

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(44\).2020.1](https://doi.org/10.34287/MMT.1(44).2020.1)

**Т. Н. Никоненко¹, А. В. Траилин¹, В. Н. Непомнящий², С. В. Фень³, С. Р. Вильданов³,
И. В. Русанов¹, А. С. Никоненко¹**

¹Государственное учреждение «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины»

Запорожье, Украина

²Государственное учреждение «Институт нефрологии Национальной академии медицинских наук»

Киев, Украина

³Запорожский государственный медицинский университет

Запорожье, Украина

**T. N. Nikonenko¹, A. V. Trailin¹, V. N. Nepomnyashchy², S. V. Fen³, S. R. Vildanov³,
I. R. Rusanov¹, A. S. Nikonenko¹**

¹State Institution «Zaporizhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»

Zaporizhzhia, Ukraine

²State institution «Institute of nephrology national academy of medical science of Ukraine

Kyiv, Ukraine

³Zaporizhzhia State Medical University

Zaporizhzhia, Ukraine

ДЛИТЕЛЬНО ФУНКЦИОНИРУЮЩИЕ ПОЧЕЧНЫЕ ТРАНСПЛАНТАТЫ

Long-term functioning of kidney grafts

Резюме

Цель исследования. Изучить морфологические изменения длительно функционирующих трансплантатов почки и определить основные причины дисфункции трансплантатов.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы данные 52 реципиентов в возрасте от 20 до 70 лет в разные сроки после операции трансплантации (от 5 до 22 лет).

Морфологические изменения в почечном трансплантате оценивались по данным световой микроскопии. Изучались морфологические изменения в трансплантате в начальном и отдаленном периоде. Морфологические исследования проводились в режиме мониторинга.

Результаты и обсуждение. В раннем периоде после трансплантации учитывались ишемические повреждения, первичная функция трансплантата и эпизоды острого отторжения.

В отдаленном периоде оценка морфологических изменений проводилась в соответствии с рекомендациями Banff-классификации. При анализе отдаленных результатов выделялись антигензависимые (иммунные) и антигеннезависимые (неспецифические) факторы, влияющие на почечный трансплантат. Основными клинико-лабораторными показателями дисфункции ПАТ являлись повышение креатинина и протеинурия.

При антигензависимых формах (клеточное,

Abstract

Purpose of the study. to study the morphological changes of long-functioning kidney transplants and determine the main causes of transplant dysfunction.

Materials and methods. A total of 52 recipients aged 20 to 70 years were analyzed retrospectively at different times after transplant surgery (5 to 22 years). Morphological changes in the kidney transplant are comparable according to light microscopy. The morphological changes in the graft were studied in the initial and long-term period. Morphological studies were conducted in monitoring mode.

Results. In the early period after transplantation, ischemic injuries, primary graft function, and episodes of acute rejection were taken into account. In the distant period, morphological changes were evaluated in accordance with the recommendations of the Banff-classification.

When analyzing long-term results, antigen-dependent (immune) and antigen-independent (visible) factors that affect the renal transplant are distinguished. The main clinical and laboratory indicators of allografts dysfunction are increased creatinine and proteinuria.

In antigen-dependent forms (cellular, humoral and mixed rejection), humoral rejection is the most common (25%) allografts dysfunction.

Antigen-independent forms of dysfunction

гуморальное и смешанное отторжение) гуморальное отторжение является наиболее частой причиной 25% дисфункции ПАТ.

Антигеннезависимые формы дисфункции (СГВ 25%, воспалительные заболевания 19,2%, возвратная патология 3,8%, признаки нефротоксичности ЦиА в сочетании с другими формами выявлены в 59,2%, нефросклероз 65,4%).

Выводы. Полученные данные позволяют считать, что антигензависимые (иммунные) факторы и, в частности, гуморальное отторжение являются наиболее частой причиной дисфункции ПАТ, а антигеннезависимые факторы способствуют прогрессированию хронического отторжения и развитию нефросклероза.

Ключевые слова: почечный трансплантат, антигензависимый, антигеннезависимый, дисфункция.

(streptococcal infection 25%, inflammatory diseases 19,2%, recurrent pathology 3,8%, signs of cyclosporine nephrotoxicity in combination with other forms was found in 59,2%, nephrosclerosis 65,4%).

Conclusions. The data obtained suggest that antigen-dependent (immune) factors, and in particular humoral rejection, are the most common cause of allografts dysfunction, and antigen-independent factors contribute to the progression of chronic rejection and the development of nephrosclerosis.

Keywords: renal transplant, antigen-dependent, antigen-independent, dysfunction.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки является наиболее прогрессивным методом лечения хронической почечной недостаточности. Однако достигнутый прогресс относится главным образом к результатам первых лет после операции, в то время как отдаленные результаты трансплантации почки до настоящего времени остаются неудовлетворительными. Главными причинами поздних потерь пересаженной почки являются смерть пациента с функционирующим трансплантатом и хроническая необратимая дисфункция почечного трансплантата. Поздняя дисфункция почечного трансплантата по своей структуре является гетерогенной. Её развитие определяется целым рядом факторов, как связанных с активацией иммунного ответа (антигензависимых или специфических), так и антигеннезависимых (неспецифических) факторов. Следует учитывать, что на почечный трансплантат может одновременно действовать множество повреждающих факторов, вызывающих развитие не одной, а нескольких патологий, каждая из которых может привести к дисфункции и потере трансплантата.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить морфологические изменения длительно функционирующих трансплантатов почки и определить основные причины дисфункции трансплантатов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данное ретроспективное исследование были включены 52 пациента после трансплантации почки с длительностью функции трансплантата от 5 до 20 лет. Среди них было 35 мужчин и 17 женщин, возрастом от 19 до 71 года. Хронический

гломерулонефрит (ХГН) – 41 случай, аномалии развития мочевыделительной системы – 5, поликистоз почек – 2, геморрагический васкулита – 2, подагрическая и диабетическая нефропатия – по 1 случаю.

Материалом для морфологических исследований были аллотрансплантаты (биопсии) после трупной (40) и родственной (12) трансплантации почки. Все трансплантации были выполнены при отрицательных результатах кросс-матч теста. В 18 случаях также оценивалась иммунологическая совместимость донора и реципиента по HLA A, B, и DR антигенам. Четыре пары были совместимы по 1 антигену, семь – по 2 и три – по 3 антигенам.

Для оценки патологии почечного трансплантата изучались клинические, лабораторные данные, результаты морфологического исследования. Морфологические исследования проводили в режиме мониторинга: было выполнено 37 первичных пункционных биопсий (ППБ), 31 диагностическая пункционная биопсия (ДПБ) при дисфункции трансплантата, исследован 21 удаленный трансплантат (ТЭ). Морфологические изменения в трансплантате оценивались по данным световой микроскопии и иммуногистохимического исследования.

Для патоморфологического исследования секционно-биопсийный материал фиксировали в 10% нейтральном формалине (рН 7,0) и заливали в парафин. Для световой микроскопии срезы толщиной 3–4 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, реактивом Шиффа-перйодной кислотой (PAS-реакция), альдегид-фуксином, импрегнацией по Джонсу, для визуальной оценки интерстициального фиброза использовали сириус красный (пикросириус) и трихром по Массону. Результаты оценивались в соответствии с критериями международной классификации Banff 2005 года.

Выявленные варианты дисфункции класси-

фицировали как антигензависимые (Т-клеточно-опосредованное, антитело-опосредованное, смешанное отторжение) и антигеннезависимые (сосудистая патология, ЦиА-нефротоксичность, воспалительные заболевания, возвратная патология, неспецифический нефросклероз).

Кроме того, в срезах, окрашенных сириусом красным, с использованием программы Image J 1,49m (National Institutes of Health, США) проводили автоматизированную количественную оценку интерстициального фиброза в проходящем свете и полуавтоматизированную количественную оценку интерстициального фиброза в поляризованном свете [1].

Иммуногистохимическое исследование выполняли на парафиновых срезах непрямым иммунопероксидазным методом с применением поликлональных кроличьих антител к иммуноглобулинам IgA, IgM, IgG и системы визуализации Mouse/Rabbit PolyVuew Plus HRP-DAB [2, 3]. Срезы докрашивали гематоксилином Майера и заключали в канадский бальзам.

Статистическую обработку полученных результатов проводили в программе «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoftInc., США, лицензия 46 № AXXR712D833214FAN5). Гипотезу о нормальности распределения исследуемых показателей проверяли с использованием критерия Шапиро-Уилка. Данные, распределение которых отличались от нормального, представляли с помощью медианы и межквартильного размаха Me (Q1; Q3). Для сравнения степени экспрессии иммуноглобулинов использовался непараметрический однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (H-критерий).

Для оценки связей между экспрессией иммуноглобулинов A, M, G в клубочках и канальцах использовали коэффициент корреляции Спирмена (r), значение которого от 0,1 до 0,29 свидетельствовало о слабой связи признаков; от 0,3 до 0,69 – о средней степени связи; от 0,7 и выше – сильная связь между изучаемыми признаками. Для всех видов анализа различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

При исследовании первичных пункционных биопсий определяли тяжесть ишемически-реперфузионных повреждений (ИРП), возрастные и предсуществующие изменения и они были биопсиями сравнения для последующей оценки динамики морфологических изменений трансплантата [4]. При исследовании первичных пункционных биопсий ИРП 1 степени выявлены у 5%, ИРП 2 степени – у 66%, ИРП 3 степени – у 29% пациентов.

Отсроченная функция, то есть нарушение азотовыделительной функции трансплантата,

требующее проведение хотя бы одной процедуры диализа в первую неделю после операции, наблюдалась у 8% пациентов. Замедленная функция, то есть низкий темп снижения сывороточного креатинина, не требующий проведения диализа, была отмечена у 10% пациентов.

Острое отторжение в раннем периоде после трансплантации было диагностировано у 17,3% пациентов. Не было установлено предикторов острого отторжения и его негативного влияния на прогноз.

Резюмируя клиничко-морфологические данные начального периода после трансплантации почки следует отметить, что все факторы: иммунологическая совместимость, отсутствие выраженных тяжелых ишемических повреждений, преобладание немедленной функции трансплантата, низкая частота ОРО в раннем периоде, характеризуют благоприятное исходное состояние пересаженной почки, которое оказывает положительное влияние на функцию трансплантата не только в раннем, но и в отдаленном периоде.

Поздняя дисфункция ПАТ по своей структуре гетерогенна, кроме того на почечный трансплантат могут одновременно действовать различные повреждающие факторы, вызывающие развитие не одной, а нескольких патологий, каждая из которых может привести к дисфункции и потере трансплантата.

Основным клиничко-лабораторным показателем дисфункции трансплантата является повышение концентрации креатинина крови. Концентрация креатинина в плазме крови отражает величину клубочковой фильтрации и свидетельствует об уменьшении массы действующих нефронов.

Протеинурия, возникающая при повышенной экскреции белка через клубочковый фильтр, приводит к повреждению эпителия проксимальных канальцев, способствует возникновению тубуло-интерстициального склероза и далее выступает как неспецифический фактор риска в прогрессировании хронической дисфункции трансплантата. Протеинурия является показателем позднего нарушения функции ПАТ и фактором риска развития нефросклероза и хронической почечной недостаточности [5–6].

По данным иммуногистохимического исследования, уровень экспрессии IgA в клубочках составил Me 1,46% (0,56–2,54); в канальцах IgA 1,64% (1,48–3,57), IgM в клубочках: Me 18,54% (13,28–21,68); в канальцах IgM 25,49% (19,03–29,47); IgG в клубочках Me 20,46% (11,01–25,48); в канальцах IgG 21,68% (19,64–29,47). Наблюдалась сильная корреляция экспрессии IgG и IgM в клубочках ($R = 0,783569$, $p = 0,001$). Экспрессия IgG в канальцах коррелировала с уровнем протеинурии ($R = 0,800$, $p < 0,001$) и была, по-видимому, связана с реабсорбцией профильтрованного белка.

Одной из наиболее частых причин потерь пересаженной почки в отдаленном периоде является необратимая патология, которая обусловлена действием комплекса как специфических (антигензависимых), так и неспецифических (антигеннезависимых) факторов. Следствием их действия является уменьшение массы действующих нефронов (МДН). Снижение МДН приводит к изменению внутривисочечной гемодинамики – гиперперфузии клубочков и повышению в них гидростатического давления, гиперфильтрации, что является важным фак-

тором возникновения и прогрессирования гломерулосклероза и конечной стадии хронической недостаточности ПАТ [7–8].

Среди антигензависимых форм дисфункции трансплантата в отдаленном периоде острое Т-клеточно-опосредованное отторжение диагностировано – у 3,8% пациентов, хроническое Т-клеточно-опосредованное отторжение – у 7,7% пациентов, хроническое антитело-опосредованное отторжение у 25,0%, смешанное отторжение у 9,6% пациентов, базовые характеристики исследуемой группы приведены в таблице 1.

Таблица 1

Антигензависимые формы дисфункции ПАТ длительно функционирующих трансплантатов

Клеточное отторжение	Острое	3,8%
	Хроническое	7,7%
Гуморальное отторжение	Хроническое	25%
Смешанное отторжение		9,6%

Полученные результаты свидетельствуют, что хроническое антитело-опосредованное отторжение является наиболее частой причиной дисфункции ПАТ в отдаленном периоде после трансплантации, что подтверждается данными литературы [9]. Хроническое гуморальное отторжение, по определению международной классификации Banff гистологически характеризуется: трансплантационной гломерулопатией, капилляротатией ПТК, фиброзом интимы артерий, фиброзом стромы, атрофией канальцев [10–11]. Для хронического Т-клеточно-опосредованного отторжения характерны воспалительная инфильтрация канальцев и интерстиция, включая склерозированную паренхиму коры и/или фиброз интимы артерий с мононуклеарной инфильтрацией и образование неинтимы. Оба варианта хронического отторжения (n = 18, 53%) сопровождаются нефросклеротическими изменениями во всех компартаментах трансплантата, которые не являются

дифференциально-диагностическими. Вместе с тем, именно нефросклероз, который в данном случае можно назвать антиген-специфическим, приводит к хронической дисфункции ПАТ.

Обращало внимание отсутствие случаев острого антитело-опосредованного отторжения, известного своим неблагоприятным прогнозом. Полученные результаты косвенно указывают, что отсутствие случаев острого антитело-опосредованного отторжения является залогом длительного функционирования ПАТ. В то же время Gagoetal [12]. продемонстрировали ключевую роль Т-клеточного отторжения в формировании интерстициального фиброза.

Если раньше считали, что ведущим пусковым механизмом хронической дисфункции ПАТ является ответ иммунной системы реципиента на трансплантационные антигены донора, то в последние годы возрос интерес к патогенетической роли неспецифических (антигеннезависимых) факторов (табл. 2) [5, 9].

Таблица 2

Антигеннезависимые формы дисфункции длительно функционирующих трансплантатов

Сосудисто-гипертензивная нефропатия (СГН)	25%
Циклоспориновая нефротоксичность	59,2%
Воспалительные заболевания (ПН, ТИН)	19,2%
Возвратная патология (ГН)	3,8%
Нефросклероз (антигеннезависимый)	34,6%

Среди антигеннезависимых форм дисфункции трансплантата в отдаленном периоде сосудисто-гипертензионная нефропатия диагностирована у 25% пациентов.

Сосудисто-гипертензионная нефропатия (СГН)

имеет многофакторный генез и может наблюдаться в ПАТ в сочетании с другими (антигенспецифическими и антигеннеспецифическими) формами. У 7,9% реципиентов СГН отмечался склероз, сужение просвета артерии

на 50% и тромбоз. В 9,1% изменения сосудов были обусловлены активацией иммунного ответа (гуморальное отторжение – 3, смешанное отторжение – 2). У остальных пациентов этой группы изменения сосудов сочетались с другими антигеннезависимыми причинами (ПН, ТИН, ЦиА-нефротоксичность, неспецифический нефросклероз). О значении СГН свидетельствует тот факт, что 73,9% пациентов имели артериальную гипертензию. Концентрация креатинина достоверно коррелировала с уровнем систолического артериального давления ($R = 0,771$, $p < 0,001$), кроме того наблюдалась связь на уровне тренда между сывороточным креатинином и диастолическим давлением ($R = 0,345$, $p = 0,079$) и протеинурией ($R = 0,30$, $p = 0,075$). Полученные результаты свидетельствуют, что артериальная гипертензия и ее следствие – гипертензивная нефропатия, играют важную роль в развитии поздней дисфункции ПАТ, что согласуется с литературными данными [13]. Кроме того, артериальная гипертензия может выступать в роли суррогатного маркера дисфункции ПАТ, вызванной другими причинами.

Циклоспориновая нефротоксичность выявлена у 59,2% реципиентов, в 25% в сочетании с антигензависимыми факторами и 35,6% с антигеннезависимыми. Основой нефротоксического действия ЦиА является персистирующая вазоконстрикция, ведущая к ишемии клубочков, развитию гломерулосклероза и тубуло-интерстициального склероза. Признаки хронической ЦиА нефротоксичности в той или иной степени имеются практически у всех пациентов уже через 7–10 лет после трансплантации почки [5].

Воспалительные заболевания (пиелонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит и др.) диагностированы у 19,2% реципиентов и способствовали развитию интерстициального фиброза в межтубулярной ткани почки.

Возвратная патология диагностирована в 3,8%.

Нефросклероз диагностирован у 67,23% пациентов в результате действия как антигензависимых (32,7%) так и антигеннезависимых (34,6%) факторов. Неспецифический (антигеннезависимый) нефросклероз имеет многофакторный генез. Среди его причин: хроническая нефротоксичность ЦиА, гипертонический нефросклероз, воспаление (ПН, ТИН), возвратная патология [12]. На почечный трансплантат одновременно действуют несколько повреждающих факторов, вызывая развитие не одной, а нескольких вариантов дисфункции ПАТ, что затрудняет их морфологическую диагностику.

Универсальными морфологическими признаками нефросклероза являются: интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия (ИФТА), гломерулосклероз и морфологические проявления сопутствующих заболеваний [14]. Степень выраженности морфологических признаков

ИФТА была разной. В одних биоптатах отмечались мелкие очаги склероза и атрофии канальцев. ИФТА 1 ст выявлена у 12,9% реципиентов, ИФТА 2 ст – у 32,2%, ИФТА 3 ст – у (16,1%) реципиентов.

Степень ИФТА коррелировала с протеинурией: $R = 0,499$, $p = 0,035$. Данные литературы свидетельствуют, что протеинурия может быть, как фактором, инициирующим развитие ИФТА, так и ее следствием [10].

В качестве перспективного способа объективизации оценки интерстициального фиброза (ИФ) трансплантированной почки рассматривается компьютеризированный морфометрический подход, в том числе с окраской гистологических срезов сириусом красным и анализом изображения в проходящем и поляризованном свете [11, 13, 15]. Сириус красный гистохимический краситель, тропный к третичной структуре коллагена I и III типов. Окрашивает экстрацеллюлярный матрикс в красный цвет при наблюдении в проходящем свете и показывает выраженное двойное лучепреломление в поляризованном свете, что соответствует локализации коллагена I и III типов [1]. Оценка гистологических препаратов, окрашенных сириусом красным, может быть легко автоматизирована – подходит для компьютерного анализа изображений, поскольку характеризуется высоким отношением сигнал/шум и обладает высокой воспроизводимостью [1, 11, 15].

Автоматизированная количественная оценка фракции кортикального ИФ в проходящем свете после окрашивания сириусом красным составила $39,9 \pm 10,5\%$ и коррелировала с причиной дисфункции трансплантата, будучи выше у пациентов с антиген-зависимыми вариантами дисфункции: $R = 0,438$, $p = 0,041$. При полуавтоматизированной количественной оценке ИФ в поляризованном свете после окрашивания сириусом красным составила $6,8 \pm 2,7\%$. Этот показатель демонстрировал более сильную связь с антиген-зависимой дисфункцией трансплантата: $R = 0,635$, $p = 0,001$.

Рисунок 1 демонстрирует различия в количественной оценке фракции ИФ в проходящем и поляризованном свете, что определяются молекулярной структурой белков экстрацеллюлярного матрикса и отличиями в их упорядоченности [2–3].

Гломерулосклероз обнаружен у 34,6% пациентов, у 13% в сочетании с антигензависимыми факторами, у 21,1% с антигеннезависимыми. Средний глобальный гломерулосклероз составил $36 \pm 30\%$.

Риск потери трансплантата был выше у более молодых пациентов ($Beta \pm SE$, $-0,046 \pm 0,022$, $p = 0,039$), что может быть связано с более высокой иммунологической реактивностью [16]. Также риск потери тран-

сплантата был выше при более высоком уровне систолического АД ($0,023 \pm 0,012$, $p = 0,047$) и при антигензависимых вариантах дисфункции трансплантата ($1,267 \pm 0,465$, $p = 0,006$).

Трансплантатэктомии выполнены 21 пациенту в сроки от 5 до 20 лет (при дисфункции ПАТ). Причины дисфункции трансплантата: 9 – антигензависимые, 12 – неспецифические.

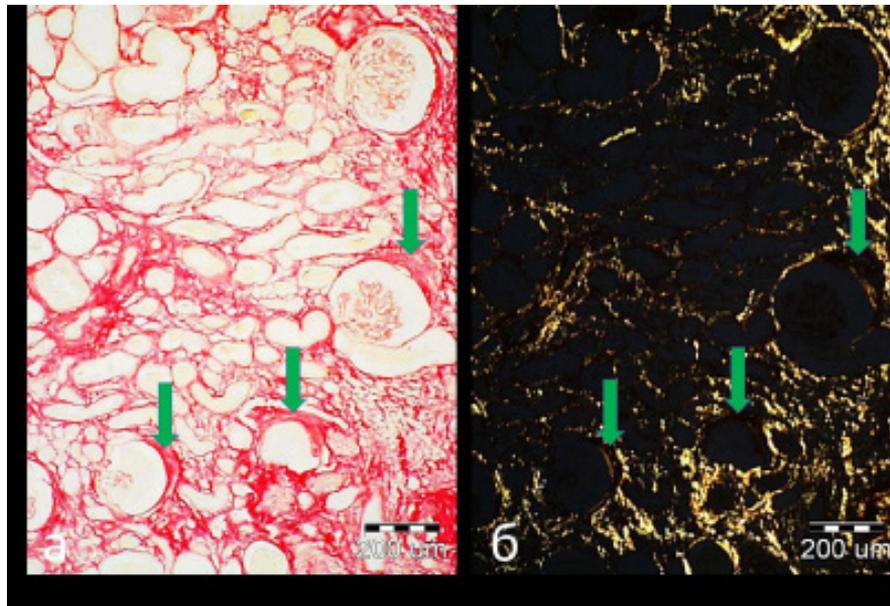


Рис. 1. Гистологический препарат длительно функционирующего аллотрансплантата почки, операционный материал. Окраска пикосириусом. Масштабная линейка 200 мкм.

При просмотре в проходящем свете (а) имеются окрашенные зоны (стрелка), которые не показывают двойного лучепреломления в поляризованном свете (б). По результатам обработки изображения с помощью программы Image J фракция кортикального ИФ в неполяризованном свете составила 41,5%, в поляризованном – 10,1%

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании изучались основные моменты, влияющие на длительность функции трансплантата, из них: иммунологическая совместимость, ишемические повреждения, начальная функция почки, перенесенные острые реакции отторжения, артериальная гипертензия, протеинурия. Наши данные свидетельствуют о значительном влиянии исходного состояния пересаженной почки на функцию и продолжительность жизни трансплантата. Одной из наиболее частых причин хронической дисфункции ПАТ в отдаленном периоде является необратимая патология обусловленная действием комплекса как специфических (антигензависимых), так неспецифических (антигеннезависимых) факторов. Иммунологические факторы (хроническое гуморальное, клеточное отторжение) играют значительную роль в судьбе почечного трансплантата и являются в большинстве случаев пусковым механизмом хронической дисфункции ПАТ, важнейшими факторами его прогрессирования являются антигеннезависимые (АГ, СГВ, ЦИА, интерстициальный фиброз, гломерулосклероз), ведущие к развитию нефросклероза. Изучение взаимосвязи этих механизмов позволят разработать рациональные подходы к уменьшению темпов прогрессирования хронической дис-

функции, развития нефросклероза, что будет способствовать улучшению отдаленных результатов трансплантации почки.

ВЫВОДЫ

1. Факторы риска раннего послеоперационного периода (иммунологическая совместимость, ИРП, начальная функция ПАТ, раннее острое отторжение) оказывают влияние на выживаемость ПАТ, и способствуют благоприятной функции трансплантата в ранние и отдаленные сроки после трансплантации.
2. Частота и степень дисфункции трансплантата ассоциируется с уровнем артериального давления.
3. Протеинурия повышает риск развития ИФТА.
4. При дисфункции трансплантата, вызванной антигеннезависимыми причинами, характерен более выраженный интерстициальный фиброз.
5. Степень интерстициального фиброза коррелирует с причиной дисфункции.
6. Длительность функционирования трансплантата зависит от скорости и степени развития ИФТА, возраста реципиента и степени артериальной гипертензии.
7. Экспрессия IgG и IgM в клубочках сильно коррелируют между собой. Экспрессия IgG в канальцах отражает степень протеинурии.

ЛІТЕРАТУРА

1. Grimm PC, Nickerson P, Gough J et al. Computerized image analysis of Sirius Red-stained renal allograft biopsies as a surrogate marker to predict long-term allograft function. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14 (6): 1662–1668. DOI: 10.1097/01.asn.0000066143.02832.5e.
2. Divella C, Rossini M, Loverre A et al. Immunohistochemical characterization of glomerular and tubulointerstitia infiltrates in renal transplant patients with chronic allograft dysfunction. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2010; 25 (12): 4071–4077. DOI: 10.1093/ndt/gfq377.
3. Katsuma A, Yamakawa K, Nakada Y et al. Histopathological findings in transplanted kidneys. *Renal Replacement Therapy.* 2017; 3 (6): 18 p. DOI: 10.1186/s41100-016-0089-0.
4. Ojo AO, Wolf RA, Held PJ et al. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation.* 1997; 63 (7): 968–974. DOI: 10.1097/00007890-199704150-00011.
5. Stolyarevich ES, Zhilinsk TR, Artyukhina IG et al. Morphological structure of late renal graft dysfunction and its effect for long-term results. *Vestnik transplantologii iiskusstvennykh organov.* 2018; 20 (1): 45–54. DOI: 10.15825/1995-1191-2018-1-45-54.
6. Liu D, Lv LL. New Understanding on the Role of Proteinuria in Progression of Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1165:487–500. DOI: 10.1007/978-981-13-8871-2_24.
7. Kim IG. Long-term results of kidney transplantation and risk factors for chronic rejection. PhD. 1999. Moscow. RF.
8. Briggs JD, Juinor BR. Long-term results and complications. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology Davison, Cameron, Grunfeld et al.* – 1998. 320 p.
9. Sellarés J, De Freitas DG, Mengel M et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant.* 2012; 12 (2): 388–399. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x.
10. Sis B, Mengel M, Haas M et al. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant.* 2010; 10 (3): 464–471. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02987.x.
11. Farris AB, Chan S, Climenhaga J et al. Banff fibrosis study: multicenter visual assessment and computerized analysis of interstitial fibrosis in kidney biopsies. *Am J Transplant.* 2014; 14 (4): 897–907. DOI: 10.1111/ajt.12641.
12. Gago M, Cornell LD, Kremers WK et al. Kidney Allograft inflammation and fibrosis, causes and consequences. *Am J Transplant* 2012; 12 (5): 1199–1207. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03911.x.
13. Mirzaee M, Azmandian J1, Zeraati H et al. Short-term and long-term survival of kidney allograft: cure model analysis. *Iran J Kidney Dis.* 2014; 8 (3): 225–230.
14. Tomilina NA. Mechanisms of progression of chronic renal failure. *Sbornik materialov mezhdunarodnogo nefrologicheskogo simpoziuma.* M, 1998; 7–13.
15. Nikolaenko OM, Nepomnyashchy VN. Automated assessment of cortical interstitial fibrosis using red-colored Sirius staining – a routine method for nephrobiopsy research? *Ukrainskyi Zhurnal Nefrologii Ta Dializu.* 2016; 4: 42–46.
16. Chand S, Atkinson D, Collins C et al. The Spectrum of Renal Allograft Failure. *PLoS One.* 2016; 11 (9): e0162278. DOI: 10.1371/journal.pone.0162278.

Стаття надійшла до редакції 17.03.2020