

Л.Е. Беляева, В.А. Сандриков, М.М. Каабак, В.И. Садовников, Е.Н. Платова, Н.Н. Бабенко

Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского РАМН, Москва

## Ультразвуковой мониторинг в оценке функционального состояния трансплантата почки при различных схемах иммуносупрессии

### Контактная информация:

Беляева Лариса Евгеньевна, аспирант кафедры функциональной и ультразвуковой диагностики ФПОВ ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

Адрес: 119435, Москва, Абрикосовский пер., д. 2, тел.: 8 (495) 248-15-54, e-mail: l.beliaeva@mail.ru

Статья поступила: 02.08.2008 г., принята к печати: 09.03.2009 г.

В данной статье авторы освещают одно из важнейших направлений в медицине — трансплантацию почки от живого родственного донора. Появление иммуносупрессивных препаратов нового поколения позволило увеличить показатели выживаемости как почки, так и реципиента. Проведенное исследование позволило оценить функциональное состояние трансплантата почки при применении различных протоколов иммуносупрессии (индукционная терапия алектумумабом в первой группе и даклизумабом — во второй) при помощи неинвазивного метода исследования. Кроме того, авторами определены ультразвуковые признаки отторжения трансплантата в зависимости от типа — интерстициального или сосудистого.

**Ключевые слова:** трансплантация почки, дисфункция трансплантата, оценка функции трансплантата, иммуносупрессия.

53

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время трансплантация почки является единственным радикальным методом лечения терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН). В условиях дефицита трупных органов, одним из наиболее перспективных вариантов лечения ХПН является трансплантация почки от живого родственного донора [1, 2].

Значительный прогресс в области трансплантологии, наблюдаемый в последние десятилетия, связан с разработкой и внедрением в клиническую практику нового поколения иммуносупрессивных препаратов.

Применение в клинической практике современных иммуносупрессивных препаратов, разработка новых протоколов иммуносупрессии помогают в решении таких клинических задач, как профилактика и лечение острого

L.E. Belyaeva, V.A. Sandrikov, M.M. Kaabak, V.I. Sadovnikov, E.N. Platova, N.N. Babenko

Russian Scientific Surgical Center named after Academician B.V. Petrovsky of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

## Ultrasound monitoring in the evaluation of the functional state of a kidney transplant at different immunosuppression therapies

This article covers one of the most important spheres in medicine — transplantation of a kidney from a live relative donor. The appearance of new-generation immunosuppressive medicines has made it possible to boost the survivability of both the kidney and the recipient. The present research has allowed the authors to evaluate the functional state of a kidney transplant at the use of different immunosuppression protocols (induction therapy with alemtuzumab in the first group and with daclizumab in the second one) by means of a non-invasive examination method. Moreover, the authors have defined ultrasound signs of transplant rejection depending on the type (interstitial or vascular).

**Key words:** kidney transplantation, transplant dysfunction, evaluation of the transplant function, immunosuppression.

и хронического отторжения трансплантата, повышение «приживаемости» пересаженного органа, снижение уровня токсичности [3–6].

С начала 80-х годов разработан ряд моноклональных антител, действующих на различные компоненты активации Т лимфоцитов.

Даклизумаб (Зенапакс) — гуманизированные моноклональные антитела — это антитела класса IgG<sub>2a</sub>, распознающие белок Tac в составе рецептора ИЛ 2 и подавляющие ИЛ 2-опосредованные биологические ответы активированных лимфоидных клеток. Эти моноклональные антитела дополняют эффект ингибиторов кальциневрина, которые снижают продукцию ИЛ 2 и рассчитаны на предупреждение эпизодов острого отторжения [7].

Исследование Kirkman A.D. и соавт. (2003) показало, что применение протокола лечения, включающего индукцию иммуносупрессии даклизумабом, снижает частоту ранних кризов отторжения у реципиентов после трупной трансплантации почки и увеличивает время до первого эпизода отторжения, однако, в ходе исследования не было выявлено улучшения «выживаемости» трансплантата [8].

В своей работе Каабак М.М. с соавт. (2007) провел исследование 40 реципиентов почечных трансплантатов с применением протокола иммуносупрессии, включающего индукцию толерантности даклизумабом и подразумевающей раннюю отмену стероидов (в течение 3 мес). Несмотря на то, что 24% пациентов перенесли острую реакцию отторжения, потребовавшую возврат стероидов, функция трансплантата оставалась стабильной и отмена стероидов сопровождалась статистически значимым снижением потребности в гипотензивных препаратах.

В таблице 1 показаны результаты основных клинических испытаний мофетила микофенолата (ММФ), рапамицина (Сиролимус) и гуманизированных моноклональных антител.

Алемтузумаб (Кэмпас) — препарат человеческих моноклональных антител IgG<sub>1</sub> к рецептору CD52, гликопротеину, экспрессирующемуся на циркулирующих мононуклеарных клетках, включая Т и В лимфоциты и НК клетки. Препарат является мощным агентом, способным быстро и достоверно снижать уровень циркулирующих лимфоцитов [5, 9].

В конце 1990-х Calne R. и соавт. сообщили о первом опыте использования алемтузумаба у реципиентов почечного аллотрансплантата. Препарат использовался в ходе протокола, включавшего «окно» длительностью 48 ч сразу после трансплантации, за которым следовала монотерапия низкими дозами циклоспорина. Ранние результаты использования этого подхода оказались многообещающими [10].

В последнее время алемтузумаб все чаще используется в США как индуцирующий агент при трансплантации почек, поджелудочной железы, легких и печени с многообещающими результатами в ходе краткосрочного периода наблюдения.

Результаты 5-летнего исследования подтверждают, что использование терапии алемтузумабом в комбинации с циклоспорином в поддерживающей дозе также безопасно и эффективно, как и стандартная трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия после трансплантации трупной почки [11].

Vauth R.N. и соавт. (2006) в своей работе провели оценку иммуносупрессивной схемы у пациентов после трансплантации почки, включающую в себя индукцию алемтузумабом, рапамицином и стероидами. При проведении последующего анализа, процент 3-летнего выживания трансплантата был достоверно высок (96%). 12 из 28 пациентов (43%) оставались на монотерапии рапамицином. Кроме того, полная отмена стероидов была произведена у 67% больных. Однако, Vauth R.N. и соавт. отметили рост ранних эпизодов острого отторжения (у 46% пациентов) [12].

Алемтузумаб является сильным индуцирующим агентом, в настоящее время не существует данных, оценивающих его эффективность и безопасность при трансплантации органов в отдаленном периоде. В связи с его сильной активностью существуют значительные сомнения, касающиеся возможности развития тяжелых инфекционных или опухолевых заболеваний; также существуют опасения о вероятности позднего отторжения трансплантата, что может привести к неблагоприятному влиянию на трансплантат и на прогноз для пациента [13].

Анализ современной литературы показывает, что комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ), включающее в себя серошкальное сканирование, цветное и спектральное доплеровское исследование, является одним из основных инструментальных методов оценки состояния трансплантированной почки. Многие авторы указывают на высокую информативность комплексного УЗ исследования в динамическом наблюдении за состоянием трансплантата почки в ранние и отдаленные сроки посттрансплантационного периода, что позволяет своевременно выявить возможные осложнения, улучшая выживаемость трансплантата [14–18].

Однако, в литературе отсутствуют данные о возможности комплексного УЗИ в оценке влияния современных режимов иммуносупрессии на внутривисцеральную гемодинамику. Вместе с этим достаточно подробно описаны критерии диагностики острого отторжения трансплантата, но не проанализированы закономерности динамики показате-

**Таблица 1.** Частота эпизодов острого гистологически подтвержденного отторжения из рандомизированных клинических испытаний

Сравниваемые агенты		Острое отторжение %		Ссылка
контроль	эксперимент	контроль	эксперимент	
СуА, Аза	ММФ, СуА	41	20	Cho et al., 1999
СуА	СуА, базиликсимаб	48	23	Kahan et al., 1999
СуА, Аза	СуА, даклизумаб	43	27	Nashan et al., 1999

*Примечание.*

Все исследования включали стандартные дозы кортикостероидов.

СуА — циклоспорин; Аза — азатиоприн; ММФ — мофетила микофенолат.

лей почечного кровотока при кризах отторжения после трансплантации при различных схемах иммуносупрессии. Имеющиеся литературные данные относительно значимости комплексного УЗИ в оценке состояния почечного трансплантата на фоне применения различных режимов иммуносупрессии имеют противоречия, недостаточно подробно освещены и требуют оценки с позиций собственного опыта.

Цель работы — оценить функциональное состояние трансплантата почки по данным ультразвукового и доплерографического исследования в соответствии с применяемыми протоколами иммуносупрессии.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 64 реципиента после родственной трансплантации почки, которым было выполнено 856 исследований в раннем послеоперационном периоде (т.е. в течение 6 мес после трансплантации). Среди них было 36 детей (16 мальчиков и 20 девочек) в возрасте от 7 мес до 16 лет (средний возраст  $8,9 \pm 4,1$  лет) и 28 взрослых (16 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 17 до 52 лет (средний возраст  $34,8 \pm 8,9$  лет).

Всем реципиентам выполнялся комплекс мероприятий, направленный на повышение «выживаемости» трансплантата, включающий в себя индукцию моноклональными антителами, билатеральную нефрэктомия, плазмаферез.

Применение разных препаратов для индукции толерантности послужило основанием для формирования двух групп исследования:

- **I группа** — индукция алемтузумабом ( $n = 43$ );
- **II группа** — индукция даклизумабом ( $n = 21$ ).

В дальнейшем пациенты обеих групп получали стандартную трехкомпонентную схему иммуносупрессии.

Следует отметить, что у пациентов первой группы стероиды отменялись на  $14 \pm 7$  сут после трансплантации, перед отменой выполнялась пункционная биопсия.

Ультразвуковое исследование всем пациентам проводилось с использованием основных стандартных режимов сканирования.

Алгоритм ультразвукового исследования трансплантированной почки:

- I. Оценка состояния трансплантата.
- II. Топометрия трансплантата.
  - 1) толщина трансплантата;
  - 2) толщина коркового слоя;
  - 3) величина чашечно-лоханочной системы.
- III. Оценка состояния окологломерулярного пространства.
- IV. Цветовое доплеровское картирование (оценка равномерности и степень перфузии трансплантата, проходимость почечной артерии и вены).
- V. Спектральная доплерография.
  - $V_{\max}$  — пиковая систолическая скорость кровотока (см/сек);
  - $V_{\min}$  — максимальная конечная диастолическая скорость кровотока (см/сек);
  - ССК — средняя скорость кровотока\*  
\* рассчитывали по формуле:  
 $(V_{\max} - V_{\min})/3 + V_{\min}$ ;
  - СИ — максимальный частотный сдвиг в момент инцизуры (скорость инцизуры) (см/сек);
  - РИ — резистивный индекс (отн. ед.);
  - ИИ — инерстициальный индекс (отн. ед.)\*  
\* рассчитывали по формуле:  
 $(СИ - V_{\min})/V_{\min}$ .

Показатели центральной гемодинамики не учитывались. Измерения проводились на 1, 2, 3, 5, 7, 15-е сут раннего посттрансплантационного периода, а также через 2, 3, 6 мес после операции.

Результаты ультразвукового и доплерографического исследования сопоставлены с клинико-лабораторными и морфологическими данными. По их результатам определены более значимые доплерографические параметры, которые характеризуют функциональное состояние почечного трансплантата.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась стандартными методами. Количественные данные представлены в виде  $M \pm m$ . Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

На основании полученных нами результатов ультразвукового исследования, клинико-лабораторных данных и заключений морфологического исследования острая реакция отторжения в первой группе была выявлена у 7 (16,5%) пациентов, во второй группе у 8 (38%).

В нашей серии наблюдений, в обеих группах ни у одного пациента в раннем послеоперационном периоде (до 15 сут) по клиническим и инструментальным данным не было диагностировано острое отторжение. Проанализировав частоту эпизодов криза отторжения по срокам после операции, мы выявили следующую закономерность: острая реакция отторжения в первой группе была диагностирована **на  $90 \pm 30$  сут**, во второй группе **на  $87 \pm 28$  сут**.

В 57,1% случаев в I группе и в 25% случаев во II группе острое отторжение по данным морфологического исследования биоптата протекало **по интерстициальному типу** (1а и 1б по Vanff-классификации).

У реципиентов с морфологически подтвержденным интерстициальным типом отторжения при динамическом ультразвуковом и доплерографическом контроле была выявлена следующая УЗ картина.

В обеих группах отмечено достоверное увеличение толщины коркового слоя. В первой группе прирост составлял 18,6% ( $p < 0,05$ ), во второй группе — 42,2% ( $p < 0,01$ ). Ряд авторов считает, что причиной увеличения толщины коркового слоя являются интерстициальный отек, периваскулярная и интерстициальная инфильтрация мононуклеарами.

В I-й группе ультразвуковые размеры почек оставались без существенных изменений. Во II-й группе отмечалось умеренное увеличение толщины трансплантата, и прирост составлял 18,5% ( $p < 0,05$ ). Известно, что отторжение не всегда сопровождается увеличением толщины трансплантата. Изменение размеров пересаженной почки зависит от степени отека и отражает степень выраженности морфологических изменений [17].

Незначительное увеличение толщины коркового слоя и отсутствие динамики размеров толщины трансплантата при острой реакции отторжения в первой группе (при сравнении со второй группой), по-видимому, связаны со степенью выраженности поражения интерстициальной ткани. Наше предположение подтверждается морфологическими данными. Для первой группы характерна умеренно выраженная интерстициальная инфильтрация до 25% (i1, реже i2 по Vanff-классификации), для второй свойственна значительная интерстициальная инфильтрация — более 50% (i3 по Vanff-классификации).

При острой реакции отторжения нами было отмечено повышение экзогенности коры трансплантата. Согласно дан-

ным многочисленных исследований, повышение экзогенности коркового слоя обусловлено мононуклеарной инфильтрацией интерстициальной ткани [15, 18].

При спектральной доплерографии при острой реакции отторжения, протекающей по интерстициальному типу, в обеих группах отмечалось умеренное снижение ССК по междолевым ( $0,12 \pm 0,02$  м/с vs  $0,16 \pm 0,05$  м/с  $p < 0,05$ ) и дуговым ( $0,11 \pm 0,05$  м/с vs  $0,09 \pm 0,02$  м/с  $p < 0,05$ ) артериям, что сопровождалось снижением диастолического кровотока с пологим углом склона на протяжении всей диастолы. В данной серии наблюдений нами было зарегистрировано достоверное увеличение ИИ ( $0,3 \pm 0,09$  vs  $0,5 \pm 0,05$   $p < 0,01$ ).

Наши данные согласуются с мнением Садовникова В.И., который в своих исследованиях для диагностики интерстициального отторжения предлагает измерять максимальный частотный сдвиг в момент инцизуры (скорость инцизуры) и рассчитывать интерстициальный индекс. Платова Е.Н. и соавт. (1994) утверждают, что использование данного алгоритма диагностики криза отторжения повышает специфичность методики (до 86%) [15, 16].

Средние значения доплерографических параметров и индексов при острой реакции отторжения, протекающей по интерстициальному типу представлены в таблице 2.

Таким образом, для острой реакции отторжения, протекающей по интерстициальному типу, характерно умеренное снижение ССК по междолевым и дуговым артериям, повышение РИ, значительное увеличение ИИ.

В 42,9 % случаев в первой группе и в 75 % случаев во второй группе острое отторжение по данным морфологии протекало с преобладанием **сосудистого компонента** (2а и 2б по Vanff-классификации).

При острой реакции отторжения в обеих группах отмечено достоверное увеличение толщины коркового слоя. В I группе прирост составлял 18,6% ( $p < 0,05$ ), во II группе 36,8% ( $p < 0,01$ ). Также отмечалось увеличение толщины трансплантата: в I группе — на 15,1% ( $p < 0,05$ ), во II группе — на 17,1% ( $p < 0,05$ ).

При спектральной доплерографии в обеих группах отмечалось достоверное снижение ССК по междолевым ( $0,16 \pm 0,05$  м/с vs  $0,09 \pm 0,02$  м/с  $p < 0,01$ ) и дуговым ( $0,11 \pm 0,05$  м/с vs  $0,06 \pm 0,02$  м/с  $p < 0,01$ ) артериям. Характерным признаком было снижение скорости диастолического кровотока с редукцией до нуля в конце диастолы, что сопровождалось ростом показателей индекса сопротивления.

Такая ультразвуковая картина обусловлена морфологическими изменениями, при которых отмечается эндосаскулит с отеком эндотелиальных клеток мелких и средних артерий в сочетании с инфильтрацией субэндотелиального пространства. К участкам поврежденной сосудистой стенки адгезируются тромбоциты и фибрин, с последующим тромбозом и облитерацией поврежденного сосуда. Данные изменения вызывают блок кровотока в проксимальном сосудистом русле почки.

Средние значения доплерографических параметров представлены в таблице 3.

**Таким образом, для реакции отторжения, протекающей с преобладанием сосудистого компонента, характерно достоверное снижение ССК по междолевым и дуговым артериям, увеличение показателей РИ и ИИ.**

В нашей работе ультразвуковое и доплерографическое исследование явилось ведущим неинвазивным методом диагностики дисфункции трансплантата. Проведение дина-

**Таблица 2.** Средние значения доплерографических параметров при острой реакции отторжения протекающей по интерстициальному типу

	ОРО междолевые артерии	Норма междолевые артерии	<i>p</i>	ОРО дуговые артерии	Норма дуговые артерии	<i>p</i>
ССК (м/с)	$0,12 \pm 0,02$	$0,16 \pm 0,05$	$< 0,05$	$0,09 \pm 0,02$	$0,11 \pm 0,05$	$< 0,05$
РИ (отн. ед.)	$0,76 \pm 0,05$	$0,66 \pm 0,06$	$< 0,05$	$0,71 \pm 0,05$	$0,74 \pm 0,06$	$< 0,05$
ИИ (отн. ед.)	$0,5 \pm 0,05$	$0,3 \pm 0,09$	$< 0,01$	$0,45 \pm 0,04$	$0,03 \pm 0,08$	$< 0,01$

Примечание.

ОРО — острая реакция отторжения; ССК — средняя скорость кровотока; РИ — резистивный индекс; ИИ — интерстициальный индекс.

**Таблица 3.** Средние значения доплерографических параметров при острой реакции отторжения протекающей с преобладанием сосудистого компонента

	ОРО междолевые артерии	Норма междолевые артерии	<i>p</i>	ОРО дуговые артерии	Норма дуговые артерии	<i>p</i>
ССК (м/с)	$0,09 \pm 0,02$	$0,16 \pm 0,05$	$< 0,01$	$0,06 \pm 0,02$	$0,11 \pm 0,05$	$< 0,01$
РИ (отн. ед.)	$0,82 \pm 0,08$	$0,66 \pm 0,07$	$< 0,01$	$0,82 \pm 0,08$	$0,66 \pm 0,06$	$< 0,01$
ИИ (отн. ед.)	$0,44 \pm 0,09$	$0,3 \pm 0,09$	$< 0,05$	$0,42 \pm 0,08$	$0,3 \pm 0,07$	$< 0,05$

Примечание.

ОРО — острая реакция отторжения; ССК — средняя скорость кровотока; РИ — резистивный индекс; ИИ — интерстициальный индекс.

мического ультразвукового контроля в комплексе с клинико-лабораторными и морфологическими данными позволило своевременно диагностировать острое отторжение. Полученные нами результаты свидетельствуют о задержке развития первого отторжения. Эти изменения могут быть связаны с введением в протокол иммуносупрессии индукционной терапии моноклональными антителами. Наши данные согласуются с данными многих исследователей, которые отмечают, что применение моноклональных антител в протоколе индукции толерантности у реципиентов почечных трансплантатов имеют свои потенциальные преимущества, такие, как задержка развития первого отторжения, возможность применения менее агрессивных поддерживающих режимов, сокращение периода отсроченной функции трансплантата.

Таким образом, сопоставив статистически обработанный материал с результатами морфологического исследования и клинико-лабораторными данными, мы согласны с мнением ряда авторов о необходимости динамического ультразвукового и доплерографического контроля за функциональным состоянием трансплантированной почки. Особое внимание следует обращать на 3–4 мес после трансплантации, когда вероятность отторжения трансплантата велика.

Безкризовое течение в группе пациентов с индукцией алемтузумабом (I группа) наблюдалось у 34 (82,9%) реципиентов, в группе с индукцией антителами даклизумабом (II группа) — у 12 (60%) реципиентов.

В I группе реакцию острого отторжения перенесли 7 (16,3%) пациентов, из них у 4 (57,1%) реципиентов отторжение протекало по интерстициальному типу, у 3 (42,9%) — по сосудистому. Острое отторжение во всех случаях развивалось **при мототерапии циклоспорином** и у 5 из 8 пациентов **на фоне недостаточной концентрации препарата** в сыворотке крови (AUC («площадь под кривой») < 1500). Во II группе острое отторжение было диагностировано у 8 (38%) пациентов, из них у 6 (75,0%) отторжение протекало с преобладанием сосудистого компонента, у 2 (25%) — по интерстициальному типу.

Количество пациентов, перенесших острое отторжение (подтвержденных морфологическими данными), в I группе оказалось ниже (на 23%), чем во II группе. Более того, из числа пациентов с доказанным биопсией острым отторжением, число пациентов, перенесших тяжелые эпизоды острого отторжения (2-я степень по классификации Banff), оказалось меньше в I группе, несмотря на минимизацию иммуносупрессивной терапии.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что количество пациентов, перенесших отторжение и число пациентов с тяжелыми эпизодами острого отторжения в группе с индукцией алемтузумабом меньше, чем в группе с индукцией даклизумабом. Ультразвуковая и доплерографическая картина коррелирует с клинико-лабораторными и морфологическими показателями и с высокой степенью достоверности отражает данные изменения и степень их проявления.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белорусов О.С. Достижения и перспективы в проблеме пересадки почки // Клиническая медицина. — 1992. — № 3. — С. 5–8.
2. Шумаков В.И. Основные достижения НИИ трансплантологии и искусственных органов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 1999. — № 2–3. — С. 3–6.
3. Vincenti F. New monoclonal antibodies in renal transplantation // *Minerva Urol Nefrol.* — 2003. — V. 55. — P. 57–66.
4. Vincenti F., Larsen C., Durrbach A. et al. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — V. 353. — P. 770–781.
5. Vincenti F., Mendeze R., Rajagopalan P.R. A phase I/II trial of anti-CD11a monoclonal antibody in renal transplantation // *Am. J. Transplant.* — 2001. — V. 1. — P. 276.
6. Мойсюк Я.Г. Роль микофенолата в иммуносупрессивной терапии: вопросы эффективности и переносимости // *Нефрология и диализ.* — 2004. — Т. 6, № 4. — С. 297–300.
7. Schuler W., Bigaud M., Brinkmann V. et al. Efficacy and safety of AB1793, a novel human anti-human CD154 monoclonal antibody, in cynomolgus monkey renal allotransplantation // *Transplantation.* — 2004. — V. 77. — P. 717–726.
8. Kirkman A.D., Burkly L.C., Batty D.S. et al. Treatment with humanized monoclonal antibody against CD154 prevents acute renal allograft rejection in nonhuman primate // *Nat. Med.* — 1999. — V. 5. — P. 686–693.
9. Hale G., Dyer M.J., Clark M.R. et al. Remission induction in non-Hodgkin lymphoma with reshaped human monoclonal antibody CAMPATH 1H // *Lancet.* — 2000. — V. 2. — P. 1394–1399.
10. Calne R., Moffatt S.D., Friend P.J. et al. 1H allows low-dose cyclosporine monotherapy in 31 cadaveric renal allograft recipients // *Transplantation.* — 1999. — V. 68. — P. 1613–1616.
11. Watson C.J., Bradley J.A., Friend P.J. et al. Campath-1H in renal transplantation: The University of Wisconsin experience // *Surgery.* — 2004. — V. 136, № 4. — P. 754–760.
12. Bauth R.N., Janus C.A., Lillesand C.A. et al. Outcomes at three years of a prospective pilot study of Campath — 1H and sirolimus immunosuppression for renal transplantation // *Transplantat.* — 2006. — V. 19. — P. 874–885.
13. Malek S.K., Prichard J.W., Lin F. et al. Acute cellular rejection predominated by monocytes is a severe form of rejection in human renal recipients with or without Campath-1H (alemtuzumab) induction therapy // *Transplant.* — 2005. — V. 5, № 3. — P. 604–607.
14. Швецова М.А., Пыков М.И., Молчанова Е.А. и др. Ультразвуковое исследование почечного аллотрансплантата с немедленной первичной функцией у детей в раннем послеоперационном периоде // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* — 2008. — № 6. — С. 29–36.
15. Платова Е.Н. Диагностика ранних признаков криза отторжения трансплантированных почек в ближайшем послеоперационном периоде с помощью дуплексной сонографии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994.
16. Садовников В.И. Внутриорганные кровообращение почки в диагностике посттрансплантационных осложнений: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1998.
17. Jurriaans E., Dubbins P.A. Renal transplantation: the normal morphological and Doppler ultrasound examination // *JCU J. Clin. Ultrasjund.* — 1992. — V. 20, № 8. — P. 495–506.
18. Linkowski G.D., Warvariv V., Filly R.A. et al. Sonography in the diagnosis of acute renal allograft rejection and cyclosporine nephrotoxicity // *AJR.* — 1987. — V. 148. — P. 291.