

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-4-33-39

СНИЖЕНИЕ ТЯЖЕСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО И РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА ПРИ ПОМОЩИ СОЧЕТАННОЙ ПЛАЗМОФИЛЬТРАЦИИ И АДСОРБЦИИ

А.В. Ватазин, А.Б. Зулкарнаев, Н.Л. Шахов, Р.О. Кантария, А.П. Фаенко, М. Крстич, Л.В. Бельских

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

Цель исследования: оценить эффективность сочетанной плазмофильтрации и адсорбции (СПФА) в снижении тяжести ишемического и реперфузионного повреждения почечного трансплантата. **Материалы и методы:** проанализированы ближайшие и отдаленные результаты трансплантации почки у 33 пар реципиентов. Пациенты разделены на две группы: у 33 реципиентов основной группы проводили СПФА в раннем послеоперационном периоде. У 33 реципиентов группы сравнения, получивших парные почки, СПФА не проводили. **Результаты.** Доли больных с хорошей начальной и отсроченной функцией трансплантата в двух группах не различались. У пациентов основной группы с отсроченной функцией трансплантата был отмечен значительно больший темп снижения уровня азотемии и роста скорости клубочковой фильтрации (СКФ), чем у больных группы сравнения. Среди больных с хорошей начальной функцией трансплантата различия между группами были не такими значительными. При анализе отдаленных результатов отмечено, что у больных, получивших СПФА в раннем послеоперационном периоде, через год после трансплантации функция трансплантата была лучше: ниже уровни азотемии и суточной протеинурии, выше СКФ. Таким образом, в результате применения СПФА в раннем послеоперационном периоде можно ожидать улучшения функции в долгосрочной перспективе и улучшения прогноза выживаемости трансплантата.

Ключевые слова: ишемия, реперфузия, трансплантация почки, почечный аллотрансплантат, начальная функция трансплантата, протеинурия, азотемия.

REDUCING THE SEVERITY OF RENAL GRAFT ISCHEMIC AND REPERFUSION INJURY WITH COUPLED PLASMA FILTRATION AND ADSORPTION

A.V. Vatazin, A.B. Zulkarnaev, N.L. Shakhov, R.O. Kantaria, A.P. Faenko, M. Krstich, L.V. Belskich

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

Aim: to evaluate the effectiveness of coupled plasma filtration and adsorption (CPFA) in reducing the severity of the renal graft ischemic and reperfusion injury. **Materials and methods:** short- and long-term results of renal transplantation in 33 pairs of recipients were analyzed. The patients were divided into two groups: in 33 recipients of the study group we performed CPFA in the early postoperative period. In the comparison group in 33 recipients with paired grafts CPFA was not performed. **Results.** The proportion of patients with good initial and delayed graft functions in the two groups was the same. In patients with delayed graft function from the study group a significantly greater rate of creatinine and urea decrease and glomerular filtration rate (GFR) increase than in patients of the comparison group were observed. Among patients with good initial graft function the differences between the groups were not significant. We have also analyzed long-term results of the transplantations: patients who received CPFA in the early postoperative period had lower levels of creatinine, urea and daily proteinuria and higher GFR in 1 year time. Thus, as a result of CPFA in the early postoperative period the improvement of graft function and graft survival prognosis can be expected in the long-term.

Key words: ischemia, reperfusion, renal transplantation, renal graft, initial graft function, proteinuria, azotemia.

Для корреспонденции: Зулкарнаев Алексей Батыргараевич. Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 6. Тел.: (916) 705-98-99, (495) 684-57-91. E-mail: 7059899@gmail.com.

For correspondence: Zulkarnaev Aleksey Batyrgaraevich. Address: Building 6. 61/2, Shchepkina St., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel. (916) 705-98-99, (495) 684-57-91. E-mail: 7059899@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

В связи с постоянно растущим количеством больных, нуждающихся в трансплантации почки, а также увеличением числа выполняемых трансплантаций проблема улучшения результатов лечения этой категории больных стоит очень остро.

Особенности хирургической техники таковы, что для трансплантации почки необходимо временное прекращение кровотока в ней. Это неизбежно приводит к ишемической, а позднее и реперфузионной травме различной степени тяжести. Вследствие этого значительная часть почечных аллотрансплантатов (ПАТ) начинает нормально функционировать не сразу. Тяжелое ишемическое повреждение встречается в 20–30% случаев, сопровождается острым канальцевым некрозом и острой почечной недостаточностью трансплантата, в связи с чем возникает необходимость в продолжении диализа в послеоперационном периоде. Показатель этот практически не изменился за последние десять лет, несмотря на успехи в трансплантационной координации и развитие иммуносупрессии [1].

Уменьшение количества функционирующих нефронов ПАТ – универсальный исход большинства повреждающих факторов. При этом связь уменьшения массы нормально функционирующей почечной паренхимы и длительности функциональной состоятельности органа не вызывает сомнений.

Наиболее хронологически раннее, развивающееся после смерти головного мозга, ишемическое повреждение приводит к развитию генерализованной системной воспалительной реакции с продукцией большого количества цитокинов, которые обладают как системным действием, так и местным и могут приводить к развитию нарушений гемодинамики реципиента, апоптозу или некрозу клеток ПАТ. К тому же активированные выбросом этих цитокинов иммунные клетки могут способствовать инициации реакции отторжения (вследствие обострения иммунологического конфликта между реципиентом и ПАТ и увеличения антигенной экспозиции почки) и отсутствию первичной функции [2].

Основные процессы, протекающие в ишемизированной почке, неспецифичны – воспаление, апоптоз, некробиоз. Опосредованы они могут быть как клеточными, так и гуморальными факторами.

Основное звено, на которое способны воздействовать методы экстракорпоральной гемокоррекции, – циркулирующие медиаторы, иммунные комплексы и токсичные субстанции порочного метаболизма в системном кровотоке реципиента, которые выделяет трансплантированная почка. Даже неселективное удаление этих медиаторов (цитокинов, компонентов системы комплемента, антител, свободных радикалов и др.) способствует снижению активности специфических патологических

процессов и способно уменьшить потерю массы нормально функционирующих нефронов [3].

Цитокины – пептиды с небольшим молекулярным весом – являются регуляторными белками. Ишемия почки приводит к активации транскрипционных факторов – NF- κ B, белка теплового шока HSP, гипоксии-индуцируемого фактора (HIF). Транскрипционный ответ на острую ишемию приводит к выделению провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α , γ -интерферона. Цитокины играют важную роль как в местных, так и в системных процессах у донора и реципиента. Известно, что селективное блокирование или удаление цитокинов способно ослабить тяжесть ИРП [4].

Подходы к борьбе с ИРП при АТП можно разделить на три основных направления. Первое – борьба с неспецифическими факторами: уменьшение продолжительности холодовой и тепловой ишемии, улучшение контроля за состоянием донора на предагональном этапе, совершенствование способов консервирования трансплантата и др. Второе – применение различных препаратов для коррекции метаболических нарушений в ПАТ и его фармакопротекции для воздействия на отдельные звенья патогенеза реперфузионного повреждения. Однако, несмотря на множество предложенных методик, возможности как первого, так и второго названных подходов на сегодняшний день очень ограничены, что диктует необходимость совершенствования методов борьбы с ИРП. Третий подход к лечению ИРП – применение методов экстракорпоральной гемокоррекции. Весьма эффективным, однако недостаточно изученным методом является селективная сорбция цитокинов в комбинации с гемофильтрацией.

Установлено, что некоторые мембраны (особенно полиакрилонитриловые и полисульфоновые) способны не только конвекционным способом удалять растворенные в крови токсины, но и сорбировать на своей поверхности факторы комплемента, такие как C3a, C5a и D-фактор, уменьшая выраженность комплементарной системной активации. При одновременном удалении компонентов системы комплемента и цитокинов возможно уменьшение выраженности ИРП трансплантированной почки. Вопрос этот нуждается в дальнейшем изучении [3].

На данный момент перспективным является применение гибридных технологий – гемосорбции в сочетании с гемофильтрацией. Интересным является тот факт, что удаление циркулирующих цитокинов, как правило, сопровождается торможением их выработки, поскольку восстановление их концентрации может происходить очень медленно, не достигая исходных значений. Вероятно, это можно объяснить тем, что происходит не только удаление медиаторов, но и промедиаторов, блокируя каскадную системную реакцию.

Одним из перспективных методов снижения концентрации циркулирующих медиаторов является сочетанная плазмофильтрация и адсорбции (СПФА) в комбинации с гемофильтрацией. Однако опыт применения этого метода у больных после трансплантации почки практически отсутствует.

Цель исследования: оценить эффективность сочетанной плазмофильтрации и адсорбции (СПФА) в снижении тяжести ишемического и реперфузионного повреждения почечного трансплантата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено открытое рандомизированное исследование с целью изучения возможности снижения тяжести ишемического/реперфузионного повреждения почечного трансплантата путем применения СПФА в сочетании с гемофильтрацией в непосредственном послеоперационном периоде, в которое включено 33 пары реципиентов. Пациенты, которым проведена СПФА, составили основную группу. Парные почки были трансплантированы больным

группы сравнения. Характеристики больных обеих групп представлены в табл. 1.

СПФА проводили на аппарате Lynda (Bellco, Италия) с применением картриджа Mediasorb (рис. 1). Также в экстракорпоральный контур был включен гемофильтр. ГФ проводили в режиме постдилюции. Доза гемофильтрации подбиралась индивидуально в интервале 25–35 мл/кг/ч. Процедуру проводили непосредственно после трансплантации почки, т. е. примерно через 2–4 ч после реперфузии. У всех больных проводилась одна процедура длительностью 8–12 ч. Схема процедуры представлена на рис. 2.

Оценивали характер функции ПАТ (первичная, отсроченная, первично не функционирующий трансплантат). Для оценки функции ПАТ ежедневно определяли: расчетную скорость клубочковой фильтрации (СКФ), концентрацию креатинина и мочевины в плазме крови. В отдаленном периоде дополнительно измеряли истинную СКФ и суточную протеинурию.

Таблица 1

Сравнительная характеристика реципиентов обеих групп
Two groups of recipients: comparison of characteristics

Параметр	Основная группа	Группа сравнения	p
Возраст реципиентов, лет	38,5 ± 8,7	42,5 ± 9,8	0,09
Продолжительность диализа до АТП, мес.	14,4 ± 4,1	15,1 ± 5,5	0,56
Возраст доноров, лет	42,2 ± 8,6		
Тип доноров (смерть головного мозга / «асистолический донор»)	15/18		
Характер изъятия органов (изолированно почки / мультиорганное изъятие)	20/13		
Среднее время холодной ишемии, ч	18,7 ± 3,4	17,3 ± 4,4	0,16
Среднее время тепловой ишемии, мин	36,6 ± 8,8	34,6 ± 9,8	0,4
Индекс совместимости	6 (8; 12)	7 (6; 11)	0,69

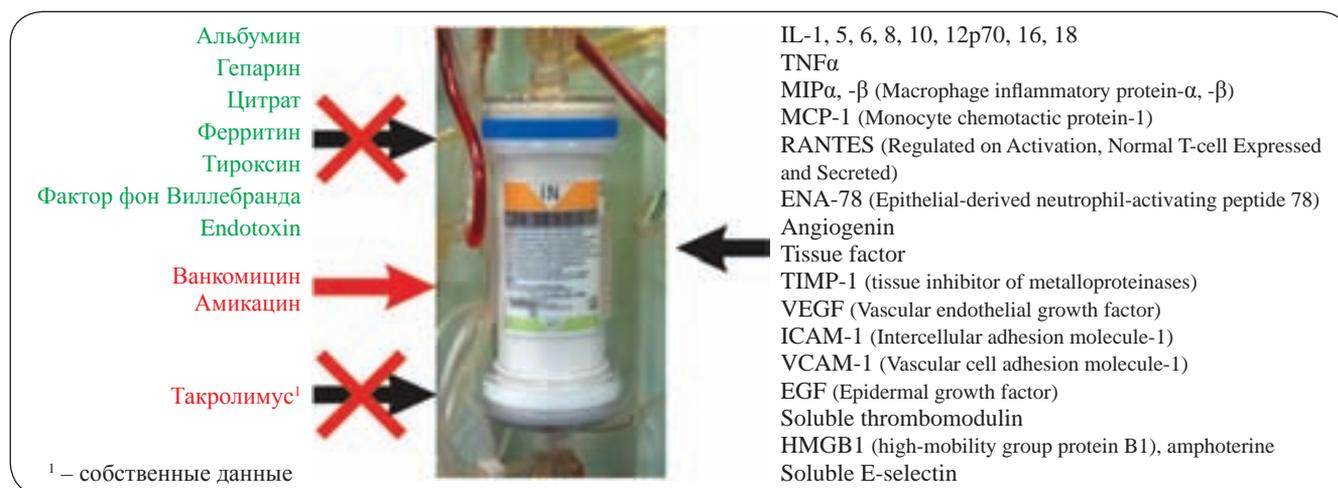


Рис. 1. Сорбционный картридж Mediasorb

Fig. 1. The Mediasorb adsorption cartridge

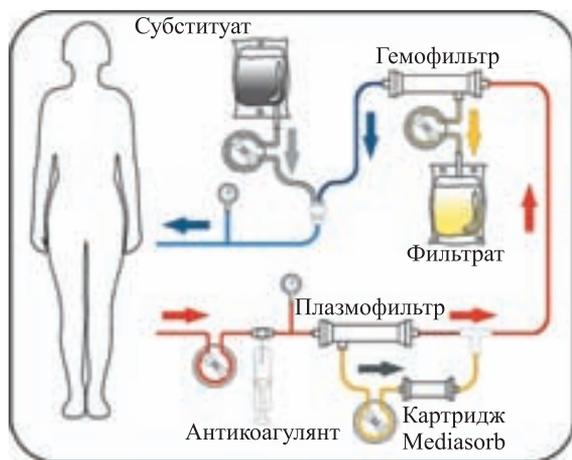


Рис. 2. Схема сочетанной плазмофильтрации и адсорбции в комбинации с гемофильтрацией

Fig. 2. Coupled plasmafiltration and adsorption in combination with hemofiltration. The procedure scheme

Под первичной функцией понимали немедленное начало функционирования ПАТ и отсутствие потребности в диализе в послеоперационном периоде. В случае отсроченной функции ПАТ реципиентам проводили сеансы гемодиализа. Под первично не функционирующими ПАТ понимали недостаточную азотовыделительную функцию с сохранением потребности в проведении гемодиализа. Днем восстановления диуреза считали сутки, когда суточный диурез превышал 1 л.

Всем больным проводилась трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия: такролимус (стартовая доза 0,2 мг/кг/сут с последующим контролем концентрации в крови), микофенолата мофетил (2 г/сут), преднизолон (30 мг/сут) с индукцией базиликсимабом (в/в 20 мг – 0-е и 4-е сут) и метилпреднизолоном (в/в на 0, 2 и 4-е сут, суммарная доза 1,5–2 г).

При анализе различий качественных признаков использовались критерий χ^2 и точный критерий Фишера. При анализе динамики во времени показателей двух несвязанных выборок с нормальным

распределением использовался дисперсионный анализ с повторными измерениями. Для попарного сравнения двух несвязанных выборок применялся критерий Стьюдента с учетом однородности дисперсий. Оценивался двусторонний уровень значимости. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Анализ проводился в программе SPSS v.17. Настоящее исследование было одобрено независимым комитетом по этике ГБУЗ МО «МОНИКИ».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основной группе у 16 реципиентов потребовалось проведение ГД в послеоперационном периоде. В группе сравнения – у 15. Доли больных с отсроченной и хорошей начальной функцией между группами статистически значимо не различались ($p = 0,805$). Однако при анализе клинических показателей были обнаружены различия.

Различия между группами больных наилучшим образом видны на примере больных с отсроченной функцией трансплантата. Динамика креатинина представлена на рис. 3.

У больных основной группы на первые-вторые сутки после АТП начиналось снижение концентрации креатинина крови. Причем максимальный темп этого снижения был отмечен на второй неделе послеоперационного периода. Начиная со второй недели, креатинин крови у больных основной группы не превышал $384 \pm 44,3$ мкмоль/л. У больных группы сравнения динамика была несколько иной: устойчивое снижение креатинина крови отмечено лишь на второй неделе. К концу первой недели креатинин крови в среднем составлял $868 \pm 45,9$ мкмоль/л. Динамика концентрации мочевины крови была схожей, и различия между группами были статистически значимы – $p = 0,001$.

Хороший темп снижения азотемии у больных основной группы обеспечивался быстрым ростом СКФ: к концу первой недели – $26 \pm 4,1$ мл/мин. При этом в группе сравнения СКФ составила $11 \pm 2,6$ мл/мин (рис. 4).

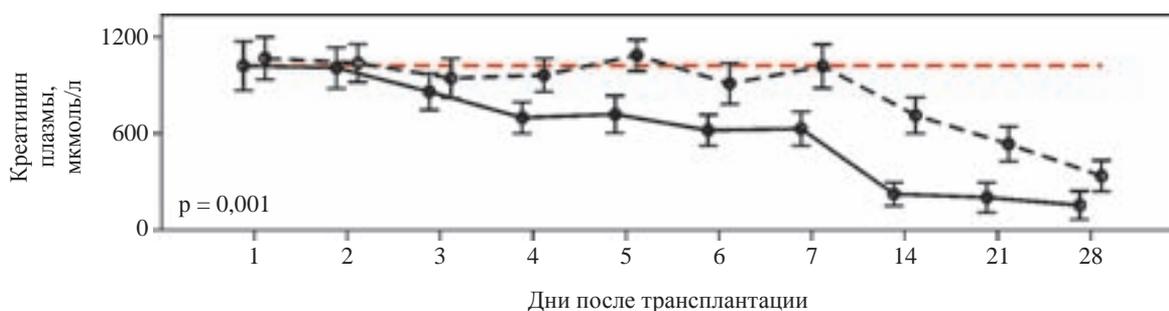


Рис. 3. Динамика концентрации креатинина крови у больных обеих групп с отсроченной функцией трансплантата

Fig. 3. Serum creatinine concentration in patients with delayed graft function

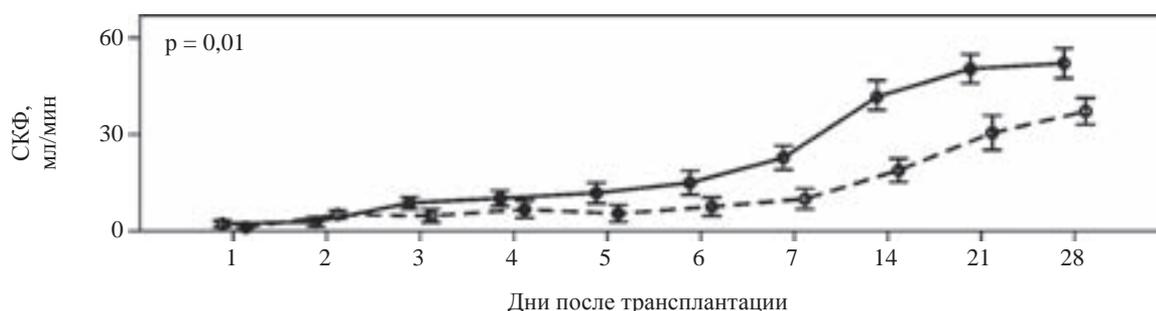


Рис. 4. Динамика СКФ у больных обеих групп с отсроченной функцией трансплантата

Fig. 4. Glomerular filtration rate in patients with delayed graft function

Водовыделительная функция восстанавливалась, как правило, в основной группе ко второй неделе, в группе сравнения – к третьей. Начиная со второй недели, различия между группами были статистически значимыми – $p = 0,001$.

Различия в динамике снижения креатинина и мочевины крови у больных обеих групп с хорошей начальной функцией не достигли необходимого уровня статистической значимости – $p = 0,1$ и $p = 0,15$ соответственно. В целом у реципиентов обеих групп наблюдалось устойчивое снижение концентрации креатинина крови. При этом у больных основной группы темп был несколько более высоким. Наибольшие различия между группами были в конце первой недели после АТП: в основной группе концентрация креатинина составила 295 ± 32 мкмоль/л, а в группе сравнения – 510 ± 48 мкмоль/л. Динамика концентрации мочевины крови была схожа с динамикой концентрации креатинина.

У больных основной группы с хорошей начальной функцией также наблюдался более высокий

темп восстановления СКФ. При этом различия между группами все же не достигли необходимого уровня статистической значимости – $p = 0,06$. Тем не менее с конца первой недели после АТП у пациентов основной группы СКФ была статистически значимо выше, чем у больных группы сравнения: $34 \pm 7,1$ и $25 \pm 5,2$ мл/мин соответственно – $p = 0,001$.

Также были проанализированы основные лабораторные показатели через 3 (табл. 2), 6 (табл. 3) и 12 мес. (табл. 4) после АТП.

В основной группе через три месяца после АТП уровни азотемии были ниже, а СКФ выше, чем у больных группы сравнения. Однако различия между группами были статистически не значимы. Тем не менее суточная протеинурия была статистически значимо ниже у больных основной группы, что может свидетельствовать о меньшей выраженности трансплантационной нефропатии.

Через 6 мес. после АТП уровень азотемии еще больше снизился. Это может свидетельствовать о том, что процесс регенерации почечной паренхимы после АТП длительный и восстановление почечной

Таблица 2

Основные показатели у больных обеих групп через 3 месяца наблюдения
The main renal graft function parameters in both groups at 3 months follow-up

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	p
Креатинин крови, ммоль/л	$0,14 \pm 0,02$	$0,16 \pm 0,08$	0,17
Мочевина крови, ммоль/л	$13,2 \pm 4,8$	$14,8 \pm 3,8$	0,14
СКФ	$40,2 \pm 11,2$	$38,1 \pm 8,4$	0,4
Суточная протеинурия	$0,62 \pm 0,07$	$0,89 \pm 0,07$	>0,001

Таблица 3

Основные показатели у больных обеих групп через 6 месяцев наблюдения
The main renal graft function parameters in both groups at 6 months follow-up

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	p
Креатинин крови, ммоль/л	$0,11 \pm 0,04$	$0,12 \pm 0,03$	0,26
Мочевина крови, ммоль/л	$11,2 \pm 3,8$	$12,4 \pm 2,8$	0,15
СКФ	$59,6 \pm 14,4$	$41,5 \pm 11,3$	0,001
Суточная протеинурия	$0,3 \pm 0,07$	$0,61 \pm 0,14$	0,01

Таблица 4

Основные показатели у больных обеих групп через 12 месяцев наблюдения
The main renal graft function parameters in both groups at 12 months follow-up

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	p
Креатинин крови, ммоль/л	0,12 ± 0,03	0,14 ± 0,03	0,001
Мочевина крови, ммоль/л	12,1 ± 3,1	14,4 ± 4,8	0,024
СКФ	55,1 ± 12,1	40,1 ± 8,2	0,001
Суточная протеинурия	0,4 ± 0,06	0,98 ± 0,07	0,001

функции продолжается значительный период времени. При этом различия в уровне азотемии были статистически не значимы. В то время как СКФ была значимо выше, а протеинурия значимо ниже у больных основной группы.

Через год после трансплантации различия между группами стали еще более выражены: по всем анализируемым параметрам больные основной группы имели статистически значимо лучшие показатели, чем больные группы сравнения. При этом у больных обеих групп СКФ несколько снизилась, а протеинурия осталась практически на прежнем уровне.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют, что в результате применения СПФА может быть значительно улучшена функция почечного трансплантата за счет снижения тяжести ишемического и реперфузионного повреждения. При этом наибольший эффект от процедуры наблюдается у больных с отсроченной функцией трансплантата – сроки восстановления почечной функции значительно сокращаются.

На большом клиническом материале доказано, что некоторые параметры могут служить прогностическими критериями долгосрочной выживаемости трансплантата [5–13], причем площадь под ROC-кривой достигает 0,86, что указывает на достаточную прогностическую ценность этих показателей. Большинство авторов сходятся во мнении, что в качестве таких критериев могут быть использованы такие простые, и что важно – неинвазивные методы, как измерение СКФ, концентрации креатинина и суточной протеинурии.

Известно, что СКФ > 60 мл/мин через год после трансплантации ассоциируется с хорошим прогнозом долгосрочной выживаемости ПАТ [14], тогда как снижение этого показателя < 30 мл/мин – с плохим [14–16]. Через год после АТП 9 больных в основной группе и лишь 2 больных группы сравнения имели СКФ > 60 мл/мин. Большая часть реципиентов имели СКФ от 60 до 30 мл/мин: 21 и 25 соответственно. Плохой прогноз для выживаемости (СКФ < 30 мл/мин) наблюдался у 3 больных основной группы и 6 больных группы сравнения.

Также прогностической ценностью может обладать значение креатинина крови, а именно – порог в 250 мкмоль/л [15]. 28 реципиентов основной группы и 22 группы сравнения имели концентрацию креатинина < 250 мкмоль/л через год после АТП. Концентрация креатинина > 250 мкмоль/л была у 5 больных основной группы и 11 – группы сравнения.

Важным нам представляется уровень суточной протеинурии. Известно, что суточная протеинурия > 0,5 г/л сопряжена с увеличением относительного риска утраты ПАТ в 4 раза. Тогда как при уровне суточной протеинурии более 3 г/сут этот риск возрастает в 19 раз [13, 17].

В основной группе 21 больной основной группы и 11 больных группы сравнения имели уровень суточной протеинурии менее 0,5 г, 11 и 20 – 0,5–1,5 г и 1 и 2 – более 1,5 г соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате применения СПФА в раннем послеоперационном периоде можно ожидать улучшения функции в долгосрочной перспективе и улучшения прогноза выживаемости трансплантата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Yarlagadda SG, Klein CL, Jani A.* Long-term renal outcomes after delayed graft function. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2008; 15 (3): 248–256.
2. *Davenport A.* The brain and the kidney-organ cross talk and interactions. *Blood Purif.* 2008; 26 (6): 526–536.
3. *Honoré PM, Joannes-Boyau O, Gressens B.* Blood and plasma treatments: the rationale of high-volume hemofiltration. *Contrib Nephrol.* 2007; 156: 387–395.
4. *Jang HR, Rabb H.* The innate immune response in ischemic acute kidney injury. *Clin Immunol.* 2009; 130 (1): 41–50.
5. *Mohamed Ali AA, Abraham G, Mathew M et al.* Can serial eGFR, body mass index and smoking predict renal allograft survival in south Asian patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009; 20 (6): 984–990.
6. *He X, Moore J, Shabir S et al.* Comparison of the predictive performance of eGFR formulae for mortality and graft failure in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2009; 87 (3): 384–392.

7. *Marcén R, Morales JM, Fernández-Rodríguez A et al.* Long-term graft function changes in kidney transplant recipients. *NDT Plus*. 2010; 3 (Suppl. 2). ii2–ii8.
8. *Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ et al.* The relationship between kidney function and long-term graft survival after kidney transplant. *Am J Kidney Dis*. 2011; 57 (3): 466–475.
9. *Smith-Palmer J, Kalsekar A, Valentine W.* Influence of renal function on long-term graft survival and patient survival in renal transplant recipients. *Curr Med Res Opin*. 2014; 30 (2): 235–242.
10. *Park JS, Oh IH, Lee CH et al.* The rate of decline of glomerular filtration rate is a predictor of long-term graft outcome after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2013; 45 (4): 1438–1441.
11. *Townamchai N, Praditpornsilpa K, Chawatanarat T et al.* The validation of estimated glomerular filtration rate (eGFR) equation for renal transplant recipients. *Clin Nephrol*. 2013; 79 (3): 206–213.
12. *Talreja H, Akbari A, White CA et al.* Predicting Kidney Transplantation Outcomes Using Proteinuria Ascertain-
ned From Spot Urine Samples Versus Timed Urine Collections. *Am J Kidney Dis*. 2014; 64 (6): 962–968.
13. *Shamseddin MK, Knoll GA.* Posttransplantation proteinuria: an approach to diagnosis and management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6 (7): 1786–1793.
14. *Resende L, Guerra J, Santana A et al.* First year renal function as a predictor of kidney allograft outcome. *Transplant Proc*. 2009; 41 (3): 846–848.
15. *Lenihan CR, O'Kelly P, Mohan P et al.* MDRD-estimated GFR at one year post-renal transplant is a predictor of long-term graft function // *Ren Fail*. 2008; 30 (4): 345–352.
16. *Summers DM, Johnson RJ, Allen J et al.* Analysis of factors that affect outcome after transplantation of kidneys donated after cardiac death in the UK: a cohort study. *Lancet*. 2010; 376 (9749): 1303–1311.
17. *Knoll GA.* Proteinuria in kidney transplant recipients: prevalence, prognosis, and evidence-based management. *Am J Kidney Dis*. 2009; 54 (6): 1131–1144.

*Статья поступила в редакцию 27.03.2015 г.
The article was submitted to the journal on 27.03.2015*