

Ранняя дисфункция аллографта почки как основополагающий фактор, влияющий на результаты трансплантации

О.В. Калачик

Учреждение здравоохранения "9-я городская клиническая больница" г. Минска, 220045, Семашко, 8, Минск, Республика Беларусь

Early renal allograft dysfunction as a major factor contributing the transplantation outcomes

Aleh Kalachyk

9th city clinical hospital, Minsk, Republic of Belarus

Ключевые слова: *выживаемость трансплантатов почки, креатинин, скорость клубочковой фильтрации*

Резюме

Цель исследования: ранняя дисфункция аллографта почки (РДАП) является одним из наиболее частых осложнений трансплантации. Целью исследования является изучение частоты РДАП, а также влияния данного осложнения на качество функционирования и выживаемость почечных аллографтов в отдаленном периоде трансплантации.

Методы: проведено ретроспективное, когортное, аналитическое, обсервационное, одноцентровое, сравнительное в двух группах исследование влияния РДАП на длительность его функционирования. В исследование включены 295 реципиентов трансплантата почки за период 2011-2013 годов.

Результаты: установлено, что РДАП развилась у 24,1% (71/295) реципиентов почки. Наличие этого осложнения приводит к снижению 6-ти летней кумулятивной выживаемости трансплантатов почки с 80,75% в группе контроля до 68,75%. Кроме этого, в отдаленном периоде трансплантации РДАП ассоциирована с повышением уровня креатинина до 130,3 (97-141,5) мкмоль/л, против 99,4 (80,5-122) мкмоль/л в группе контроля ($p < 0,001$), и снижением показателя расчетной СКФ до 50,15 (39,95-66,78) мл/мин, против 68,48 (53-86,8) мл/мин в контрольной группе ($p < 0,001$).

Abstract

Aim of the study: early renal allograft dysfunction (ERAD) is one of the more common complications of kidney transplantation. The aim of this study was the investigation of the prevalence of ERAD and its influence on the late transplant function and survival rate.

Methods: we conducted retrospective, cohort, observational, comparative single center study. 295 renal transplant recipients were included to the study.

Results: we found that the prevalence of ERAD was 24.1% (71/295). This complication was associated with decrease of 6 years cumulative kidney transplant survival from 80.75% in control group to 68.75% in study group. Besides, ERAD was associated with a late increase in the serum creatinine level to 130.3 (97-141.5) $\mu\text{mol/l}$ versus 99.4 (80.5-122) $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0.001$) and decrease eGFR from 68.48 (53-86.8) ml/min in control group to 50.15 (39.95-66.78) ml/min in study group ($p < 0.001$).

Key words: *kidney transplant survival, creatinine, glomerular filtration rate*

Адрес для переписки: Олег Валентинович Калачик

e-mail: oleg_kalachik@hotmail.com

Corresponding author: Oleg V. Kalachik

e-mail: oleg_kalachik@hotmail.com

Введение

Трансплантация почки является оптимальным методом лечения пациентов, страдающих терминальной стадией хронической болезни почек (тХБП). Данная технология позволяет существенно увеличить выживаемость пациентов с тХБП, обладает лучшим реабилитационным потенциалом по сравнению с диализной терапией и является экономически наиболее выгодным методом заместительной почечной терапии [5, 6, 7].

Одним из важных осложнений раннего послеоперационного периода является ранняя дисфункция аллографта почки (РДАП), которая связана с увеличением заболеваемости и смертности пациентов после трансплантации, а также повышает экономические затраты на лечение. По данным различных исследований частота данного осложнения варьирует от 3,2% – при трансплантации от живого донора, до 66% – при трансплантации от умершего донора [2, 3]. Данное обстоятельство связано как с вариабельностью определения понятия первичной дисфункции трансплантата почки, так и с объективными причинами (качество аллографта, донор- и реципиент-зависимые факторы риска) [1, 8].

В Республике Беларусь разработана автоматизированная система распределения аллографтов почки от умершего донора, которая в качестве суррогатных критериев аллокации использует прогноз немедленной функции трансплантата почки и степень гистосовместимости в паре донор-реципиент. Это позволяет улучшить ранние результаты операции, но анализ влияния РДАП на отдаленные результаты трансплантации почки пока не проводился.

Таким образом, целью исследования явилось изучение частоты РДАП, а также влияния данного осложнения на качество функционирования и отдаленную выживаемость почечных аллографтов.

Материалы и методы

Нами проведено ретроспективное, когортное, аналитическое, обсервационное, одноцентровое, сравнительное в двух группах исследование влияния РДАП на длительность функционирования аллотрансплантата.

В исследование включены 295 реципиентов почечного аллографта, наблюдающихся в РНПЦ трансплантации органов и тканей на базе УЗ "9-я городская клиническая больница" г. Минска, которым была произведена гетеротопическая трансплантация почки от умершего донора в период с 2011 по 2013 годы.

Критерии включения: возраст пациентов от 18 до 55 лет, трансплантация почки от донора со смертью мозга, применение стандартной четырехкомпонентной иммуносупрессивной терапии.

Критерии исключения: утрата трансплантата по хирургическим причинам в раннем

послеоперационном периоде, первично нефункционирующие трансплантаты почки.

В ходе исследования было сформировано 2 группы участников. Первая группа (основная группа) включила реципиентов, послеоперационный период у которых осложнился первичной дисфункцией трансплантата почки (DF – delayed function). Вторая группа исследования (группа контроля), соответственно, включила оставшихся реципиентов, функция трансплантата у которых была немедленной (NF – normal function).

Наличие РДАП определялось как потребность в проведении диализной терапии в течение первых семи суток после трансплантации.

Первичные конечные точки исследования: относительная численность трансплантатов почки, сохранивших функцию за весь период наблюдения и отдельно по годам пост-трансплантационного периода; длительность функционирования почечного аллографта в группах исследования за весь период наблюдения и отдельно по годам.

Вторичные конечные точки: уровень сывороточного креатинина, показатель расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ), уровень протеинурии в группах исследования за весь период наблюдения после операции.

Также в ходе исследования были оценены причины хронической дисфункции трансплантата почки и возврата пациентов к диализной терапии, подтвержденные морфологическим исследованием биоптатов почечного аллографта с классификацией изменений в соответствии с классификацией Banff 2013 года [4].

Был проведен корреляционный анализ связи причин хронической дисфункции трансплантата и полной потери его функции с РДАП. Первичные конечные точки исследованы в период с 2017 по 2018 год. Протокол научно-исследовательской работы был одобрен этическим комитетом УЗ "9-я городская клиническая больница" г. Минска.

Результаты анализа количественных данных представлены как медиана (25% квартиль – 75% квартиль). Результаты анализа качественных признаков представлены как абсолютная частота (процент). Для сравнения количественных данных в группах сравнения использовался критерий Манна-Уитни (U-критерий). Результаты сравнения количественных данных представлены как DF медиана (25% квартиль – 75% квартиль) против NF (25% квартиль – 75% квартиль), уровень значимости различий. Для сравнения качественных данных в группах исследования использовался критерий χ^2 . Результаты сравнения качественных данных представлены как DF абсолютная частота (процент) против NF абсолютная частота (процент), уровень значимости различий. С целью анализа функции выживаемости использованы методы построения таблиц выживаемости и метод Каплан-Майера. С целью сравнения функций выживаемости

в группах исследования использован Лог-ранговый критерий. Уровень статистической значимости полученных результатов принят как $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов

Среди участников исследования 149/295 (50,5%) составили мужчины, соответственно – 146/295 (49,5%) женщины. Медиана возраста участников

исследования составила – 41 (33-51) год. Превалирующей патологией, приведшей к терминальной стадии хронической болезни почек, явился хронический гломерулонефрит без уточнения морфологического варианта – 115/295 (38,98%). Большинство реципиентов в качестве заместительной почечной терапии получали гемодиализ – 250/295 (84,74%), остальные 45/295 (15,26%) – перитонеальный диализ. Время холодной статической консервации аллографта почки составило в среднем – 9 (6,5-11,5) часов. Пары донор-реципиент чаще всего совпадали по 2 антигенам

Таблица 1 | Table 1

Половозрастные и клинические характеристики в группах сравнения

Gender, age, and clinical characteristics of patients in the groups

Характеристика	Основная группа (n=71)	Контрольная группа (n=224)	Уровень значимости, p
Пол реципиентов			
Мужской	31/71 (43,7%)	118/224 (52,7%)	0,781
Женский	40/71 (56,3%)	106/224 (47,3%)	
Возраст реципиентов, лет	46,5 (38-53,5)	40 (31-52)	0,173
Причина ХБП			
Хронический гломерулонефрит	25/71 (35,21%)	90/224 (40,18%)	0,335
Поликистозная болезнь	11/71 (15,49%)	29/224 (12,95%)	
Сахарный диабет	12/71 (16,9%)	26/224 (11,61%)	
Врожденная аномалия мочевых путей	5/71 (7%)	15/224 (6,7%)	
Артериальная гипертензия	3/71 (4,23%)	10/224 (4,46%)	
Васкулит	2/71 (2,82%)	8/224 (3,57%)	
Подагра	2/71 (2,82%)	8/224 (3,57%)	
Генетическая патология	0/71 (0%)	6/224 (3,57%)	
Хронический тубуло-интерстициальный нефрит	2/71 (2,82%)	3/224 (1,34%)	
Мочекаменная болезнь	2/71 (2,82%)	0/224 (0%)	
Другое	7/71 (9,86%)	29/224 (12,95%)	
Совместимость по HLA			
0 несовпадений	6/71 (8,45%)	15/224 (6,7%)	0,99
1 несовпадение	22/71 (30,99%)	64/224 (28,57%)	
2 несовпадения	40/71 (56,34%)	136/224 (60,71%)	
3 несовпадения	2/71 (2,82%)	2,68/224 (13,6%)	
4 несовпадения	1/71 (1,41%)	3/224 (1,34%)	
PRA на момент трансплантации	3/71 (4,23%)	19/224 (8,28%)	0,841
Возраст доноров, лет	45,5 (36,5-52)	39 (29-48)	0,001
Время холодной ишемии, часы	9,5 (8-12)	9 (6,5-11,5)	0,1
Индукционная ИТ			
Антигипоцитгарный глобулин	5/71 (7,04%)	22/224 (9,82%)	0,985
Базиликсимаб	55/71 (77,46%)	178/224 (79,46%)	
Алемтузумаб	0/71 (0%)	1/224 (0,45%)	
АТГ+Базиликсимаб	2/71 (2,82%)	2/224 (0,89%)	
Без индукции	9/71 (12,68%)	21/224 (9,38%)	
Ингибитор кальциневрина			
Циклоспорин А, мг/сут	150 (125-150)	150 (125-150)	0,961
Концентрация циклоспорина, нг/мл	84 (71,9-93,9)	82,95 (73,6-93,5)	0,87
Такролимус, мг/сут	3 (2,5-5)	3 (2,5-4,5)	0,8
Концентрация такролимуса, нг/мл	4,8 (4, 5-5,5)	4,7 (4-5,7)	0,735
Антиметаболит			
Микофеноловая кислота, мг/сут	1000 (1000-1500)	1000 (1000-1500)	0,66
Азатиоприн, мг/сут	75 (50-100)	100 (50-100)	0,456
Глюкокортикостероиды			
Метилпреднизолон, мг/сут	2 (0-4)	2 (0-4)	0,7

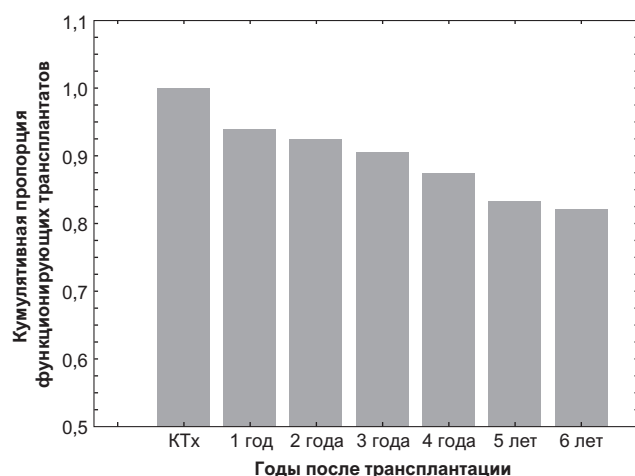


Рис. 1. Кумулятивная пропорция функционирующих аллографтов почки

Fig. 1. Cumulative proportion graft surviving

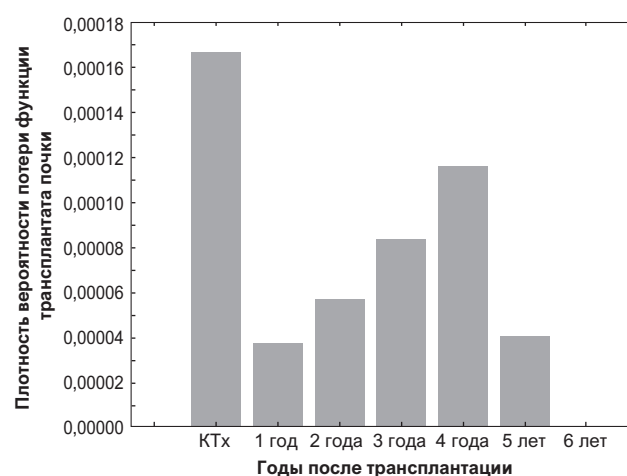


Рис. 2. Плотность вероятности полной утраты функции после трансплантации почки

Fig. 2. Estimates of probability function of graft failure

гистосовместимости I класса (HLA) – 159/295 (53,9%) участников. Средний уровень преобладающих антител при подсчете панели реактивных антител (PRA) на момент выполнения операции был 10 (10-35) %. Частота наличия преобладающих антител составила 22/295 (7,46%).

Послеоперационный период трансплантации почки осложнился развитием РДАП у 71/295 (24,1%) реципиентов. Клинические и половозрастные данные пациентов в группах с отсроченной (основная группа) и с удовлетворительной начальной функцией трансплантата почки (контрольная группа) представлены в таблице 1.

Чтобы продемонстрировать степень влияния начальной дисфункции трансплантата почки на сроки функционирования почечного аллографта, проанализированы общие показатели выживаемости функции почечного аллографта.

С целью оценки выживаемости трансплантатов почки использована методика построения кривой Каплан-Майера. При этом кумулятивная пропорция функционирующих трансплантатов через 6 лет после операции составила 83,1%. Если рассматривать относительную численность аллографтов почки, функция которых сохранена, отдельно за каждый год после операции, то можно отметить, что ежегодно происходит потеря функции от 2,5% до 7% трансплантатов почки (рис. 1).

При этом наибольшие плотность и относительный риск полной утраты функции аллографта и возврата к диализу приходится на первый год после операции. В этот период была потеряна функция 18-ти трансплантатов почки (плотность вероятности потери функции составила 0,000168, а риск возврата на диализ – 0,000174). Основной причиной потери трансплантатов почки в первый год после операции были бактериальные инфекционно-воспалительные состояния, в том числе, осложненные сепсисом. В частности, 10/18 трансплантатов были

удалены по этой причине. Тактика ведения инфекционно-воспалительных осложнений в нашем центре заключается в том, что лучше отменить иммуносупрессию, удалить трансплантат и вернуть пациента на относительно непродолжительное время на диализ (средний срок ожидания трансплантата почки составляет 13,5 месяцев), чем подвергнуть реципиента существенному риску смерти из-за прогрессирования инфекции.

В остальных случаях причиной ранней утраты функции трансплантата почки стали – необратимое острое клеточное или гуморальное отторжение (3/8), хирургические осложнения (3/8) и возврат основного заболевания (2/8).

Со второго года после операции происходит резкий спад с постепенным возрастанием относительного риска потери функции трансплантата почки вплоть до пятого года и затем снижением этого риска на шестой год после трансплантации (рис. 2).

При построении кривой Каплан-Майера получены сопоставимые результаты кумулятивной пропорции функционирующих трансплантатов почки через 6 лет после операции с результатами построения таблицы выживаемости (рис. 3).

К моменту проведения исследования продолжали функционировать 249/295 (84,4%) трансплантатов. Соответственно, 46/295 (15,6%) реципиентов вернулись на диализ.

Частота утраты функции трансплантатов в отдаленном периоде среди реципиентов группы исследования, чей ранний послеоперационный период осложнился РДАП, была значительно выше. В частности, в основной группе (DF) продолжали функционировать 50/71 (70,42%) почечных аллографтов, в то время как 21/71 (29,58%) пациент полностью утратил функцию трансплантата и был вынужден вернуться к диализу.

Число пациентов с сохранной отдаленной функцией трансплантата почки среди участников группы

контроля (NF) составило – 199/224 (88,84%) реципиентов. Среди участников этой группы, число пациентов, полностью утративших функцию и вернувшихся на диализ за период исследования, составило 25/224 (11,16%) реципиентов.

Таким образом, отдаленная выживаемость почечной функции существенно различались в группах сравнения: $\chi^2=13,76$, при 1 степени свободы и уровне значимости $p<0,001$. Относительный шанс наличия в анамнезе у реципиента, который утратил функцию трансплантата и вернулся к диализу, РДАП составляет 3,33 (95% ДИ: 1,72-6,42), при уровне значимости $p<0,001$.

Выживаемость функционирующих трансплантатов почки существенно различалась в группах сравнения – лог-ранговый тест -3,991, $p<0,001$. Существенно хуже данный показатель был в группе реципиентов, у которых послеоперационный период осложнился РДАП. Так, кумулятивная пропорция функционирующей аллографтов составила 68,65% против 80,75% в группах с РДАП и без нее, соответственно. При сравнении в группах исследования выживаемости функционирующих трансплантатов методом Каплан-Майера, также получены существенные различия (рис. 4).

Учитывая полученные различия выживаемости функций в группах исследования, мы предположили, что осложнение начального послеоперационного периода РДАП может являться независимым фактором, влияющим на сроки функционирования аллотрансплантата. С целью проверки данной гипотезы был проведен одновариантный регрессионный анализ пропорциональных рисков. Методом максимального правдоподобия был рассчитан регрессионный коэффициент для наличия ранней дисфункции как фактора, а также статистика Вальда, отражающая предикативные характеристики фактора. Получившаяся в результате модель статистически значима $\chi^2 = 14,2$, при 1 степени свободы уровень статистической значимости составил $p=0,00016$. Предикативные характеристики наличия ранней дисфункции трансплантата представлены в таблице 2.

Учитывая данные характеристики, можно констатировать, что наличие у реципиента РДАП является значительным фактором, влияющим на выживаемость трансплантата, и ассоциировано с ограничением длительности функционирования почечного аллографта, со средним сроком 1564 (± 509) дня.

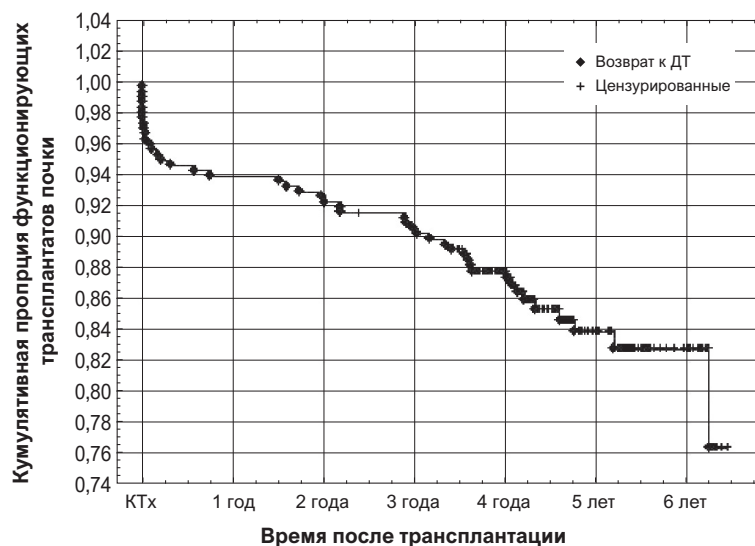


Рис. 3. График выживаемости трансплантатов почки

Fig. 3. Kidney transplant survival

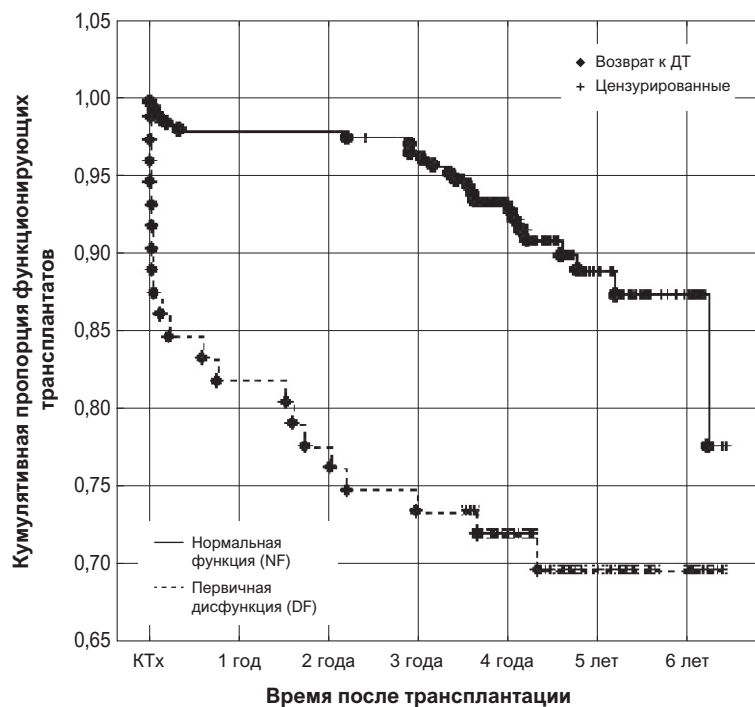


Рис. 4. Графики кумулятивной выживаемости функционирующих трансплантатов почки в группах исследования (метод Каплан-Майера)

Fig. 4. Cumulative proportion of graft survival by group (Kaplan-Meier)

Вторичные конечные точки – средние показатели (медиана) уровня сывороточного креатинина, показатели расчетной СКФ, частота и выраженность протеинурии – оценивались по состоянию на 2016 год. Эти функциональные показатели оценивались у реципиентов, продолжающих жить с достаточной функцией трансплантата, не требующей диализной поддержки.

Установлено, что частота и выраженность протеинурии в группах исследования не различалась.

Таблица 2 | Table 2

Расчетные прогностические характеристики ранней дисфункции трансплантата почки как независимого фактора выживаемости почечного аллографта

Estimation of predictive characteristics of early kidney transplant dysfunction as an independent survival factor of the renal allograft

Коэффициент регрессии				Статистика Вальда	
β	Стандартная ошибка	95% Доверительный интервал		χ^2	Уровень значимости
		-95%	+95%		
-1,168	0,298	-1,752221	-0,5846052	15,39	0,00009

Таблица 3 | Table 3

Результаты многомерного анализа связи РДАП с поздними дисфункциями

Results of correlation between early kidney transplant dysfunction and late events after transplantation

РДАП	Острая поздняя дисфункция	Хроническая поздняя дисфункция		Всего
		нет	есть	
была	нет	12	10	22
была	была	13	21	34
не было	нет	123	12	135
не было	была	42	34	76

Так, на момент включения в исследование в группе с РДАП частота протеинурии составила 24/71 (33,8%) случая. В группе контроля – 88/224 (39,29%), $p=0,953$. При этом степень протеинурии также не различалась в группах сравнения: в группе с дисфункцией протеинурия составила в среднем 0,2 (0,1-0,57) г/л и в группе с удовлетворительной первичной функцией трансплантата почки – 0,2 (0,1-0,45) г/л, $p=0,954$.

При сравнении лабораторных данных, характеризующих позднюю функцию почечных аллографтов в группах исследования, были выявлены различия как в уровне сывороточного креатинина, так и в показателе рСКФ.

Уровень сывороточного креатинина статистически значимо различался в группах исследования. Он был значительно выше у реципиентов в группе исследования (DF), у которых послеоперационный период осложнился развитием РДАП и составил 130,3 (97-141,5) мкмоль/л против 99,4 (80,5-122) мкмоль/л в группе контроля (NF), $p<0,001$ (рис. 5).

Медиана показателя рСКФ составила 50,15 (39,95-66,78) мл/мин в группе исследования, против 68,48 (53-86,8) мл/мин в контрольной группе, $p<0,001$. Таким образом, доказано, что удовлетворительное функционирование трансплантата почки с первых суток после операции значимо ассоциировано с более высоким показателем СКФ в отдаленном периоде (рис. 6).

Проведен анализ влияния начальной дисфункции трансплантата почки на частоту развития острой поздней дисфункции в пост-трансплантационном периоде, а также на формирование хронической дисфункции.

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие слабой статистически значимой связи РДАП с острой поздней дисфункцией почечного аллографта, без уточнения причины нарушения. Так, в основной группе исследования (DF) частота острой дисфункции в отдаленном периоде составила 49/71 (61,4%), а отсутствие осложнений зафиксировано у 22/71 (38,6%). В контрольной группе (NF) острая дисфункция трансплантата осложнила течение отдаленного периода после операции в 77/224 (35,98%) случаев. Соответственно, гладко протекал отдаленный период после операции у 137/224 (64%)

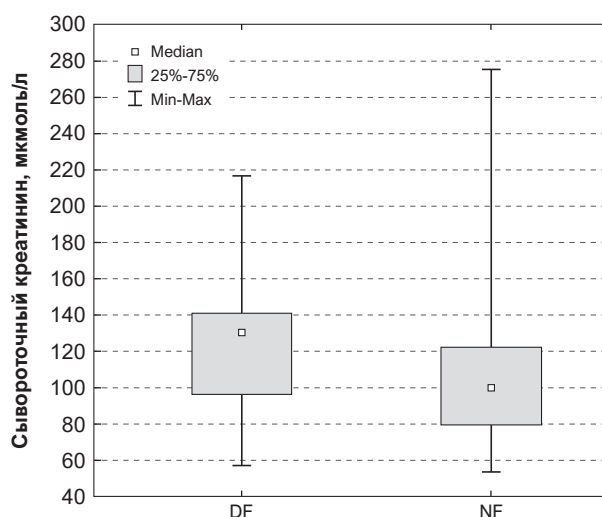


Рис. 5. Уровни сывороточного креатинина в группах сравнения в отдаленном периоде трансплантации почки
Fig. 5. Serum Creatinine levels in the study groups on late post-transplant period

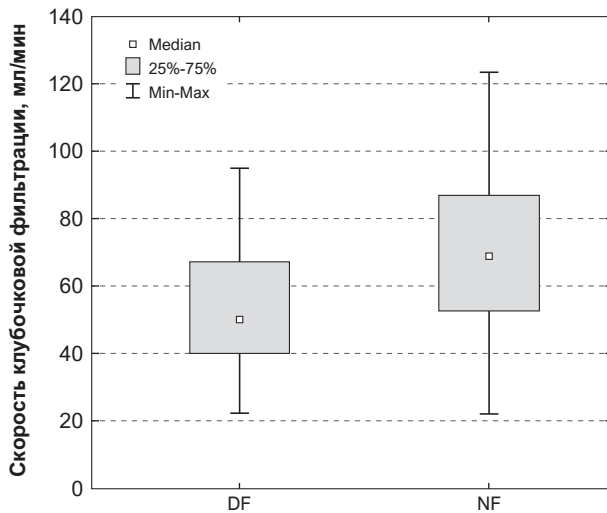


Рис. 6. Показатели рСКФ в группах сравнения в отдаленном периоде трансплантации почки

Fig. 6. eGFR in the study groups on the late post-transplant period

реципиентов этой группы. Данные показатели статистически различались в группах исследования: $\chi^2=11,99$, при 1 степени свободы и уровне значимости $p<0,001$. При этом коэффициент ассоциации составил $-0,36$, коэффициент контингенции $0,2$. Это говорит о слабой статистической связи РДАП с развитием острой дисфункции почечного аллографта в отдаленные сроки после операции.

Более выраженная статистически значимая связь была выявлена между частотой РДАП и развитием хронической дисфункции трансплантата (ХДТ). В основной группе исследования (DF) частота развития ХДТ составила $32/71$ ($56,1\%$). В противоположность в контрольной группе (NF) ХДТ была зафиксирована у $47/224$ ($20,98\%$) реципиентов. Данные различия статистически значимы: $\chi^2=25,69$, при 1 степени свободы и уровне значимости $p<0,001$. Коэффициент ассоциации составил $-0,5$, а коэффициент контингенции $0,29$ – что говорит о значимой связи между явлениями.

Для более полной характеристики связи между ассоциированными явлениями (ранняя дисфункция, острая поздняя дисфункция трансплантата почки, хроническая трансплантационная дисфункция) был проведен многомерный анализ, результаты которого представлены в таблице 3.

Основываясь на этих данных, можно говорить о влиянии РДАП на выживаемость трансплантатов почки вследствие склонности к развитию дисфункции в отдаленные сроки после операции и формированию хронической дисфункции трансплантата.

В литературе существует распространенное мнение о том, что ранняя дисфункция, не связанная с развитием аллоиммунного конфликта, практически не влияет на сроки функционирования почечного аллографта, и лишь развитие острой реакции отторжения значительно снижает выживаемость трансплантатов почки [2, 9].

В нашем исследовании гистологическая верификация причины РДАП проводилась в $28/71$ ($39,44\%$) случаях. Среди всех причин в большинстве случаев в качестве этиологического фактора этого осложнения фигурировало острое отторжение трансплантата почки – $20/28$ ($71,43\%$) случаев.

Как иммунная, так и не иммунная РДАП значительно снижали выживаемость почечных аллографтов. Но необходимо отметить, что РДАП, ассоциированная с наличием острого отторжения, значительно ухудшала результаты трансплантации. В частности, при развитии острого отторжения кумулятивная выживаемость почечных трансплантатов к шестому году после операции составила $75,65\%$. Кумулятивная выживаемость трансплантатов, у которых послеоперационный период осложнился РДАП не иммунного характера, составила $91,7\%$ (рис. 7).

Таким образом, установлено, что РДАП является одним из распространенных осложнений после трансплантации почки. По нашим данным, развитие этого состояния приводит к снижению 6-летней выживаемости функции почечных трансплантатов на $12,1\%$, а те аллографты, которые продолжили работу в отдаленном периоде, демонстрируют более низкие функциональные характеристики. Сочетание

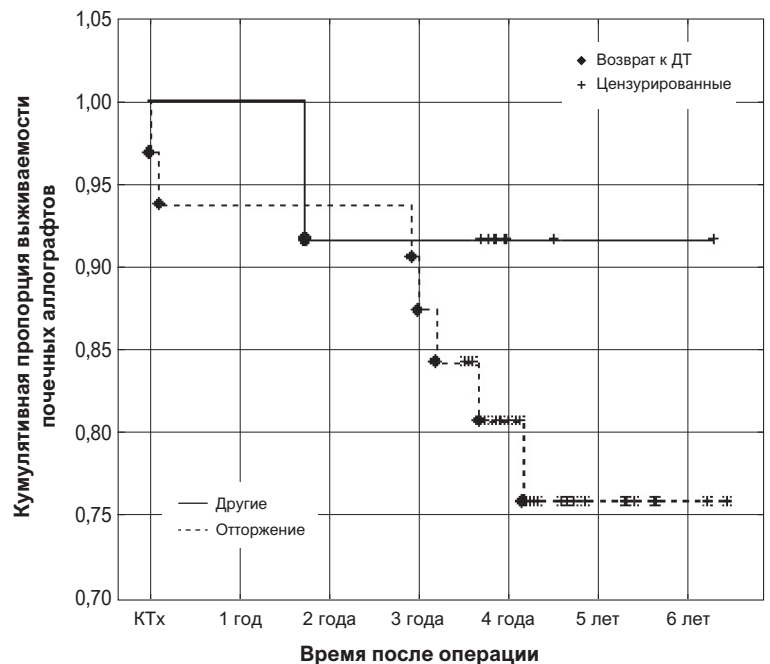


Рис. 7. Выживаемость почечных аллографтов в зависимости от гистологически подтвержденной причины дисфункции

Fig. 7. Kidney allograft survival in cases of different biopsy proven dysfunction reasons

РДАП с острым отторжением приводило к снижению показателя отдаленной выживаемости трансплантатов почки на 16,05%.

Проведенное исследование позволяет обосновать использование прогноза РДАП и степени иммунологической совместимости в паре донор – реципиент в качестве суррогатных маркеров отдаленных результатов трансплантации почки, что создает предпосылки для внедрения в клиническую практику стратегий распределения органов, основанных на этих двух критериях.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. *Никоненко А.С. и др.* Современный подход к оценке состояния почечного аллотрансплантата. Сучасні мед. технології. 2009;1: 64-72.

Nikonenko A.S. et al. Modern approach to access of renal allotransplant condition. Modern med. technologies. 2009; 1:64-72. Transl. from Russian

2. *Chaumont M. et al.* Delayed Graft Function in Kidney Transplants: Time Evolution, Role of Acute Rejection, Risk Factors, and Impact on Patient and Graft Outcome. J. of Transplant. 2015; 2015-163757.

3. *Cheung C. Y. et al.* Impact of delayed graft function on renal function and graft survival in deceased kidney transplantation. Hong Kong Med. J. 2010;16(5): 378-382.

4. *Haas M. et al.* Banff 2013 Meeting Report: Inclusion of C4d-Negative Antibody-Mediated Rejection and Antibody-Associated Arterial Lesions. American Journal of Transplantation. 2014; 14: 272-283.

5. *Ojo A.O. et al.* Comparative mortality risks of chronic dialysis and cadaveric transplantation in black end-stage renal disease patients. Am. J. of Kidney Dis. 1994; 24 (3): 59-64.

6. *Port F.K. et al.* Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. JAMA. 1993; 270 (11): 1339-1343.

7. *Schnuelle P. et al.* Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. J. of the Am. Soc. Nephrol. 1998; 9: 2135-1241.

8. *Schold J. D. et al.* Prominent impact of community risk factors on kidney transplant candidate processes and outcomes. Am. J. of Transplant. 2013; 13 (9): 2374-238.

9. *Yarlagadda S.G. et al.* Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. Nephrol. Dial. Transplant. 2009; 24(3): 1039-1047.

Дата получения статьи: 11.03.2018

Дата принятия к печати: 27.03.2018

Submitted: 11.03.2018

Accepted: 27.03.2018