

Вторым по значимости осложнением после острого отторжения является хроническая нефропатия трансплантата. Развитие этих осложнений зависит не только от режима иммуносупрессии и степени совместимости, но и от качества донорского органа, на которое, в свою очередь, могут влиять и такие моменты, как предоперационный период у трупного донора или обстоятельства операции у живого донора, продолжительность консервации и вид консерванта, обстоятельства операции у реципиента; другими словами, реперфузионное повреждение трансплантата.

Морфологической характеристике пересаженных почек как в ранние, так и отдаленные сроки после операции посвящено большое количество публикаций [3, 4, 7, 10, 12, 17, 21, 23]. Для проведения морфологического исследования функционирующего трансплантата используется биопсийный материал. Вопрос о проведении пункционной биопсии трансплантата возникает, как правило, тогда, когда констатируют ухудшение функции пересаженного органа. Чтобы выбрать этиопатогенетическое лечение, нужна точная диагностика состояния аллогенной почки, и в первую очередь клиницисту нужно знать: есть отторжение или нет.

В течение последних лет для оценки морфологического статуса пересаженных почек патоморфологи всего мира пользуются классификацией Banff (1997), которая основана на количественной оценке биоптата трансплантированного органа по 10 параметрам:

- 1) тубулит (t);
- 2) интимальный артериит (v);
- 3) интерстициальная инфильтрация (i);
- 4) гломерулит (g);
- 5) интерстициальный фиброз (ci);
- 6) атрофия канальцев (ct);
- 7) трансплантационная гломерулопатия (cg);
- 8) увеличение мезангиального матрикса (mm);
- 9) артериальный интимальный фиброз (cv);
- 10) артериологалиноз (ah).

Представляет несомненный интерес попытка изучить, влияет ли лечебная тактика в раннем послеоперационном периоде на морфологию почечного аллотрансплантата.

Материалы и методы

Ранее мы сообщали о возможности эффективной коррекции реперфузионной травмы путем проведения плазмафереза в первые часы после трансплантации почки и о позитивном влиянии такой коррекции не только на течение раннего, но и отдаленного послеоперационного периода [1]. Выводы были сделаны на основании наблюдения за 95 реципиентами трупных почек, оперированных с июня 1995 по июнь 2000 гг. Пациенты были разбиты на три группы в зависимости от ведения ближайшего послеоперационного периода. В исследуемую группу вошли 32 больных, оперированных с 11.01.97 по 1.12.98 гг., и которым в первые 4 часа после реперфузии трансплантата был проведен сеанс плазмафереза. Ниже эта группа пациентов обозначается «ПФ».

Для контроля были сформированы следующие группы. Первая: 32 пересадки, выполненные непосредственно перед началом серии «ПФ» (с 6.06.95 по 9.09.96). Ниже

эта группа обозначается «до ПФ». Вторая: 31 трансплантация, выполненная после завершения серии «ПФ» (с 7.01.99 по 18.06.00). Ниже эта группа обозначается «после ПФ». Необходимость формирования двух контрольных групп связана с тем, что исследуемая группа имеет существенные и разнонаправленные различия с каждой из контрольных по исходным характеристикам, влияние которых на результат трансплантации бесспорно.

Подробные характеристики трех групп пациентов и особенности течения послеоперационного периода приведены в упомянутой публикации [1].

Настоящая работа посвящена сравнительному анализу результатов биопсий у этих пациентов в зависимости от того, проводился ли плазмаферез в ближайшем послеоперационном периоде.

Анализировалось 94 биопсии, сделанных 58 больным исследуемой и контрольных групп в разные сроки после операций. Сведения о количестве биопсий и сроке после трансплантации по группам представлены в табл. 1.

Показания к проведению биопсий приведены в табл. 2. Биопсию выполняли с помощью ультразвукового контроля под местной анестезией раствором новокаина 0,5%, гильотинной иглой фирмы «Urotech Medical Technology» (Германия), Ø Gauge 16, столбик паренхимы почки составлял 1,7 см. Полученный для гистологического исследования материал фиксировали в 10% нейтральном формалине. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, применяли PAS-реакцию.

Оценивались биопсии по Международной классификации Banff (версия 1997 года). Благодаря полуквали-

Таблица 1
Количество биопсий и количество больных, подвергнутых биопсии, срок проведения биопсии (дни после трансплантации)

	«до ПФ»	«ПФ»	«после ПФ»
Число больных	14	27	17
Число биопсий	18	55	21
Срок после трансплантации, дни (M ± m)	5–229 (67,44 ± 14,59)	7–1370 (416,24 ± 68,44)	29–681 (320,86 ± 41,32)

Таблица 2
Показания к биопсии

Показание	Число случаев	Доля от общего числа биопсий
Морфологический диагноз нефропатии	49	52,95%
Дифференциальный диагноз между отторжением и CsA-нефротоксичностью	17	17,65%
Дифференциальный диагноз между отторжением и гломерулонефритом	12	13,24%
Оценка активности отторжения	9	8,82%
Определение морфологического типа отторжения	4	4,41%
Плановая биопсия	3	2,94%
<i>Итого</i>	94	100,00%

чественному характеру используемой морфологической классификации стал возможным математический анализ наших наблюдений. Статистическая достоверность различия оценивалась с использованием критериев Стьюдента и Фишера. Математическая обработка данных проведена математиком нашего центра Л.И. Агуреевой.

Анализ результатов биопсий

При сравнении результатов биопсий в исследуемой и трех контрольных группах обнаружено следующее (табл. 3).

Таблица 3

Результаты морфологического исследования биоптатов по группам

Морфологический диагноз	«до ПФ»	«ПФ»	«после ПФ»
Норма	27,78%	34,54%	33,34%
Острое отторжение	50,00%	27,27%	14,29%
Хроническая нефропатия	5,56%	20,00%	42,85%
Гломерулонефрит	11,11%	7,28%	9,52%
Пограничные изменения	0%	1,82%	0%
Ожогоз	5,56%	9,09%	0%
Срок после трансплантации, дни (M ± m)	5–229 (67,44 ± 14,59)	7–1370 (416,24 ± 68,44)	29–681 (320,86 ± 41,32)
<i>Итого</i>	100,00%	100,00%	100,00%

При анализе данной таблицы обращает на себя внимание то, что удельный вес нормы практически одинаков во всех группах, зато от группы к группе снижается удельный вес острого отторжения. Следует отметить, что приведенные цифры указывают процент от числа биопсий. При определении процента больных с острым отторжением различий между группами «ПФ» и «после ПФ» нет (см. ниже). Удельный вес хронической нефропатии трансплантата резко возрастает во 2-й и 3-й группах. Это объясняется тем, что во второй и третьей группах биопсия выполнялась в значительно более отдаленные сроки. В группе «до ПФ» средний срок после трансплантации при выполнении биопсии был достоверно ниже, чем в других группах ($t < 2,82$; $p < 0,05$). Между группами «ПФ» и «после ПФ» различие в сроке после трансплантации при выполнении биопсии статистически недостоверно ($t = 0,97$; $p > 0,1$). При этом, несмотря на то, что срок биопсии в группе «ПФ» был больше, чем в группе «после ПФ», хроническая нефропатия трансплантата встречалась более чем в 2 раза реже.

В результате небольшого числа наблюдений статистический анализ с использованием теста Фишера не дал статистически достоверной разницы ($p > 0,05$). Увеличить число наблюдений позволило объединение групп «до ПФ» и «после ПФ» в одну. В итоге встречаемость хронической нефропатии трансплантата составила 39,3%, и статистический анализ с использованием критерия χ^2 показал статистически достоверную разницу ($p = 0,043$). Такое объединение представляется корректным, так как в его результате срок после трансплантации при выполнении

биопсии в объединенной группе уменьшился, что снижает риск развития хронической нефропатии. Это подтверждается тем, что частота встречаемости этого осложнения в объединенной группе уменьшилась. Тем не менее это осложнение остается более редким в группе «ПФ», и это различие приобретает статистическую достоверность.

Морфологическая характеристика острого отторжения

В задачу данного раздела входит оценка морфологического характера острого отторжения в каждой из групп, а также выявление корреляционной зависимости между морфологией и временем, прошедшим после трансплантации почки. Из 94 пункционных биопсий острое отторжение было отмечено в 27 случаях (28,72%). Частотная характеристика этого осложнения в каждой из групп была приведена выше (табл. 3). Распределение острого отторжения по степени представлено в табл. 4.

Число больных, у которых было диагностировано острое отторжение и доля от общего числа больных, подвергнутых биопсии, по группам приведены в табл. 5. В этой же таблице указан срок выявления острого отторжения.

Суммарный результат показывает, что более легкие типы отторжения 1a и 1b составляют 59,2% случаев, но при более детальном рассмотрении данной таблицы все-таки обращает на себя внимание сдвиг типа отторжения в более тяжелую степень в группах «ПФ» и «после ПФ», хотя должно быть наоборот: меньшая частота острого отторжения в группах «ПФ» и «после ПФ» свидетельствует о большей степени подавленности трансплантационного иммунитета, а более выраженная морфологическая степень этого осложнения свидетельствует об обратном. Напрашивается вопрос: а адекватно ли используемая гистологическая классификация характеризует степень выраженности отторжения?

Возможно также, что это противоречие является следствием разницы в сроке после трансплантации: позднее диагностируемое отторжение может быть более длительно существующим и, следовательно, более далеко зашедшим.

Таблица 4

Частотное распределение типов острого отторжения

Группа	1a	1b	2a	2b	3	Итого
«до ПФ»	6	1	—	—	2	9
«ПФ»	1	5	6	1	1	14
«после ПФ»	—	3	—	1	—	4
<i>Итого</i>	7 (25,9%)	9 (33,3%)	6 (22,2%)	2 (7,4%)	3 (11,2%)	27 (100%)

Таблица 5

Частота встречаемости и срок выявления острого отторжения

Группа	Число больных (% от числа больных, подвергнутых биопсии)	Срок после АТП (дни), M ± m
«до ПФ»	7 (39%)	45 ± 7
«ПФ»	8 (29%)	207 ± 29
«после ПФ»	4 (24%)	361 ± 60

Частота встречаемости различных параметров морфологической оценки биоптатов по Banff при остром отторжении (указан процент положительных значений)

	t	v	i	mm	ah	ci	g	ct	cg	cv
«до ПФ»	50	75	100	25	0	0	12,5	0	12,5	0
«ПФ»	62,5	42,8	87,5	0	37,5	31,2	26,7	33,3	0	50
«после ПФ»	100	33,3	100	0	66,7	66,7	25	66,7	0	25

Количественная характеристика по трехбалльной шкале различных параметров морфологической оценки биоптатов по Banff при остром отторжении (указано среднее значение)

	t	v	i	mm	ah	ci	g	ct	cg	cv
«до ПФ»	1,0	1,1	2,0	0,2	0,0	0,1	0,3	0,0	0,2	0,0
«ПФ»	1,5	0,9	2,0	0	0,5	0,3	0,4	0,2	0,0	0,5
«после ПФ»	3,0	0,7	2,3	0,0	1,3	1,0	0,3	1,0	0,0	0,3

Большая частота встречаемости острого отторжения и более ранний срок его диагностирования в группе «до ПФ» объясняется менее совершенной иммуносупрессией у этой группы больных, оперированных в 1995–1996 годах [1]. Разница в частоте встречаемости острого отторжения и в сроке его выявления между группами «ПФ» и «после ПФ» статистически недостоверна ($p > 0,05$).

Математический анализ частоты встречаемости различных параметров биоптатов и их количественной оценки по трехбалльной шкале (Banff-97) при остром отторжении дал результаты, представленные в табл. 6 и 7.

Данные, представленные в табл. 6, позволяют составить впечатление о морфологической характеристике острого отторжения для каждой группы. В группе «до ПФ» преобладают по частоте: тубулит (50% положительных значений), интимальный васкулит (75%) и интерстициальная инфильтрация (100%), гораздо реже встречаются увеличение мезангиального матрикса (25%), гломерулит (12,5%) и трансплантационная гломерулопатия (12,5%). Остальные параметры (гиалиноз артериол, интерстициальный фиброз, атрофия канальцев и артериальный интимальный фиброз) в данной группе не встречались совсем.

В группе «ПФ» структурная характеристика острого отторжения меняется. Процент тубулитов повышается до 62,5% в противоположность васкулиту, частота которого снижается с 75 до 42,8%. Следует также отметить, что те параметры, которые в группе «до ПФ» практически не встречались (ah, ci, ct, cv) в группе «ПФ» встречаются значительно чаще, зато исчезли полностью такие морфологические параметры, как mm и cg. Опять же, если принять во внимание тот факт, что у больных группы «ПФ» процент отторжений снизился, то это может быть признаком более эффективной иммунодепрессии.

При сравнении группы «ПФ» с группой «после ПФ» упомянутая выше тенденция сохраняется: продолжает нарастать процент тубулитов (100%), гиалиноза артериол (66,7%), интерстициального фиброза (66,7%), атрофии канальцев (66,7%). Одновременно отсутствуют такие параметры, как увеличение мезангиального матрикса, трансплантационная гломерулопатия, относительно низким остается процент гломерулита.

При анализе средних значений (трехбалльная шкала) морфологических критериев в табл. 7 впечатление

Таблица 6

о меньшей выраженности патологии в группе «ПФ» по сравнению с группой «после ПФ» усиливается: степень атрофии канальцев меньше в пять раз, интерстициального фиброза в три раза, гиалиноза артериол и тубулита более чем в два раза ($p < 0,05$).

Таблица 7

Подводя итог проведенного структурного анализа морфологической картины острого отторжения, можно сказать следующее: изменение тактики ведения непосредственного и раннего пост-трансплантационного периода сказывается на морфологии

острого отторжения. Если уменьшение частоты встречаемости в группе «до ПФ» таких характеристик, как ah, ci, g, ct, cv, является следствием того, что биопсии выполнялись в раннем послеоперационном периоде (45 ± 7 дней), то статистически достоверное снижение частоты таких характеристик, как ah, ci, ct, t, в группе «ПФ» по сравнению с группой «после ПФ» может быть объяснено только изменением свойств трансплантата в результате проведенного плазмафереза.

Увеличение частоты встречаемости интимального артериального фиброза (cv) в группе «ПФ» по сравнению с группой «после ПФ», во-первых, может быть следствием большего срока наблюдения, во-вторых, при анализе степени выраженности этого параметра различие уменьшается и теряет достоверность.

Следует иметь в виду, что группа «ПФ» отличается от группы «после ПФ» по параметрам, способствующим развитию именно этих признаков хронической нефропатии трансплантата: больший срок после трансплантации при взятии биопсии, менее частое использование АТТ для индукции иммуносупрессии. Следовательно, имеется выраженный параллелизм между включением в схему лечения плазмафереза и изменением морфологической структуры острого отторжения.

Морфологическая характеристика хронической нефропатии трансплантата

В задачу данного раздела входит оценка морфологического характера хронической нефропатии в каждой из групп, а также выявление корреляционной зависимости между морфологией и временем, прошедшим после трансплантации почки. Из 94 пункционных биопсий хроническая нефропатия была отмечена в 21 случае (22,34%). Частотная характеристика данного осложнения в каждой из групп была приведена выше (табл. 3). Распределение хронической нефропатии по степени представлено в табл. 8. Число больных, у которых была диагностирована хроническая нефропатия, и процент от общего числа больных, подвергнутых биопсии по группам приведены в табл. 9. В этой же таблице указан срок выявления хронической нефропатии трансплантата.

Группу «до ПФ» трудно сравнивать с другими группами по частоте встречаемости хронической нефропа-

Таблица 8

Частотное распределение степени тяжести хронической нефропатии

Группа	1-я степень	2-я степень	3-я степень
«до ПФ»	1	—	—
«ПФ»	8	3	—
«после ПФ»	7	2	—

Таблица 9

Частота встречаемости и срок выявления хронической нефропатии трансплантата

Группа	Число больных (% от числа больных, подвергнутых биопсии)	Срок после АТП (дни), M ± m
«до ПФ»	1 (7%)	51 ± 0
«ПФ»	11 (41%)	(231–1370) 769 ± 33
«после ПФ»	9 (53%)	(71–581) 365 ± 43

тии вследствие большой разницы в сроке выполнения биопсии. Тем не менее следует отметить тот факт, что минимальный срок выявления хронической нефропатии в группе «ПФ» составил 231 день, в то время как в группе «после ПФ» минимальный срок был 71 день, а в группе «до ПФ» единственный случай хронической нефропатии трансплантата был выявлен на 51-й день после трансплантации.

Средний срок обнаружения этого осложнения в группе «ПФ» значительно отличается от этого показателя в группе «после ПФ». Процент больных с этим осложнением в группе «ПФ» ниже, чем в группе «после ПФ». К сожалению, небольшое количество наблюдений не позволяет продемонстрировать статистическую достоверность различия.

Анализ морфологической характеристики хронической нефропатии представлен в табл. 10 и 11.

Поскольку в группе «до ПФ» хроническая нефропатия наблюдалась только в одном случае, то ни о каком морфологическом анализе данного осложнения у больных этой группы говорить невозможно. Что касается групп «ПФ» и «после ПФ», то в основном морфологическая картина хронической нефропатии практически идентична как в количественном, так и в качественном отношении.

На первом месте по частоте стоят такие параметры, как интерстициальный фиброз (86–100%) и атрофия канальцев (80–100%); такие параметры, как инфильтрация интерстиция, гиалиноз артериол, трансплантационная гломерулопатия и артериолосклероз, встречаются значительно реже (20–57%), а васкулит и гломерулит не встречаются вообще. Любопытно, что у больных группы «ПФ» по сравнению с группой «после ПФ» при хронической нефропатии трансплантата более чем в 4 раза реже встречается тубулит.

При анализе количественной оценки морфологических параметров по трехбалльной шкале (табл. 11) впечатление об идентичности основных морфологических характеристик хронической нефропатии трансплантата подтверждается. Меньшая встречаемость тубулита в группе «ПФ» по сравнению с группой «после ПФ», отмеченная выше, подтверждается и при количественной оценке этого параметра: степень выраженности тубулита в группе «ПФ» в два раза ниже, чем в группе «после ПФ».

Кратко резюмируя вышеизложенное, можно сказать, что морфологический спектр данной патологии у групп «ПФ» и «после ПФ» идентичен в той его части, которая специфична именно для хронической нефропатии и отличается по частоте тубулита, характерного для острого отторжения, несмотря на некоторое различие в тактике ведения послеоперационного периода (более частое применение АТП в группе «после ПФ»); а также несмотря на то, что у больных группы «ПФ» пункционную биопсию проводили в более поздние сроки после трансплантации.

Выводы

1. Морфологическая картина нормального трансплантата представлена в 27–34% случаев, при сравнении групп обращает на себя внимание практическое отсутствие разницы в этом показателе.

2. Проследивая от группы к группе частоту острого отторжения, мы заметили, что частота данного осложнения резко падает, причем статистическая обработка показала, что эта разница между группами «до ПФ» и «ПФ» статистически недостоверна (p = 0,13) так же, как и между группами «ПФ» и «после ПФ» (p = 0,36). В обоих случаях разница статистически недостоверна, но в первом случае величина p в 2,5 раза ниже, чем во втором. Следовательно, эта разница ближе к достоверной. Малое число наблюдений не дает возможности получить статистически достоверную разницу. При анализе морфологической структуры острого отторжения обнаружена меньшая его агрессивность в группе «ПФ», проявляющаяся в меньшей выраженности признаков структурной перестройки почечной ткани (гиалиноз артериол, фиброз интерстиция, атрофия канальцев) по сравнению с группой «после ПФ» при p < 0,05.

Таблица 10

Морфологическая характеристика хронической нефропатии трансплантата (% положительных значений)

	t	v	i	mm	ah	ci	g	ct	cg	cv
«до ПФ»	—	—	100	—	—	100	—	100	—	—
«ПФ»	10	—	40	10	30	100	—	80	20	40
«после ПФ»	43	—	29	14	43	86	—	100	29	57

Таблица 11

Количественная характеристика различных параметров морфологической оценки биоптатов по Banff при хронической нефропатии (указано среднее значение)

	t	v	i	mm	ah	ci	g	ct	cg	cv
«до ПФ»	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	1,0	0,0	1,0	0,0	0,0
«ПФ»	0,3	0,0	0,8	0,2	0,6	1,4	0,0	1,2	0,3	0,8
«после ПФ»	0,6	0,0	0,6	0,3	0,4	1,0	0,0	1,2	0,4	0,6

3. Что касается динамики хронической нефропатии трансплантата, то при сравнении группы «ПФ» с контрольными группами хроническая нефропатия трансплантата встречается реже в первой группе, чем в последних ($p < 0,05$), несмотря на больший срок наблюдения. При анализе морфологической структуры этого осложнения отмечена меньшая встречаемость и меньшая степень выраженности тубулиты в группе «ПФ», чем в группе «после ПФ», что может быть признаком менее выраженного продолжающегося иммунологического конфликта.

Поскольку иммуносупрессия в группе «после ПФ» была более совершенной, чем в группе «ПФ» (более частое использование АТГ для индукции иммуносупрессии), исходные характеристики пациентов были более благоприятными (меньше повторных трансплантаций), а донорский материал был идентичным [1], меньшая встречаемость и меньшая выраженность признаков иммунологической агрессии при хронической нефропатии, меньшая агрессивность острого отторжения в группе «ПФ» может быть только следствием изменений свойств трансплантата в результате проведенного плазмафереза.

Литература

1. Каабак М.М., Горяинов В.А., Дьяченко И.В. Использование плазмафереза для коррекции реперфузионной травмы при пересадке почки. *Нефрология и диализ*, 2001; 3: 345–354.
2. Суханов А.В. Banff-классификация патологии аллотрансплантата почки. *Нефрология и диализ*, 2000; 1–2: 58–62.
3. Шумаков В.И., Ильинский И.М., Зайденев В.А., Белецкая Л.В., Баранова Ф.С., Тырин В.В., Мойсюк Я.Г. Гистологическое и иммуноморфологическое исследование пункционных биоптатов аллотрансплантированных трупных почек при их ишемическом повреждении. *Трансплантология и искусственные органы*, 1996; 3: 30–34.
4. Bobman S.O., Axelsen H.E., Reinhold F.P. et al. Immunopathological patterns in long-term renal allografts. *Transplantation*, 1991; 51: 610.
5. Burdick J.F., Beschomer V.V.E., Smith V.V.J. et al. Characteristics of early routine renal allograft biopsies. *Transplantation*, 1984; 38: 679–684.
6. D'Ardenne A.J., Dunmill M.S., Thompson J.E. et al. Cyclosporin and renal allograft histology. *J. Clin. Pathology*, 1986; 39: 145–151.
7. Droz D., Noel L.H. La biopsie du rein transplanté: diagnostic du rejet. In: Dominique Droz et Brigitte Lantz, eds. *La biopsie rénale*. Paris: INSERM, 1996.
8. Hanas E., Lansson E., Fellstrom B. et al. Safety aspects and diagnostic findings of renal allograft biopsies obtained by an automatic technique with a midsize needle. *Scand J. Urol. Nephrol.*, 1992; 26: 413–420.
9. Hume D.M. Kidney transplantation. In: Rapaport F.T., Dausset J. eds. *Human transplantation*. New York, USA: Grune and Stratton; 1968; 151.
10. Kerman R.H., Kimball P.M., Linholm A. et al. Influence of HLA matching on rejection and short- and long-term primary cadaveric allograft survival. *Transplantation*, 1993; 56: 1242.
11. Kjellstrand C.M., Simmons R.L., Buselmeier T.J. et al. Kidney chapter, Section 1: Recipient selection, medical management, and dialysis in: Najarian J.S., Simmons R.L. eds. *Transplantation*, Philadelphia: Lea and Febiger; 1972; Ch. 10, 243.
12. Lindholm A., Ohlman S., Albrechtsen D. et al. The impact of acute rejection episodes on long-term graft function and outcome of 1347 primary renal transplants treated by 3-cyclosporine regimens. *Transplantation*, 1993; 56: 397.
13. Papko O., Demetris A.J., Raikow R.B. et al. Human polyomavirus infection of renal allografts: histopathologic diagnosis, clinical significance and literature review. *Modern Pathol.*, 1996; 9: 105–109.
14. Randhawa P.S., Demetris A.J. Clinical aspects of renal transplantation pathology. In: Shapiro R., Simmons R.L., Starzl T.E. eds. *Renal transplantation*. Stanford, CT: Appleton and Lange; 1997; 243–266.
15. Rusb D.N., Karpinski M.E., Nickerson P. et al. Does subclinical rejection contribute to chronic rejection in renal transplant recipients? *Transplantation*, 1999; 59: 441–446.
16. Rusb D., Nickerson P., Gough J. et al. Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: a randomised study. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1998; 9: 2129–2134.
17. Rusb D.N., Henry S.F., Jeffery R.J. et al. Histological findings in early routine biopsies of stable renal allograft recipients. *Transplantation*, 1994; 57: 208.
18. Rusb D.N., Nickerson P., Jeffery R.J. et al. Protocol biopsies in renal transplantation: research tool or clinically useful? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1998; 7: 691–694.
19. Seron D., Diaz-Gallo C., Grino J.M. et al. Characterization of interstitial infiltrate in early renal allograft biopsies in patients with stable renal function. *Transplantation Proc.*, 1991; 23: 1267–1269.
20. Shapiro R., Jordan M.L., Scantlbery V.P. et al. Renal allograft rejection with normal renal function in simultaneous kidney/pancreas recipients: does dissynchronous rejection really exist? *Transplantation*, 2000; 69: 440–441.
21. Solez K., Axelsen R.A., Benedictsson H. et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int.*, 1993; 44: 411.
22. Starzl T.E. *Experience in Renal transplantation*. Philadelphia, USA, Saunders, 1964.
23. Yilmaz S., Hayry P. The impact of acute episodes of rejection on the generation of chronic rejection in rat renal allografts. *Transplantation*, 1993; 56: 1153.