Влияние эналаприла на скорость прогрессирования хронической трансплантационной нефропатии

А.Р. Багдасарян, Е.С. Столяревич, И.Г. Ким, А.В. Суханов, Л.С. Бирюкова, И.М. Ильинский, Н.А. Томилина
НИИ трансплантологии и искусственных органов Минздрава РФ, г. Москва

The effect of enalapril on the progression of chronic allograft nephropathy

A.R. Bagdasaryan, E.S. Stoliarevitch, I.G. Kim, A.V. Sukhanov, L.S. Biryukova, I.M. Ilinsky, N.A. Tomilina

Ключевые слова: хроническая трансплантационная нефропатия (ХТН), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), протеинурия, артериальная гипертония, скорость прогрессирования ХТН.

Хроническая трансплантационная нефропатия (ХТН) является наиболее частой причиной потери функции трансплантата в поздние сроки. В качестве основных факторов, инициирующих ХТН и ее прогрессирование, рассматривают снижение массы действующих нефронов (МДН) трансплантата, артериальную гипертонию (АГ) и протеинурию. Характерными морфологическими признаками ХТН является тубулоинтерстициальный склероз (ТИС), атрофия канальцев, гломерулосклероз.

В настоящее время убедительно доказано, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) замедляют прогрессирование нефросклероза при заболевании собственных почек. Целью нашего исследования явилось изучение эффекта иАПФ на скорость прогрессирования ХТН. Было проведено контролированное рандомизированное исследование у 65 реципиентов аллогенной трупной почки (48 мужчин и 17 женщин) с ХТН. Больные были разделены на 2 группы, к первой подгруппе отнесены 33 пациента (основная группа), которым назначался иАПФ эналаприл в дозе 5–10 мг/сут. Во вторую группу были включены 32 больных (контрольная группа), получавших базисную терапию, которая состояла из антагонистов Са-каналов и/или β-блокаторов иногда в сочетании с натриуретиками. Длительность наблюдения составила около двух лет.

Эффект эналаприла оценивали по динамике АД (систолического, диастолического и среднего), суточной протеинурии и скорости прогрессирования ХТН. Полученные данные позволили сообщить, что при хронической трансплантационной нефропатии применение эналаприла в дозах 5–10 мг/сут безопасно и сопровождается значимым гипотензивным, антипротеинурическим и ренопротективным эффектами. Значимое торможение прогрессирования ХТН в наибольшей степени коррелирует с гипотензивным эффектом препарата и не обязательно связано с его антипротеинурическим действием. Максимальный ренопротективный эффект эналаприла (при дозировках 5–10 мг/сут) сопровождается нормализацией АД и проявляется при вариантах хронической трансплантационной нефропатии, протекающей с минимальной (менее 0,5 г/сут) протеинурией.

Chronic allograft nephropathy (CAN) is the major cause of the late graft loss. CAN is characterized by progressive arteriopathy, glomerulopathy, tubular atrophy and by interstitial fibrosis. Pharmacological inhibition of the renin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) is considered now as the standard care of chronic renal disease. However efficacy of this therapy after kidney transplantation is much less investigated. The aim of the study was to determine the efficacy of ACEi enalapril for the prevention of CAN progression. Non-diabetic cadaveric kidney graft recipients (48 males, 17 females) with CAN were randomized to receive either 5–10 mg/day enalapril (33 patients) or placebo (32 patients) together with basic therapy with Ca-channel blockers, β-blockers and occasionally natriuretics. Average follow-up period was about two years. We found that enalapril is safe and effective in slowing down CAN progression and improving the kidney graft survival rate. Its combination with Ca-channel blockers and β-blockers provides the most effective antihypertensive treatment after kidney transplantation.

Адрес для переписки: *123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, НИИТиИО*
Телефон: *196-18-88; 196-19-73. Багдасарян Анна Рафаэловна*

Ежегодно в мире выполняется более 20 тысяч трансплантаций почки. Очевидно, что эффективность этой операции как метода радикальной терапии терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) определяется ее отдаленными результатами. Наиболее важной причиной потери трансплантата в поздние сроки после операции является хроническая трансплантационная нефропатия (ХТН) [1, 7, 8, 9, 10, 12, 53]. В связи с этим профилактика ХТН, а также снижение темпов ее прогрессирования являются актуальными проблемами клинической нефротрансплантологии.

ХТН определяют в настоящее время как необратимое поражение трансплантата, которое проявляется прогрессирующим снижением его функции с исходом в ХПН и возвратом больного к диализу при отсутствии на это других возможных причин [3, 4, 5, 6, 7, 38, 51].

С морфологической точки зрения ХТН представляет собой тубулоинтерстициальный склероз и атрофию канальцев, которые, как правило, сопровождаются хронической васкулопатией с фиброзным утолщением интимы и гломерулосклерозом разной степени выраженности [2, 11, 22, 24, 62]. Примерно в 20% случаев изменения клубочков при ХТН носят характер хронической трансплантационной гломерулопатии [2, 46].

К настоящему времени убедительно доказано, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) замедляют прогрессирование нефросклероза при заболеваниях собственных почек как диабетической, так и недиабетической природы [32, 34, 44, 70]. В то же время вопрос о целесообразности и эффективности их использования после трансплантации почки остается предметом изучения. В литературе имеются лишь отдельные сообщения о положительном влиянии ингибиторов АПФ на симптоматику и течение ХТН [13, 17, 43, 58, 63, 66].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффекта ингибиторов АПФ на скорость прогрессирования хронической трансплантационной нефропатии.

Материалы и методы

Общая характеристика исследованных больных

Проведено контролируемое рандомизированное исследование 65 реципиентов аллогенной трупной почки (48 мужчин и 17 женщин). Возраст реципиентов находился в диапазоне от 16 до 63 лет (в среднем 36,4 ± 11,9 г.). Во всех случаях в сроки от 3 до 60 месяцев после трансплантации с медианой 11 (3; 25) месяцев была диагностирована ХТН.

61,5% реципиентов получали трехкомпонентную иммуносупрессию (циклоспорин А, преднизолон и азатиоприн), в 38,5% случаев последняя была двухкомпонентной (циклоспорин А и преднизолон). У всех больных доза преднизолона составляла 10–15 мг/сут, доза азатиоприна – 1,0–1,5 мг/кг/сут. Циклоспорин дозировался по его концентрации в пробе крови натощак; уровень препарата в крови поддерживался в пределах от 100 до 200 нг/мл.

Основным диагностическим критерием ХТН было необратимое повышение креатинина плазмы крови (Pcr) до 0,15 ммоль/л и выше при отсутствии других причин дисфункции трансплантата.

У 86,1% больных ХТН сопровождалась артериальной гипертонией (АГ) разной степени выраженности, по поводу которой применялись антагонисты Са-каналов и/или β-блокаторы, иногда в сочетании с натриуретиками. Протеинурия более 0,5 г/сут выявлялась в 41,5% случаев, у остальных 58,5% больных суточная экскреция белка была менее 0,5 г.

У 45 из 65 больных ХТН была также верифицирована морфологически (по результатам светооптического исследования биоптатов трансплантированной почки). При этом главными морфологическими признаками ХТН мы, как и другие авторы, считали тубулоинтерстициальный фиброз и атрофию канальцев [2, 3, 22, 62]. В качестве характерных, но необязательных признаков ХТН рассматривались также вторичный гломерулосклероз и артериопатия с фиброзным утолщением интимы (рис. 1, цв. вкл.). При оценке морфологической картины ХТН использовались градации признаков в соответствии с Banff-классификацией (1997).

Дизайн исследования

Методом простой рандомизации исследованные больные были разделены на 2 группы. К первой группе отнесены 33 больных (основная группа), которым назначался иАПФ – эналаприл. Во вторую группу было включено 32 больных (контрольная группа), получавших только базисную терапию.

Эналаприл назначался первоначально в дозе 2,5 мг/сут, и далее доза повышалась до 5–10 мг/сут в зависимости от индивидуальной чувствительности пациента. У 70% больных препарат назначался в течение 1–2 месяцев после диагностики ХТН, у 30% – в более поздние сроки, но во всех случаях не позднее чем через 12 месяцев после выявления ХТН. Длительность наблюдения составила около 2 лет и в обеих группах была примерно одинакова (табл. 2).

Анализ результатов исследования

Эффект эналаприла оценивали по динамике АД (систолического, диастолического и среднего), суточной протеинурии и скорости прогрессирования ХТН.

Для статистической обработки данных использовались те же градации признаков, которые были приняты нами ранее [1, 2, 4]. Соответственно артериальная гипертония оценивалась в следующих градациях: 1 балл – при АД до 140/90 мм рт. ст.; 2 балла – при АД от 140/90 до 160/100 мм рт. ст.; 3 балла – при АД выше 160/100 мм рт. ст. Применительно к протеинурии: 1 балл означал уровень экскреции белка меньше 0,5 г/с; 2 балла – величину последней в пределах 0,5–1 г/с; 3 балла, если она превышала 1 г/с.

О скорости прогрессирования ХТН судили по сроку удвоения уровня креатинина в плазме крови (Pcr) с момента его первого необратимого повышения. Вероятность удвоения Pcr рассчитывали по Kaplan–Meyer. За начальную точку принимался срок первого необратимого повышения Pcr, за конечную – время удвоения Pcr.

При статистической обработке данных переменные, имеющие нормальное распределение, описывались как

среднее ± среднее квадратичное отклонение (X ± σ) или среднее ± средняя ошибка средней (X ± m). Для переменных с распределением, отличным от нормального, вычислялись медиана и интерквартильный размах. При оценке различий средних для признаков с нормальным распределением использовался критерий Стьюдента; для признаков, распределение которых отлично от нормального – критерии Манна–Уитни и Краскела–Уолиса. Различия кривых выживаемости и вероятности удвоения Pcr оценивали по log rank test. Результаты считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования

Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу и возрасту реципиентов, режиму иммуносупрессии, а также числу пациентов с первичным аллотрансплантатом (табл. 1).

Сроки диагностики ХТН, уровень креатинина плазмы крови, а также частота и выраженность артериальной гипертонии (АГ) в обеих группах значимо не различались (табл. 2). Отличия имелись лишь в выраженности протеинурии (табл. 2), которая в основной группе была в среднем значимо выше, чем в контрольной. Следует отметить, однако, что повышенная экскреция белка определялась в основной группе лишь у 54,5%, а в контрольной – у 36,3% больных ($p > 0,1$).

Сравнительная характеристика морфологической картины ХТН у больных выделенных групп представлена в табл. 3.

Как показано в табл. 3, морфологическая картина ХТН в выделенных группах существенно не различалась ни по выраженности тубулоинтерстициального склероза и атрофии канальцев, ни по тяжести васкулопатии и гломерулосклероза.

Таким образом, как клиническая, так и морфологическая картина ХТН в обеих группах были вполне сопоставимы.

Динамика АД в исследованных группах представлена на рис. 2 (цв. вкл.) и 3 и в табл. 4.

Как показано в табл. 4, в основной группе к началу исследования только у 2 из 33 больных (6,1%) АД было нормальным. К концу наблюдения количество таких пациентов увеличилось до 15 (45%) ($p < 0,05$). Доля пациентов с умеренной АГ существенно не изменилась, тогда как удельный вес больных с выраженным повышением АД значимо снизился: с 36 до 15,2% ($p < 0,09$).

Соответственно значение медианы систолического

Таблица 1

Демографические и некоторые клинические характеристики реципиентов основной и контрольной групп

Характеристика	Основная группа (n = 33)	Контрольная группа (n = 32)	Достоверность различий
Пол (м/ж)	22/11	26/6	незначимо
Возраст (X ± σ)	37 ± 11,72	35,53 ± 12,21	незначимо
АТП, абс. (%):			
– первичная	30 (91%)	27 (84,4%)	незначимо
– 2-я	3 (9%)	3 (9,4%)	
– 3-я	0	2 (6,2%)	
Иммуносупрессия, абс. (%):			
– трехкомпонентная	18 (54,5%)	22 (68,7%)	незначимо
– двухкомпонентная	15 (45%)	10 (31,3)	незначимо

Таблица 2

Клинико-функциональные параметры к началу наблюдения у больных контрольной и основной групп

Параметры	Основная группа (n = 33)	Контрольная группа (n = 32)	Достоверность различий
Креатинин плазмы (мкмоль/л)*	0,22 (0,18; 0,23)	0,19 (0,18; 0,2)	незначимо
Давление крови (мм рт. ст)*			незначимо
– систолическое	140 (130; 150)	150 (140; 150)	
– диастолическое	100 (97,5; 100)	100 (92,5; 100)	
– среднее	117 (113; 123)	116 (111; 18)	
Частота артериальной гипертонии, количество больных (%)	31 (94%)	25 (78%)	незначимо
Экскреция белка (г/сут)*	1,05 (0,1; 2,0)	0,2 (0,06; 0,8)	p = 0,017
Частота протеинурии >0,5 г/сут, количество больных (%)*	18 (54,5%)	9 (36,3%)	незначимо
Срок выявления ХТН (мес)*	7 (3; 27)	12,5 (3; 19)	незначимо
Длительность наблюдения (мес)**	22,58 ± 13,8	27,25 ± 13,37	незначимо

* – *Медиана, интерквартильный размах;*
** – $X \pm \sigma$.

Таблица 3

Морфологическая характеристика ХТН у реципиентов основной и контрольной групп

Параметры	Основная группа (n = 33)	Контрольная группа (n = 32)	Всего (n = 45)	Достоверность различий
Атрофия канальцев (CT):				незначимо
0-я ст.	1 (5%)	1 (5%)	2 (4,5%)	
1-я ст.	14 (63%)	12 (52%)	26 (58%)	
2-я ст.	3 (14%)	7 (30%)	10 (22%)	
3-я ст.	4 (18%)	3 (13%)	7 (15,5%)	
Выраженность ТИС (CI):				незначимо
1-я ст.	14 (64%)	12 (52%)	26 (58%)	
2-я ст.	4 (18%)	8 (35%)	12 (27%)	
3-я ст.	4 (18%)	3 (13%)	7 (15%)	
Васкулопатия (CV):				незначимо
0-я ст.	11 (58%)	10 (45%)	21 (52%)	
1-я ст.	4 (21%)	8 (36%)	12 (29%)	
2-я ст.	3 (16%)	2 (9,5%)	5 (12%)	
3-я ст.	1 (5%)	2 (9,5%)	3 (7%)	
Гломерулосклероз:				
>20%	6 (27%)	2 (9%)	8 (18%)	незначимо
в том числе >50%	2 (7%)	1 (4%)	3 (5%)	незначимо

Таблица 4

Распределение больных основной и контрольной групп по уровню АД к началу и концу исследования

Уровень АД (мм рт. ст.)	Основная группа, n = 33			Контрольная группа, n = 32		
	к началу исследования, число больных (%)	к концу исследования, число больных (%)	значимость различий, p	к началу исследования, число больных (%)	к концу исследования, число больных (%)	значимость различий, p
Ниже 140/90	2 (6,1%)	15 (45%)	0,05	7 (21,9%)	5 (15,6%)	0,7
140/90 – 160/100	19 (57,6%)	13 (39,4%)	0,21	21 (65,6%)	15 (46,9%)	0,2
Выше 160/100	12 (36%)	5 (15,2%)	0,09	4 (12,5%)	12 (37%)	0,04

Таблица 5

Распределение больных основной и контрольной групп по уровню протеинурии к началу и концу исследования

Суточная экскреция белка, г/сут	Основная группа, n = 33			Контрольная группа, n = 32		
	к началу исследования, число больных (%)	к концу исследования, число больных (%)	значимость различий, p	к началу исследования, число больных (%)	к концу исследования, число больных (%)	значимость различий, p
Менее 0,5	15 (45%)	21 (63,6%)	0,2	23 (72%)	16 (51,6%)	0,12
0,5–1,0	2 (6%)	2 (6%)	1,0	7 (22%)	2 (6,5%)	0,14
Более 1,0	16 (48,5%)	10 (30,3%)	0,2	2 (6%)	13 (41,9%)	0,02

АД снизилось в этой группе со 150 (140; 170) до 140 (130; 150) мм рт. ст. ($p < 0,0005$), диастолического АД – со 100 (97,5; 100) до 90 (85; 97,5) мм рт. ст. ($p < 0,001$), а среднего АД со 116,6 (113,3; 123,3) до 106,6 (100; 117) мм рт. ст. ($p < 0,0005$; рис. 2, цв. вкл.).

В контрольной группе к началу наблюдения АД было нормальным у 7 из 32 больных (21,9%). К концу исследования уровень АД оставался таким же лишь у 5 (15,6%) пациентов (табл. 4). Частота умеренной АГ в этой группе, как и в основной, значимо не изменилась. В то же время число больных с выраженной АГ в контрольной группе увеличилось в 3 раза: с 4 (12,5%) больных к началу исследования до 12 (37%) к концу ($p = 0,04$) (табл. 4). Показатели среднего АД в контрольной группе к концу исследования по сравнению с начальным уровнем в среднем практически не изменились и составляли 115,8 (111; 118) и 116,6 (111; 123) мм рт. ст. соответственно ($p > 0,27$). Более того, систолическое АД в среднем даже возросло со 150 (140; 155) до 155 (140; 170) мм рт. ст. ($p < 0,03$), тогда как диастолическое осталось прежним – 100 (92,5; 100) и 100 (96; 100) мм рт. ст. соответственно ($p > 0,5$).

В целом за время наблюдения снижение АД мы констатировали у 64% больных в основной группе и лишь в 9% случаев – в контрольной (рис. 3).

Таким образом, очевидно, что эналаприл существенно усиливал гипотензивный эффект применявшейся нами базисной гипотензивной терапии.

Динамика протеинурии у исследованных больных представлена в табл. 5 и на рис. 4 (цв. вкл.). В основной группе к началу исследования суточная экскреция белка была минимальной у 15 из 33 больных (45%). К концу наблюдения доля таких пациентов имела тенденцию к увеличению и составила 63,6% ($p = 0,22$). Количество больных с умеренной протеинурией не изменилось, но удельный вес тех из них, у кого исходная протеинурия была выраженной, имел тенденцию к снижению – с 48,5 до 30,3% ($p = 0,2$).

В контрольной группе к началу исследования минимальная протеинурия (менее 0,5 г/сут) выявлялась у 23 (72%) больных. К моменту анализа результатов их доля несколько, хотя и незначимо, снизилась. Такая же тенденция наблюдалась и в отношении доли больных с экскрецией белка от 0,5 до 1,0 г/сут (табл. 5). В то же время количество пациентов с протеинурией свыше 1,0 г/сут увеличилось с 2 (6%) до 13 (41,9%) ($p < 0,02$, табл. 5).

В среднем в условиях действия эналаприла протеинурия снизилась на $0,3 \pm 0,29$ г/сут ($X \pm m$), что отражало общую тенденцию к ее снижению: если к началу исследования она была равна $1,45 \pm 1,8$ г/сут, то к его концу – $1,15 \pm 2,0$ г/сут ($p > 0,5$). В то же время в контрольной группе экскреция белка за тот же период в среднем увеличилась на $0,75 \pm 0,34$ г/сут ($X \pm m$), и ее уровень возрос с $0,5 \pm 1,0$ до $1,3 \pm 1,95$ г/сут ($p = 0,02$). Различия между средними значениями сдвигов протеинурии в основной и контрольной группах оказались статистически значимыми ($p < 0,01$). Таким образом, в основной и контрольной группах можно констатировать противоположно направленную динамику экскреции белка.

С целью дальнейшего уточнения антипротеинурического эффекта эналаприла мы сопоставили динамику суточной экскреции белка в подгруппах пациентов основной и контрольной групп, выделив при этом лишь тех из них, у кого исходный уровень протеинурии превышал 0,5 г/сут. Выяснилось, что в таких случаях про-

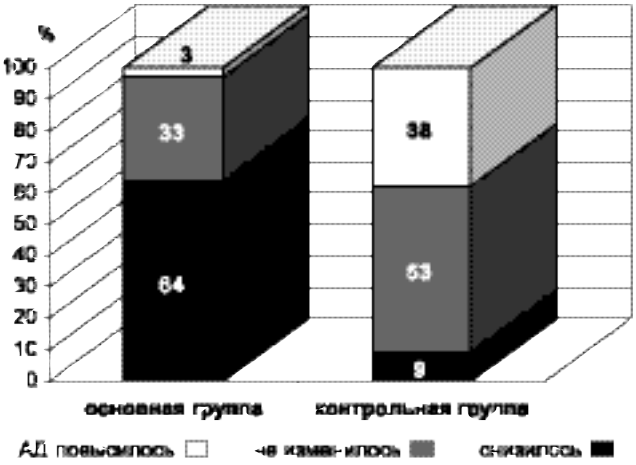


Рис. 3. Распределение больных основной и контрольной групп по динамике АД

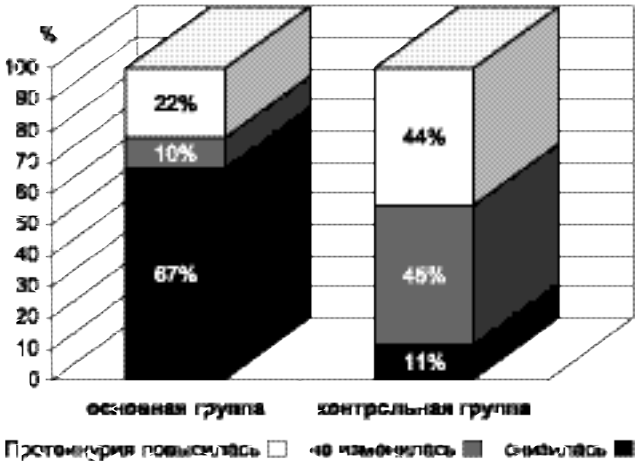


Рис. 5. Динамика протеинурии в основной и контрольной группах у больных, имевших к началу исследования экскрецию белка более 0,5 г/сут

теинурия снизилась у 67% пациентов основной группы (у 12 из 18 больных) и лишь у 11% (у 1 из 9 пациентов) – контрольной группы ($p < 0,001$) (рис. 5). В то же время в условиях действия эналаприла ее усиление наблюдалось только лишь у 2 из 18 реципиентов (11,1%), тогда как в контрольной она возросла в 5 из 9 случаев (55,5%; $p < 0,001$). Эти данные с очевидностью свидетельствуют в пользу антипротеинурического эффекта эналаприла.

Уровень креатинина плазмы у большинства пациентов основной группы в течение всего срока исследования оставался стабильным. В среднем он составил 0,21 ± 0,03 ммоль/л к началу исследования и 0,26 ± 0,2 ммоль/л – к его окончанию. В то же время в контрольной группе величина этого показателя в среднем повысилась с 0,19 ± 0,03 до 0,36 ± 0,2 ммоль/л ($p < 0,005$). Удвоение уровня креатинина плазмы крови за время наблюдения было констатировано у 47% реципиентов контрольной группы и только у 9,4% – основной ($p < 0,001$). При расчете по Kaplan–Meyer через 36 месяцев с момента диагностики ХТН вероятность удвоения Pcr в основной группе составляла 14%, но она достигала 43% в контрольной группе ($p < 0,009$; рис. 6).

Таким образом, можно констатировать значительный ренопротективный эффект эналаприла при ХТН.

Принимая во внимание, что при заболеваниях собственных почек этот эффект, как правило, связывают с антипротеинурическим действием иАПФ, представляло интерес выяснить, в какой мере выявленное нами замедление прогрессирования ХТН связано с действием эналаприла на экскрецию белка. С этой целью мы оценили скорость прогрессирования ХТН в подгруппах больных, различавшихся по исходному уровню протеинурии (табл. 6, рис. 7 и 8). Соответственно были выделены 4 подгруппы: по две в основной и контрольной группах. В 1-ю подгруппу основной группы (О1) было включено 15 больных, экскреция белка у которых ко времени назначения эналаприла была минимальной (не превышала 0,5 г/сут). Соответственно ко второй подгруппе той же основной группы были отнесены уже упомянутые выше 18 больных с исходной протеинурией более 0,5 г/сут (подгруппа О2). Таким же образом была разделена и контрольная группа: на подгруппы К1 (23 больных) и К2 (9 больных) соответственно. Как показано в табл. 6, в подгруппах О1 и К1 исходные уровни АД и протеинурии практически не различались, причем последняя в обеих подгруппах была минимальной. К концу исследования у больных, получавших эналаприл (подгруппа О1), АД нормализовалось, а экскреция белка осталась прежней, минимальной. В таких случаях удвоения Pcr не отмечено ни разу. В то же время в сопоставимой контрольной подгруппе (К1) при стабилизации того же уровня АГ протеинурия значимо усилилась, и у этих больных вероятность удвоения Pcr значимо возросла (до 38%; $p = 0,028$) (рис. 7).

В подгруппе О2 при исходной экскреции белка более 0,5 г/сут АГ к началу исследования была выше, чем в соответствующей контрольной подгруппе. Применение эналаприла способствовало значимому снижению АД, но АГ тем не менее сохранялась, став при этом сопоставимой с ее уровнем в контрольной подгруппе. У этих больных значимого снижения средних показателей протеинурии под влиянием эналаприла выявить не удалось, что может быть связано с широким диапазоном ее как исходных, так и конечных значений. Тем не менее, как уже было отмечено выше, существенное (на 1,89 ± 0,5 г/сут, X ± m) снижение экскреции белка в условиях действия эналаприла было констатировано у 2/3 из больных подгруппы О2.

В соответствующей контрольной подгруппе (К2)

Таблица 6

Скорость прогрессирования хронической трансплантационной нефропатии, динамика АД и протеинурии в подгруппах основной и контрольной групп, разделенных по исходному уровню протеинурии

Подгруппы реципиентов	АД среднее, мм рт. ст.			Протеинурия, г/сут			Отсутствие удвоения Pcr через 36 месяцев со времени начала ХТН*
	к началу исследования	к концу исследования	p	к началу исследования	к концу исследования	p	
О1 (n = 15) – лечение эналом, исходная протеинурия <0,5 г/сут	112 ± 1,6	101 ± 1,7	0,0001	0,15 ± 0,13	0,13 ± 0,18	0,3	100%
К1 (n = 23) – контрольная группа, исходная протеинурия <0,5 г/сут	112,5 ± 1,7	116 ± 2,1**	0,13	0,19 ± 0,15	0,7 ± 1,04**	0,003	62%**
О2 (n = 18) – лечение эналом, протеинурия >0,5 г/сут	126 ± 2,3**	115 ± 2,2	0,0001	2,5 ± 1,89	1,94 ± 2,45	0,44	74%
К2 (n = 18) – контрольная группа, протеинурия >0,5 г/сут	119 ± 3,6	118 ± 3,4	0,7	1,43 ± 1,6	2,74 ± 2,75	0,2	44%

* – *Вероятность удвоения, рассчитанная по Kaplan–Meyer;*
** – *Различия с подгруппой О1 статистически значимы.*

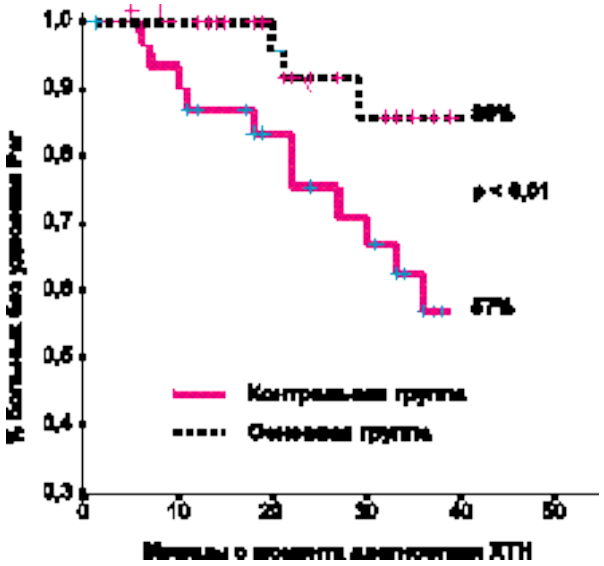


Рис. 6. Влияние эналаприла на темпы прогрессирования ХТН

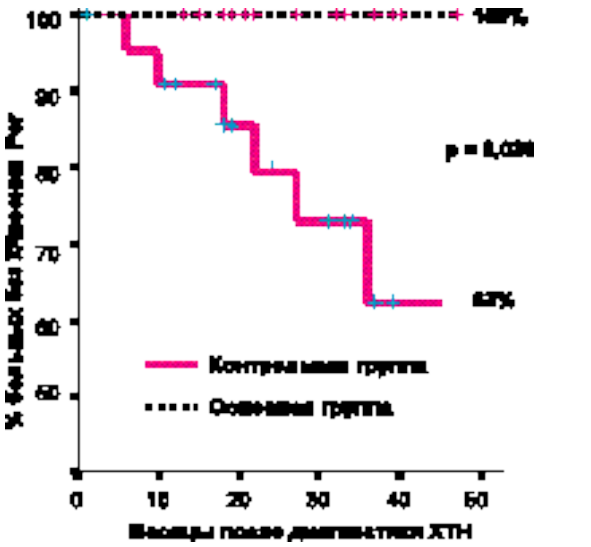


Рис. 8. Темпы прогрессирования ХТН у больных с минимальной исходной протеинурией

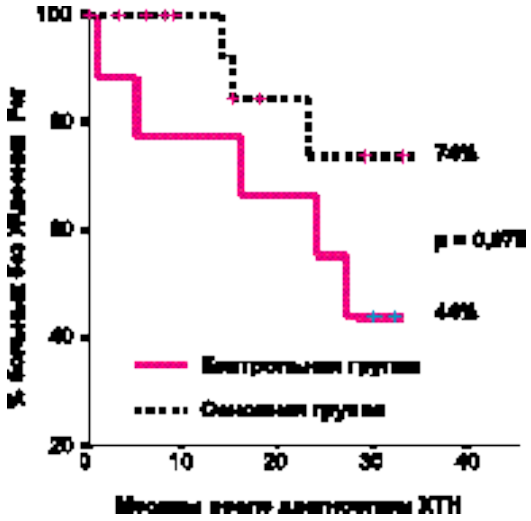


Рис. 7. Темпы прогрессирования ХТН у больных, имевших к началу исследования экскрецию белка более 0,5 г/сут

на протяжении всего срока наблюдения АГ в среднем оставалась неизменной. На этом фоне наблюдалась тенденция к усилению протеинурии. Притом, что в среднем ее повышение (на 1,3 ± 1,14 г/сут, X ± m) оказалось статистически незначимым (p > 0,5), существенное нарастание экскреции белка, как уже было сказано выше, наблюдалось в 5 из 9 случаев.

Тенденции к противонаправленной динамике протеинурии в подгруппах О2 и К2, наблюдавшейся при стабилизации умеренной и примерно одинаковой АГ, сопутствовала и определенная тенденция к замедлению прогрессирования ХТН в условиях действия эналаприла. Хотя различия оказались при этом статистически не значимы (p = 0,075), тем не менее обращает на себя внимание, что вероятность удвоения Pcr в подгруппе О2 составила 26%, а в подгруппе К2 – 56% (рис. 8).

Побочные действия эналаприла были отмечены лишь у 3 из 33 пациентов. У двух из них они проявились нежелательным снижением гемоглобина крови (со 120–110 до 90–80 г/л), что потребовало уменьшения дозы препарата в одном случае и его временной отмены в другом. У третьего пациента было отмечено повышение креатинина плазмы (с 0,17 до 0,3 ммоль/л) с восстановлением его до исходного уровня после временной отмены эналаприла.

Обсуждение

Хроническая трансплантационная нефропатия является наиболее частым вариантом патологии трансплантированной почки и основной причиной прекращения ее функции в поздние сроки после трансплантации [10, 26, 38, 49, 53, 54]. В патогенезе ХТН в последние годы, наряду с действием иммунологических антиген-зависимых механизмов, важнейшее значение придается тем же факторам, которые определяют прогрессирование хронических нефропатий при поражениях собственных почек независимо от их природы. В частности полагают, что недостаточная масса действующих нефронов (МДН) трансплантата и артериальная гипертония играют основную роль в инициации и прогрессировании ХТН [1, 3, 7, 12, 18, 26, 47, 50]. Уменьшение МДН уже изначально определено трансплантацией лишь половины парного органа и еще более усугубляется в случаях несоответствия возраста и массы тела реципиента и донора. Далее оно усиливается в связи с различного рода повреждениями трансплантата, особенно значительными при использовании трупного донора. Артериальная гипертония характерна для большинства реципиентов аллогенной почки [1, 2, 10, 12, 23, 37, 50]. Она возникает вследствие действия разных механизмов, но важнейшую роль среди них играет действие циклоспорина, связанное, главным образом, с вызываемой им ингибицией кальцинейрина [25, 60, 68].

Полагают, что уменьшение МДН и артериальная гипертония с трансмиссией системной гипертензии на клубочковый кровоток приводят к повышению внутриклубочкового давления с гиперфильтрацией и гипертрофией функционирующих нефронов [14, 15, 19, 41, 48, 51]. Эти эффекты сопровождаются повышенной

выработкой ряда цитокинов и факторов роста, а также продукцией вазоактивных субстанций, среди которых наиболее изучена роль ангиотензина II (AII). Конечным итогом упомянутых процессов является вторичный фокальный сегментарный гломерулосклероз [18, 21, 29, 30, 40, 50, 71].

Показано, что формирование гломерулосклероза неизбежно сопровождается повышением проницаемости клубочкового фильтра для белка [14, 19, 40]. Перегрузка белком канальцевого эпителия [27, 57, 69], в свою очередь, вызывает его функциональную перегрузку и дисфункцию с усиленным выбросом цитокинов и факторов роста, что ведет к развитию тубулоинтерстициального склероза [16, 48].

Справедливость изложенной концепции, впервые сформулированной B. Brenner и соавторами [19], убедительно доказана многочисленными клиническими и экспериментальными данными, в том числе на модели экспериментальной трансплантации почки [14, 15, 41, 44, 56, 71].

Как отмечено выше, важную роль в стимуляции механизмов нефросклероза, и в частности – гломерулосклероза, играет активация внутрипочечной локальной ренин-ангиотензинной системы [29, 40, 65]. Важным аргументом в пользу этого являются данные о торможении прогрессирования нефросклерозаs при хронических заболеваниях собственных почек (как диабетических, так и недиабетических) под влиянием иАПФ [32, 34, 41, 42, 44].

Характер морфологических изменений трансплантата при ХТН и сходство морфологической картины этой патологии с изменениями собственных почек в далеко зашедшей стадии хронических нефропатий дают основание полагать, что иАПФ могут оказывать значительный ренопротективный эффект при ХТН. В пользу такой точки зрения, в частности, свидетельствуют данные о благоприятном воздействии на эффективный почечный кровоток, клубочковую фильтрацию и функциональный почечный резерв как иАПФ фозиноприла, так и антагониста АТ-1-рецепторов – лозартана – у реципиентов со стабильной удовлетворительной функцией трансплантированной почки [17, 36]. Еще более убедительны в этом отношении экспериментальные и клинические данные, демонстрирующие снижение продукции ряда цитокинов и факторов роста, и прежде всего – ключевого фактора фиброгенеза TGF-β_1, в условиях ингибиции АПФ либо блокады рецепторов к AII [20, 21, 64]. Как следует из экспериментальных данных, этому эффекту сопутствует ослабление тяжести морфологических изменений трансплантата [64].

Однако данные о применении иАПФ после АТП весьма ограничены. Имеются публикации, в которых показана безопасность использования этих препаратов у реципиентов аллогенной почки. Продемонстрирован также их гипотензивный эффект [17, 31, 33, 37, 66]. Наши наблюдения полностью совпадают с этими данными. Добавление в комплекс гипотензивной терапии эналаприла приводило к существенному ослаблению или полному устранению АГ у большинства наблюдавшихся нами больных.

Имеются также публикации об антипротеинурическом эффекте препаратов, блокирующих внутрипочечную продукцию или действие AII после трансплантации почки [13, 17, 43, 58, 66]. В одном из наиболее подробных исследований Altiparmac и соавт. [13] эффект иАПФ эналаприла или блокатора рецепторов к AII лозартана был прослежен в группе из 64 реципиентов аллогенной почки с нормальным уровнем креатинина в плазме крови и персистирующей выраженной протеинурией. ХТН была диагностирована у 37 из этих больных. На фоне эналаприла авторы наблюдали статистически значимое снижение протеинурии в среднем с 2,5 до 1,3 г/сут, что, однако, сопровождалось лишь тенденцией к снижению АД (со 153 до 141 мм рт. ст.). У 18 из упомянутых 64 больных (28,1%) была констатирована полная или частичная ремиссия. Rustom и соавт. [58] продемонстрировали значимый антипротеинурический эффект иАПФ при нормальном уровне АД в группе из 27 больных с ХТН, протекавшей с протеинурией более 2,2 г/сут.

Мы не смогли отметить значимого снижения средних показателей протеинурии в целом в группе больных, получавших эналаприл. Весьма вероятно, что это обусловлено значительной вариабельностью исходного уровня протеинурии у исследованных нами больных. В связи с этим следует специально подчеркнуть, что показанием к назначению эналаприла в нашем исследовании была начальная ХТН, которая далеко не всегда сопровождается выраженной протеинурией [2, 3, 28, 45, 52, 67]. Известно, что ранние стадии этой патологии могут протекать совершенно латентно и проявляться лишь дисфункцией трансплантированной почки. Соответственно мы назначали эналаприл независимо от уровня исходной протеинурии, и примерно у половины пациентов, отнесенных к основной группе (15 из 33), к началу исследования она была минимальной (подгруппа О1). Лишь у 18 реципиентов этой группы исходная экскреция белка была значительной (подгруппа О2). Поэтому в целях более корректной оценки антипротеинурический эффект эналаприла мы проследили в подгруппах пациентов с сопоставимым исходным уровнем экскреции белка. При этом оказалось, что эналаприл способствовал существенному снижению протеинурии в большинстве из тех случаев, когда она изначально была выраженной, и предупреждал ее нарастание, если в дебюте ХТН она была минимальной. Принимая во внимание, что протеинурию при ХТН следует рассматривать, прежде всего, как маркер гломерулосклероза, полученные нами данные позволяют предположить торможение формирования последнего в условиях действия эналаприла. С другой стороны, они полностью согласуются с представлением об антипротеинурическом эффекте этого препарата.

Предположение о торможении гломерулосклероза подтверждается и полученными нами данными о замедлении скорости прогрессирования ХТН в основной группе исследованных больных. Ренопротективный эффект иАПФ при ХТН был продемонстрирован также Rustom и соавторами [58]. В наблюдениях этих авторов, однако, замедление темпов снижения клубочковой фильтрации (КФ) ассоциировалось со значимым снижением протеинурии. В то же время мы наблюдали максимальное ренопротективное действие эналаприла в случаях ХТН, протекавшей с минимальным уровнем экскреции белка. Важно подчеркнуть при этом, что такому эффекту сопутствовала нормализация АД. Наши данные, таким образом, полностью согласуются с на-

блюдениями [23, 35, 47, 55, 59] и подчеркивают значение нормального уровня АД для максимального продления срока функции трансплантированной почки. Более того, следует отметить, что отсутствие значимого ренопротективного эффекта эналаприла коррелировало в наших наблюдениях с персистенцией умеренной АГ (табл. 6).

Таким образом, результаты наших исследований показывают, что ренопротективный эффект эналаприла при ХТН может осуществляться независимо от исходного состояния проницаемости клубочкового фильтра для белка и не ограничивается лишь действием на этот патогенетический механизм гломерулосклероза. Напротив, применение препарата предупреждает появление значимой протеинурии, что, по-видимому, отражает торможение формирования последнего. Весьма вероятно, что при ХТН, в морфологической картине которой преобладает тубулоинтерстициальное повреждение [2] и для которой характерна артериальная гипертония без значительной протеинурии, ренопротективный эффект эналаприла реализуется главным образом через его воздействие на внутрипочечную, интрагломерулярную гемодинамику и связанные с этим механизмы прогрессирования почечного повреждения. Наши данные, однако, не исключают и значения ренопротективного эффекта эналаприла, ассоциированного с его антипротеинурическим действием. Препарат получали лишь 18 реципиентов с ХТН, с самого начала протекавшей с выраженной протеинурией. И даже при столь малой численности этой подгруппы под влиянием препарата наметилась тенденция к замедлению прогрессирования ХТН, притом что АГ в этих случаях была стабилизирована на том же уровне, как и в соответствующей контрольной подгруппе. Очевидно, что этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Выводы

1. При хронической трансплантационной нефропатии применение эналаприла в дозах 5–10 мг/сут безопасно и сопровождается значимым гипотензивным, антипротеинурическим и ренопротективным эффектами.

2. Значимое торможение прогрессирования хронической трансплантационной нефропатии в наибольшей степени коррелирует с гипотензивным эффектом препарата и не ассоциировано облигатно с его антипротеинурическим действием.

3. Максимальный ренопротективный эффект эналаприла (при дозировках 5–10 мг/сут) ассоциирован с нормализацией АД и проявляется при вариантах хронической трансплантационной нефропатии, протекающих с минимальной (менее 0,5 г/сут) протеинурией.

Литература

1. *Ким И.Г.* Отдаленные результаты трансплантации почки и факторы риска хронического отторжения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1999: 25.

2. *Столяревич Е.С.* Хроническая трансплантационная нефропатия: клинико-морфологические сопоставления и факторы прогрессирования: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2002: 25.

3. *Столяревич Е.С., Ильинский И.М., Тырин В.В., Томилина Н.А.* Хроническая трансплантационная нефропатия: клинико-морфологические сопоставления. Нефрология и диализ, 2001; 3; 1: 78–84.

4. *Столяревич Е.С., Ким И.Г., Ильинский И.М., Стенина И.И., Трушкин Р.Н., Томилина Н.А.* К вопросу о значении специфических антигензависимых и неспецифических факторов в патогенезе хронической трансплантационной нефропатии. Нефрология и диализ, 2001; 3; 3: 335–344.

5. *Столяревич Е.С.* Хроническая трансплантационная нефропатия: механизмы развития и факторы прогрессирования. Нефрология и диализ, 2002; 4; ч. 1: 24–32.

6. *Столяревич Е.С.* Хроническая трансплантационная нефропатия: механизмы развития и факторы прогрессирования. Нефрология и диализ, 2002; 4; ч. 2: 93–98.

7. *Томилина Н.А.* Нефропатия отторжения (диагностика, клинические варианты течения, антикоагулянтно-антиагрегатная терапия): Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1988: 38.

8. *Томилина Н.А.* Расстройства функций почечного трансплантата. Ренальные дисфункции / Под ред. М.Я. Ратнер, В.В. Серова, Н.А. Томилиной. М.: Медицина, 1977: 221–250.

9. *Шумаков В.И., Левицкий Э.Р., Порядин Н.Ф.* Синдром отторжения при трансплантации почки. М.: Медицина, 1982: 106–107, 190–191.

10. *Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Томилина Н.А.* Трансплантация почки // Трансплантология, руководство / Под ред. акад. В.И. Шумакова. М.: Медицина, 2001: 194–196.

11. *Шумаков В.И., Ильинский И.М., Белецкая Л.В., Малов И.П.* и др. Гистологические иммуноморфологические исследования хронического отторжения трансплантированных почек. Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2000; 3: 30–34.

12. *Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Томилина Н.А.* и др. Трансплантация почки // Нефрология, руководство для врачей / Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000: 658–683.

13. *Altiparmak M.R., Trablus S., Apaydin S.* et al. Is losartan as effective as Enalapril on Posttransplant Persistent Proteinuria? Transplant Proceedings 2001; 33: 3368–3369.

14. *Anderson S., Meyer T.W., Rennke H.G., Brenner B.M.* Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. J Clin Invest 1985; 76; 612–619.

15. *Anderson S., Rennke H.G., Brenner B.M.* Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hyprtension in rats. J Clin Invest 1986; 77: 1993–2000.

16. *Azuma H., Nadeau K., Mackenzie H.S., Brenner B.* et al. Nephron mass modulates the hemodynamic cellular and molecular response of the renal allograft. Transplantation 1997; 63; 4: 519–528.

17. *Bochicchio T., Sandoval G., Ron O., Perez-Grovas H.* et al. Fosinopril prevents hyperfiltration and decreases proteinuria in posttransplant hypertensives. Kidney Int 1990; 38: 873–879.

18. *Brenner B.M., Mackenzie H.S.* Nephron endowment and pathogenesis of chronic renal failure // Late graft loss / ed. J.L. Touraine, J. Traeger, H. Betuel et al. Dordrecht. Boston, London 1997: 93–100.

19. *Brenner B.M., Meyer T.W., Hostetter T.H.* Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. N Engl J Med 1982; 307: 652–659.

20. *Campistol J.M., Inigo P., Jimenez W., Larios S.* et al. Losartan decreases plasma levels of TGF-β_1 in transplant patients with chronic allograft nephropathy. Kidney Int 1999; 56: 714–719.

21. *Campistol J.M., Inigo P., Larios S., Bescos M.F.* Oppenheimer. Role of transforming growth factor-β_1 in the progression of chronic allograft nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2001; 16; Suppl. 1: 114–116.

22. *Colvin R.* The renal allograft biopsy. Kidney Int 1996; 50: 1069–1082.

23. *Curtis J.J.* Treatment of hypertension in renal allograft patients: does drug selection make a difference? Kidney Int 1997; 63: 75–77.

24. *Discbe F.* Renal pathology. Oxford university press 1995.

25. *Eddwards B.S., Hunt S.A., Fauler M.B., Valantine H.A., Anderson L.M., Lerman A.* Effect of cyclosporine on plasma endothelin levels in humans after cardiac transplantation. Am J Cardiol 1991; 67: 782–784.

26. *Fellström B.* Progression of Chronic Renal Transplant Dysfunction-Transplantation proceedings. 2001; 33: 3355–3356.

27. *Fine L.G., Debasisb B., Norman J.T.* Is there a common mechanism for the progression of different tipes of renal diseases other than proteinuria? Toward the unifying theme of chronic hypoxia. Kidney Int 2000; 57; Suppl. 75: 22–26.

28. *First M.R., Vaidya P.N.* et al. Proteinuria following transplantation. Transplantation 1984; 38: 607–612.

29. *Fogo A.B.* The role of angiotensin II and plasminogen activator inhibitor-I in progressive glomerulosclerosis. Am J Kidn Dis 2000; 35: 179–188.

30. *Fogo F.B.* Progression and potential regression of glomerulosclerosis. Kidney Int 2001; 59: 804–819.

31. *Grecas D., Dioudis C., Kelevrosoglou I., Alivanis P.* et al. Kidney Int 1996; 55; Suppl.: 97–100.

32. *Hannedouche T., Landais P.* et al. Randomised controlled trial of enalapril and β-blockers in non-diabetic chronic renal failure. BMJ 1994; 309: 833–837.

33. *Hausberg M., Barenbrock M., Hohage H., Muller S.* et al. ACE inhibitors versus beta-blocker for treatment of hypertension in renal allograft recipients. Circ Res 1999; 84: 729–734.

34. *Herlitz H., Harris K.* et al. The effect of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nephros Study. Nephrol. Dial Transplant 2001; (16): 2158–2165.

35. *Herrera-Acosta J.* The role of systemic and glomerular hypertension in progressive glomerular injury. Kidney Int 1994; 45: Suppl. 45: 6–10.

36. *Hetzel G.R., Grunberg W., Oszan F., Brause M.* et al Angiotensin receptor antagonism in patients after renal transplantation: effect on glomerular function and TGF β_1 plasma level.

37. *Holgado R., Anaya F.A., Castillo D.* Angiotensine II type 1 (AT1) receptor antagonists in the treatment of hypertension after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2001; 16; Suppl. 1: 117–120.

38. *Kahan B.D.* Ponticelli Principles and Practica of Renal Transplantation.

39. *Kasiske B.L.* Clinical correlates to chronic renal allograft rejection. Kidney Int 1997; 52; Suppl. 63: 71–74.

40. *Klahr S.A., Morrisey J.J.* The role of vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease.

41. *Locatelli F., Carbarns I.R., Maschio G., Mann J.F., Ponticelli C., Ritz E.* et al. Long-term progression of chronic renal insufficiency in the AIPRI Extension Study. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. Kidney Int 1997; Suppl.; 63: 63–66.

42. *Locatelli F., Manzoni C., Marcelli D.* Treatment of hypertension in chronic renal insufficiency. J Nephrol 1997; 10: 220–223.

43. *Lufft V., Kliem V., Hamkens A., Black J.S.* et al. Antiproteinuric efficacy of fosinopril after renal transplantation is determined by the extent of vascular and tubulointerstitial damage. Clin Transplant 1998; 12: 409–415.

44. *Maschio G., Alberti D, Janin G., Locatelli F., Mann G.F., Montolese M., Ponticelli C., Ritz E., Zucchelli P.* Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency: The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. N Engl J Med 1996; 334: 939–945.

45. *Massy Z.A., Guijarrro C.* et al. Chronic renal allograft rejection: Immunologic and nonimmunologic risk factors. Kidney Int 1996; 49: 518–524.

46. *Mauiyyedi S., Pelle P.D., Saidman S.* et al. Chronic humoral rejection: identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by CD4 deposits in peritubular capillaries. J Soc Nephrol 2001; 12 (3): 574–582.

47. *Modena F.M., Hostetter T.H., Salabudeen* et al. Progression of kidney disease in chronic renal transplant rejection. Transplantation 1999; 52; 2: 239–244.

48. *Modlin C., Goldfarb D., Novick A.C.* Hyperfiltration nephropathy as a cause of late graft loss in renal transplantation. Word J Urol 1996; 14; 4: 256–264.

49. *Pascual M., Theruvah T., Tolkoff-Rubin N., Cosimi B.* Strategies to Improve Long-term Outcome after Renal Transplantation. New Engl J Med 2002; 346; 8: 580–590.

50. *Paul L.C., Benediktsson H.* Post-transplant Hypertension and Chronic Allograft Fail. Kidney Int 1995; 48; Suppl. 52: 34–37.

51. *Paul L.C.* Chronic renal transplant loss. Kidney Int 47: 1491–1499.

52. *Peddi V.R., Dean D.E., Haribaran S.* et al. Risk factor of chronic rejection after renal transplantation: correlation with histopathology and outcome. Transplant Proc 1997; 29: 101–103.

53. *Peeters J., Roels L., Vanrentergbem.* Chronic renal allograft failure: Clinical overview. Kidney Int 1995; 48: Suppl. 52: 97–101.

54. *Ponticelli C., Tarantino A.* Immunosupressive protocols for renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 45–50.

55. *Ritz E.* Hypertonie und Niere. Arzneim – Forsch. Drug Res 1997; 47 (11): 1297–1301.

56. *Rosenberg M.E, Salahudeen A.K., Hostetter T.H.* Dietary protein and the renin-angiotensine system in chronic renal rejection. Kidney Int 1995; 48; Suppl. 52: 102–106.

57. *Rosenkranz A.R., Mayer G.* Proteinuria in the transplanted patients. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 1290–1292.

58. *Rustom R., Paraoan M.T., Sells R.A., Jacson M.J.* et al. Effect of Angiotensin-Converting – Enzyme Inhibitors on Progression to End-Stage Renal Failure in Chronic Vascular Rejection. Transplant Proceedings 2001; 33: 1175–1176.

59. *Sanders C.E., Curtis J.R., Curtis J.J.* Role of hypertension in renal allograft dysfunction. Kidney Int 1995; 48; Suppl. 52: 43–47.

60. *Scherrer U., Vissing S.F., Morgan B.J.* et al. Cyclosporine-induced sympathetic activation and hypertension after heart transplantation. N Engl J Med 1990; 323: 693–699.

61. *Sibley K.* Histopathology of chronic rejection. Late graft loss. ed. J.L. Touraine, J. Traeger, H. Betuel et al. Dordrecht, Boston, London 1997: 13–23.

62. *Soles K.* Renal allograft histopathology. Nephrol Dial Transplant 1995: 44–50.

63. *Stigant C.E., Cohen J., Vivera M., Zaltzman J.S.* ACE inhibitors and angiotensin II antagonists in renal transplantation: an analysis of safety and efficacy. Am J Kidney Dis 2000; 35 (1): 154–156.

64. *Szabo A., Lutz J., Schleimer K., Antus B.* et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on growth factor mRNA in chronic renal allograft rejection in the rat. A J Kidn Dis 2001; 37: 866–870.

65. Taal M.W., Brenner B.M. Renoprotective benefits of RAAS inhibition: From ACEI to angiotensin antagonists. Kidney Int 2000; 57: 1803–1817.

66. *Traindl O., Falger S., Reading S., Banyai M.* et al. The effect of lisinopril on renal function in proteinuric renal transplant recipients. Transplantation 1993; 55: 1309–1313.

67. *Vathsala A., Verani R., Schoenberg L.* et al. Proteinuria in cyclosporine-treated renal transplant recipients. Transplantation 1990; 49; 1: 35–41.

68. *Vaziri N.D., Ni Z., Zhang Yan Ping, Ruzics E.P., Maleki P.* Depressed renal and vascular nitric oxide synthase expression in cyclosporine-induced hypertension. Kidney Int 1998; 54: 482–491.

69. *Walls J.* Role of proteinuria in progressive renal disease. Am J Kidney Dis 2001; 37; Suppl. 2: 13–10.

70. *Wilcox S.C.* ACEIs and ARBs: Unique drugs for protection of the kidney and the cardiovascular system?

71. *Ziai F., Nagano H., Kusaka M., Corro A.J., Troy J.L.* et al. Renal allograft protection with losartan in Fisher-Lewis rats; Hemodynamics, macrophages, and cytokines. Kidney Int 2000; 57: 2618–2625.