recipients // *J. Immunol. Res.* – 2014. – Vol. 20. – p. 32.
37. *Clatworthy M.R.* Targeting B cells and antibody in transplantation // *Am. J. Transplant.* – 2011. – Vol. 11. – p. 59-67.
38. *Everly M.J.* A summary of bortezomib use in transplantation across 29 centers // *Clin. Transplant.* – 2009. – Vol. 3. – p. 23-37.
39. *Schwaiger E., Regele H., Wahrmann M., et al.* Bortezomib for the treatment of chronic antibody-mediated kidney allograft rejection: a case report // *Clin. Transplant.* – 2010. – Vol. 3. – p. 1-6.
40. *Perry D.K., Burns J.M., Pollinger H.S., et al.* Proteasome inhibition causes apoptosis of normal human plasma cells preventing alloantibody production // *Am. J. Transplant.* – 2009. – Vol. 9. – p. 1-9.
41. *Everly M.J.* An update on antibody reduction and rejection reversal following bortezomib use: a report of 52 cases across 10 centers // *Clin. Transplant.* – 2010. – Vol. 3. – p. 53-62.

42. *Yang K.S., Jeon H., Park Y., et al.* Use of bortezomib as anti-humoral therapy in kidney transplantation // *J. Korean Med. Sci.* – 2014. – Vol. 29. – p. 48-51.
43. *Vogelbacher R., Meister S., Guckel E., et al.* Bortezomib and sirolimus inhibit the chronic active antibody-mediated rejection in experimental renal transplantation in the rat // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – p. 64-73.
44. *Kim M.G., Kim Y.J., Kwon H.Y., et al.* Outcomes of combination therapy for chronic antibody-mediated rejection in renal transplantation // *Nephrology (Carlton)*. – 2013. – Vol. 18. – p. 6.
45. *Larrea C.F., Cofan F., Oppenheimer F., et al.* Efficacy of eculizumab in the treatment of recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome after renal transplantation // *Transplantation*. – 2010. – Vol. 89. – p. 3-4.
46. *Bi B., Schmitt R., Israilova M., et al.* Stromal cells protect against acute tubular injury via an endocrine effect // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18. – p. 86-96.
47. *Picinich S.C., Mishra P.J., Glod J., et al.* The therapeutic potential of mesenchymal stem cells. Cell- & tissue-based therapy // *Expert. Opin. Biol. Ther.* – 2007. – Vol. 7. – p. 65-73.
48. *Hematti P.* Role of mesenchymal stromal cells in solid organ transplantation // *Transplant. Rev. (Orlando)*. – 2008. – Vol. 22. – p. 62-73.
49. *Togel F., Weiss K., Yang Y., et al.* Vasculotropic, paracrine actions of infused mesenchymal stem cells are important to the recovery from acute kidney injury // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2007. – Vol. 292. – p. 26-35.

Надійшла до редакції 23.02.2018

Прийнята до друку 28.02.2018