

34. *Malergue M.C., Ureña P., Prieur P.* et al. Incidence and development of aortic stenosis in chronic hemodialysis. An ultrasonographic and biological study of 112 patients. *Arch. Maladies Coeur Vaisseaux* 1997; 90: 1595–601.
35. *Mazzafiero S., Coen G., Bandini S.* et al. Role of ageing, chronic renal failure and dialysis in the calcification of mitral annulus. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1993; 8: 335–40.
36. *McCarthy J.H., Palmer F.G.* Incidence and significance of coronary artery disease. *Br. Heart J.* 1974; 36: 499–506.
37. *Milliner D.S., Zinsmeister A.R., Lieberman E., Landing B.* Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1990; 38: 931–6.
38. *Morales M.A., Ferdeghini E.M., Pizzarelli F.* et al. Characterization of myocardial tissue in patients undergoing maintenance haemodialysis by quantitative echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1996; 9: 480–7.
39. *Nair C.K., Thompson W., Ryschon K., Cook C., Hee T.T., Sketch M.H.* Long-term follow-up of patients with echocardiographically detected mitral annular calcium and comparison with age-and-sex-matched control subjects. *Am. J. Cardiol.* 1989; 63: 465–70.
40. *Otto C.M., Lind B.K., Kitzman D.W., Gersh B.J., Siscovick D.S.* Association of aortic valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 142–7.
41. *Raine A.E.G.* Acquired aortic stenosis in dialysis patients. *Nephron* 1994; 68: 159–68.
42. *Ribeiro S., Ramos A., Brandao A., Rebelo J.R., Guerra A., Resina K.* et al. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium – phosphate metabolism. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 2037–40.
43. *Rostand S.G., Sanders P.C., Rutsky E.A.* Cardiac calcification in uremia. *Contrib. Nephrol.* 1993; 106: 26–29.
44. *Savage D.D., Garrison R.J., Kannel W.B.* The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham study. *Circulation* 1987; 75(Suppl 1): 26–33.
45. *Stephen G., Rostand S.G., Tilman B.* Parathyroid hormone, vitamin D and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999; 56: 383–92.
46. *Stewart B.F., Siscovick D., Lind B.K., Gardin J.M., Gottdiener J.S., Smith V.E.* et al. Clinical factors associated with calcific valve disease: cardiovascular health study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 630–4.
47. *Straumann E., Meyer B., Misteli M., Blumberg A., Jenzer H.R.* Aortic and mitral valve disease in patients with end stage renal failure on long-term haemodialysis. *Br. Heart J.* 1992; 67: 236–9.
48. *Terman D.S., Alfrey A.C., Hammond W.S.* et al. Cardiac calcification in uremia: a clinical, biochemical and pathological study. *Am. J. Med.* 1971; 50: 744–55.
49. *Thompson G.R., Naumova R., Sidbu P., Underwood R.* Predicting coronary artery disease. *Lancet* 1994; 343: 670–1.
50. *Ureña P., Malergue M.C., Goldfarb B., Prieur P., Guédon-Rapoud C., Pétrover M.* Evolutive aortic stenosis in haemodialysis patients: analysis of risk factors. *Nephrologie* 1999; 20: 217–25.
51. *Wade M.R., Chen Y.J., Soliman M.* et al. Myocardial structure and cardiac calcification in uremia. *Miner. Electrolyte Metab.* 1993; 19: 21–4.

Применение мофетил-микофенолата у реципиентов аллогенных почек в различные сроки после трансплантации

М.М. Каабак, В.А. Горяйнов, Е.А. Молчанова

Отдел трансплантации органов, лаборатория клинической иммунологии Российского научного центра хирургии РАМН

Mofetil-mycophenolate administration in recipients of allogenic kidney in different post-transplantation periods

М.М. Kaabak, V.A. Goriainov, E.A. Molchanova

Ключевые слова: трансплантация, почка, мофетил-микофенолат, отторжение.

ММФ был использован у 15 реципиентов аллогенных почек в сроки от 1 до 48 месяцев после трансплантации. Показаниями к назначению ММФ были: острое отторжение (7 больных), хроническое отторжение (6 больных), циклоsporиновая нефропатия (1 больной), нефропатия неясной этиологии. Положительный результат был достигнут у 12 больных, у 3 – препарат был неэффективен. Наши наблюдения привели к заключению, что ММФ эффективен как при остром, так и при хроническом отторжении. Нами отмечено, что ММФ более эффективен в отдаленные сроки после операции. Осложнения ММФ-терапии мы наблюдали только у 2 больных (диарея), которые прошли после перевода больных на прием препарата после еды.

MMF was administrated in 15 recipients of allogenic kidneys at various periods after the operation (1 to 48 months). Indications to MMF were: acute rejection (7 patients), chronic rejection (6 patients), CyA-nephropathy (1 patient) and unclear nephropathy (1 patient). MMF was effective in 12 patients. Our experience with MMF allows us to conclude, that: 1) MMF is effective both in acute and chronic rejection, 2) MMF is much more

*Адрес для переписки: 119992, г. Москва, Абрикосовский переулок, д. 2, ФЛЦХ, РАМН, отделение трансплантации почки
e-mail: gantier@mail.med.ru*

effective at late period after transplantation, than at the early one. Only 2 patients had a diarrhea which was cut off after these patients were conversed on after meal taking MMF.

Мофетил-микофенолат (ММФ) представляет собой морфолино-этиловый эфир микофеноловой кислоты. Он является мощным, неконкурентным ингибитором инозин-монофосфат-дегидрогеназы, который выводит клеточные гуанозин-нуклеотиды. Микофеноловая кислота селективно угнетает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Более того, выведение гуанозин-нуклеотидов приводит к угнетению гликолизированной адгезии молекул, что в свою очередь препятствует притоку лимфоцитов в зону воспаления отторгаемого трансплантата.

ММФ быстро получил мировое признание и стал широко использоваться в комплексе иммунодепрессивной терапии. Его популярности в немалой степени способствовало и то, что он не является нефротоксичным препаратом. Применение ММФ при пересадке почки в клинике показало, что он является достаточно мощным иммунодепрессантом.

Следует отметить, что большинство публикаций касаются эффективности ММФ при профилактике и лечении эпизодов острого отторжения. В частности, на материале 1500 больных [1, 2, 3] было проведено двойное слепое рандомизированное исследование. Цель исследования – оценить эффективность ММФ при лечении и профилактике эпизодов острого отторжения. Результаты проведенного исследования показали, что к 6 месяцам после операции частота кризов отторжения у больных, не получавших ММФ, составляла 56%, на фоне терапии данным препаратом – 30,3%. Во всех случаях диагноз острого отторжения базировался на данных биопсии трансплантированной почки.

В трехконтинентальном исследовании [4], где в качестве контрольной группы взяты больные, получавшие азатиоприн, применение ММФ позволило уменьшить потери аллотрансплантированных почек с 9,9% до 3%. Аналогичные результаты были получены и при Европейском исследовании [1].

Pretagostini с соавт. провели контрольное исследование двух групп больных (с ММФ и без него) [5]. Были получены следующие результаты: частота эпизодов острого отторжения на фоне применения ММФ составила 26%, без него – 39%.

Вышесказанное в равной мере относится и к больным с хронической нефропатией аллотрансплантата (ХНА). В патогенезе подобного рода нарушений функции аллогенной почки могут играть роль факторы как иммунологического, так и неиммунологического характера. Циклоспорин вызывает обратимую дозозависимую почечную вазоконстрикцию, приводящую к снижению клубочковой фильтрации, и может привести к интерстициальному фиброзу, способствующему развитию хронического нарушения функции аллотрансплантата.

В связи с этим отношение к дозировке циклоспорина на фоне назначения ММФ является интересным аспектом применения данного препарата. Циклоспорин, будучи ингибитором кальцинейрина (КН), приводит к нефротоксичности, механизм которой на ранних стадиях заключается во внутривисочечной вазоконстрикции, степень которой зависит от дозы

последнего. В дальнейшем развивается фиброз интерстиция – следствие повышенного образования фибриногенных цитокинов. Вследствие этого многими исследователями-трансплантологами предпринимались попытки улучшить результаты пересадки почки путем снижения дозы циклоспорина на фоне применения ММФ. Такое суждение было основано на том, что ММФ, будучи сильным иммунодепрессантом, предотвратит увеличение частоты кризов отторжения при уменьшении дозы циклоспорина.

В частности, Weir с соавт. [6] проанализировав результаты пересадки почки через 6 месяцев после операции, заметили, что при замене азатиоприна на ММФ и уменьшении дозы циклоспорина на 50% значительно сократились потери аллотрансплантатов.

К аналогичному изменению режима иммунодепрессии прибегали и Hueso с соавт. [7] у больных с субоптимальной функцией трансплантированной почки. Уже через 6 месяцев после снижения дозы циклоспорина было отмечено значительное повышение клубочковой фильтрации и снижение уровня фибриногенных цитокинов. Увеличения частоты эпизодов острого отторжения при этом не происходило.

Sheketa с соавт. наблюдали группу из 15 больных, у которых функция аллотрансплантатов была нарушена [8]. Снижать дозу циклоспорина на 30% они начинали с 6 недель после операции, одновременно назначая ММФ в дозе 500 мг/сут. На 10 неделе после операции дозу циклоспорина снижали на 50%, а на 16 неделе он был отменен совсем. Дозу ММФ увеличивали на 500 мг/сутки каждую неделю и доводили до 2000 мг/сут. Было отмечено, что отмена циклоспорина не приводила к отрицательным последствиям. Более того, авторами констатировано улучшение функции аллотрансплантированных почек. Правда, они наблюдали дисфункцию желудочно-кишечного тракта, но она проходила либо после большого дробления суточной дозы ММФ, либо после полной его отмены.

Oyo с соавт. [9] проанализировали результаты наблюдений 66 774 реципиентов первичных аллогенных почек, срок функционирования которых был не менее 6 месяцев. Авторы пришли к выводу, что ММФ эффективен при лечении нефропатии трансплантата, связанной с хроническим отторжением.

Land с соавт. [10] опубликовали следующее наблюдение: 46 больным после пересадки почки проводилась монотерапия циклоспорином или такролимусом. Затем эти больные были переведены на монотерапию ММФ. Авторы пришли к выводу, что монотерапия ММФ способствует улучшению функции аллотрансплантированных почек и уменьшает число атерогенных факторов риска без увеличения вероятности развития криза отторжения.

Grinuo с соавт. [11] считают ММФ сильным ненефротоксичным и неатерогенным иммунодепрессантом. В сочетании с ингибиторами кальцинейрина он снижает частоту кризов отторжения в ранние сроки после операции на 20% и может быть весьма ценным препаратом при рефрактерных и стероидорезистентных кризах отторжения.

McGrath с соавт. [12] наблюдали 15 больных через

4–16 месяцев после пересадки почки. Этим больным был отменен циклоспорин или такролимус и назначен ММФ в дозе 2 г/сут, доза преднизолона составляла 10 мг/сут. Ни у кого из больных не было эпизодов острого отторжения, и у всех больных наблюдали улучшение функции трансплантированной почки. Однако авторы считают, что улучшение функции аллотрансплантатов нельзя отнести только за счет отмены циклоспорина.

Особый интерес представляют работы, посвященные влиянию ММФ на частоту инфекционных осложнений. В частности, Hardwick с соавт. [13] проанализировали группу из 70 CMV-серонегативных реципиентов, которым были пересажены почки от CMV-серопозитивных доноров. В послеоперационном периоде проводились исследования CMV-антител. У одной половины больных иммунодепрессия осуществлялась с применением азатиоприна (группа А), у другой – с применением ММФ (группа В). Сравнительный анализ показал, что в группе А частота CMV-инфекций составляла 28%, в группе В – 27% (p = 0,93). Авторы пришли к выводу, что ММФ не вызывает увеличения числа CMV-инфекций у реципиентов аллогенных почек.

Следовательно, сочетание ММФ и малых доз ингибиторов кальцинейрина представляет собой надежный и вместе с тем щадящий протокол иммунодепрессии у реципиентов аллогенных почек.

Таким образом, многочисленные публикации свидетельствуют о том, что введение ММФ в протокол иммунодепрессии позволило улучшить результаты трансплантации почек. Поскольку всякая публикация вносит что-то новое в проблему применения того или иного препарата, мы сочли целесообразным опубликовать свой опыт применения ММФ у реципиентов аллогенных почек в различные сроки после операции.

Собственные наблюдения

В основу настоящей работы положено наблюдение группы из 15 реципиентов трупных аллотрансплантатов (10 женщин, 5 мужчин). Срок наблюдения от 10 месяцев до 6 лет. Возраст больных от 12 до 37 лет (18,6 ± 6,8). Причинами почечной недостаточности были: хронический гломерулонефрит (9 больных), пузырно-мочеточниковый рефлюкс, осложненный вторичным пиелонефритом (2 больных), гипоплазия почек (3 больных), двусторонний уретерогидронефроз (1 больной) (табл. 1).

Назначали мофетил-микофенолат (ММФ) через 1–48 месяцев (16,6 ± 11,4) после пересадки трупной почки. Начальная доза ММФ варьировала в зависимости от веса больного, но как правило, она составляла 2 г/24 часа. Вопрос о назначении ММФ возникал в тех случаях, когда

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от причин ХПН

Причина ХПН	Число больных	Доля
Хронический гломерулонефрит	9	60,0%
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	2	13,3%
Гипоплазия почек	3	20,0%
Двусторонний уретерогидронефроз	1	6,7%
<i>Итого</i>	15	100,0%

у больного наблюдалось прогрессирующее нарушение функции пересаженной почки. Доза циклоспорина у всех была оставлена на прежнем уровне. Продиктовано это было тем, что причиной назначения ММФ, как будет сказано ниже, служил эпизод острого отторжения или хроническое отторжение. Продолжительность наблюдения за больными на момент написания настоящей работы колеблется от 1 до 27 месяцев (13,9 ± 8,55). К этому времени не все больные продолжали получать ММФ.

Для верификации причины нефропатии трансплантата производили пункционную биопсию последнего. Причинами нарушения функции пересаженной почки были: острое отторжение (7 больных), хроническое отторжение (6 больных), циклоспориновая нефротоксичность (1 больной) и неясная нефропатия (1 больной) (табл. 2). Всем больным контролировали: уровень креатинина крови, суточную протеинурию, содержание циклоспорина в крови. Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке методом малой выборки. Показания к назначению ММФ представлены в табл. 2.

Назначение ММФ не дало положительного результата у 3 из 15 больных, у остальных была отмечена положительная динамика функции пересаженной почки.

Группа больных с отрицательным

Таблица 2

Причины назначения мофетил-микофенолата

Показание к назначению ММФ	Число больных	Процент
Острое отторжение	7	46,6%
Хроническое отторжение	6	40,0%
Циклоспориновая нефропатия	1	6,7%
Нефропатия неясной этиологии	1	6,7%
<i>Итого</i>	15	100,0%

результатом

Как было сказано выше, у 3 больных назначение ММФ не дало положительного результата – креатинин крови повысился со 117,6 ± 25,4 мкмоль/л до 159,7 ± 36,1 мкмоль/л, хотя это повышение статистически недостоверно (t = 1,21, p > 0,5). Срок назначения ММФ – через 1,5, 5 и 6 месяцев после пересадки. У этих больных показаниями к назначению ММФ были: рецидивирующее острое отторжение (1 больной), циклоспориновая нефротоксичность (1 больной – назначение ММФ сопровождалось отменой циклоспорина) и хроническое отторжение 1 степени (1 больной). Из этой группы 1 больная погибла от септического осложнения.

Разумеется, ожидать положительного результата от назначения ММФ при нефропатии циклоспоринового генеза противоречит логике, но поскольку у данной больной наличие циклоспориновой нефропатии требовало отмены последнего, то мы, дабы не ослаблять интенсивность иммуносупрессии, решили прибегнуть к замене циклоспорина ММФ.

Группа больных с положительным результатом

У двенадцати больных результат применения ММФ был положительным. Из 7 больных, которым ММФ

назначали по поводу острого отторжения, положительный эффект был у 6 (85,7%); из 6 больных, которым назначили ММФ по поводу хронического отторжения, положительный эффект получен у 5 (83,3%). Положительным был эффект и у 1 больного с нефропатией неясной этиологии.

В группе больных с острым отторжением креатинин крови снизился со $154,7 \pm 12,1$ мкмоль/л до $117,5 \pm 11,5$ мкмоль/л. Хотя статистическая обработка показала, что эта разница статистически недостоверна ($t = 2,27$, $p > 0,1$), тем не менее сам факт снижения креатинина крови налицо.

В группе больных с хроническим отторжением креатинин крови снизился с $271,6 \pm 84,3$ мкмоль/л до $138,7 \pm 12,8$ мкмоль/л. Статистическая обработка показала, что и в данном случае разница статистически недостоверна ($t = 1,56$, $p > 0,2$) (рис. 1).

Однако, как показано на рис. 1, степень снижения креатинина крови у больных с хроническим отторжением была значительно более выражена, чем при остром отторжении, хотя разница в динамике креатинина крови между этими группами статистически и

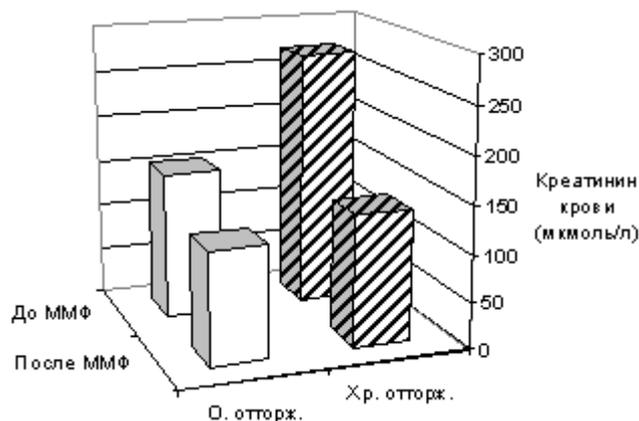


Рис. 1. Динамика снижения креатинина на фоне терапии ММФ

недостоверна.

Малое число наблюдений в каждой группе больных (5 и 7) не дает возможности получить статистически достоверные данные, но тем не менее под влиянием терапии ММФ функция аллотрансплантированной почки улучшилась.

Наши наблюдения показывают, что ММФ эффективен как при остром, так и при хроническом отторжении. Более выраженное снижение креатинина у больных с хроническим отторжением позволяет полагать, что при хроническом отторжении ММФ более эффективен, чем при остром.

Двенадцати из 15 больных ММФ был назначен в сроки от 1 до 12 месяцев после операции ($4,9 \pm 2,9$). В этой группе у 7 больных показанием к назначению ММФ было острое отторжение, у 4 – хроническое, у 1 – циклоспориновая нефротоксичность. Именно в эту группу вошли те 3 больных, у которых назначение ММФ не дало положительного результата. В трех случаях ММФ был назначен через 14, 36 и 48 месяцев после операции. У всех этих больных нарушение функции пересаженной почки было следствием хронического отторжения. Следует отметить, что на момент назначе-

ния ММФ исходный уровень креатинина крови у них составлял $268,6 \pm 57,9$ мкмоль/л, что было значительно выше, чем у больных, которым ММФ назначали в более ранние сроки после пересадки ($180,5 \pm 53,1$ мкмоль/л). Через 3–4 месяца после назначения ММФ у больных обеих групп степень снижения креатинина крови была практически одинаковой (до $211,4 \pm 35,4$ мкмоль/л и $144,2 \pm 12,6$ мкмоль/л соответственно). Создается впечатление, что эффективность назначения ММФ не зависит от срока после пересадки почки.

Для оценки эффективности ММФ при нефропатиях аллотрансплантатов мы также опирались также на динамический контроль суточной протеинурии с момента назначения препарата и на фоне его применения. И в данном случае также была отмечена положительная динамика: суточная протеинурия снижалась с $2,31 \pm 0,25$ г/сут до $1,65 \pm 0,26$ г/сут. Однако разница также была статистически недостоверной.

У восьми больных назначению ММФ предшествовало введение АТГ, которое, однако, оказалось неэффективным. У 5 из них причиной дисфункции трансплантата было острое отторжение, у 2 (25%) – хроническое отторжение и у 1 (12,5%) – циклоспориновая нефротоксичность. ММФ назначали в сроки от 1,1 до 14 месяцев после пересадки почки ($5,6 \pm 3,7$). Исходный уровень креатинина у данной группы больных составлял $157,2 \pm 12,3$ мкмоль/л. Положительного эффекта от назначения ММФ не было у 2 больных (один из них с СуА-нефротоксичностью), у 6 (75%) больных креатинин крови снизился с $164,8 \pm 13,5$ мкмоль/л до $139,8 \pm 14,4$ мкмоль/л. И в данном случае разница оказалась статистически недостоверной ($t = 1,27$, $p > 0,5$).

Из семи больных, которым АТГ не вводили, положительный результат был получен у 6 (85,7%). В этих случаях ММФ назначали в сроки от 2 до 48 месяцев ($18,3 \pm 9,7$). У одного больного с хроническим отторжением снижения креатинина крови не наступило. У остальных – креатинин крови снизился с $271,1 \pm 30,9$ мкг до $175,1 \pm 14,7$ мкг. Обращает на себя внимание, что у больных, не получавших АТГ, выявлялась более отчетливая тенденция к снижению креатинина крови, по сравнению с больными, его получавшими ($t = 2,8$, $p < 0,1$). Интерпретировать эти данные довольно затруднительно. С одной стороны, вполне вероятно, что АТГ и ММФ, будучи иммунодепрессантами, являются по отношению друг к другу конкурентами и, таким образом, один препарат препятствует действию другого. С другой стороны, можно полагать, что процесс отторжения у больных, получавших АТГ, был более выраженным и привел к потере большего процента функционирующей почечной массы. Отсюда менее выраженный положительный эффект.

Из 15 больных, которым ММФ был назначен по поводу острого, либо хронического отторжения, у 80% больных были получены четко положительные результаты: улучшение функции трансплантированной почки со снижением уровня креатинина крови. Побочные действия ММФ мы наблюдали только у 2 больных, у которых наблюдалась диарея, прекратившаяся после того, как больные стали принимать препарат после еды.

Обсуждение

Стремление клиницистов-трансплантологов максимально долго поддерживать трансплантированную почку в удовлетворительном функциональном состоянии заставляет их постоянно искать новые режимы иммунодепрессии и привлекать для этого различные иммунодепрессанты. Именно для этих целей и начали использовать ММФ в посттрансплантационном периоде, когда у больного развивалась нефропатия трансплантата. Хроническая нефропатия трансплантата является наиболее частой причиной их потери. В развитии этого осложнения могут играть роль факторы как иммунологического (степень гистосовместимости, частота и выраженность эпизодов отторжения), так и неиммунологического характера (повреждение при консервации, нефротоксическое воздействие некоторых препаратов – например, циклоспорин, артериальная гипертензия и др.).

В последнее время усилия трансплантологов сосредоточены на поиске такого режима поддерживающей иммуносупрессии, который бы эффективно устранял опасность развития отторжения, и вместе с тем сводил к минимуму нефротоксическое воздействие самого иммунодепрессанта.

До недавнего времени оптимальным режимом поддерживающей иммунодепрессии считали комбинацию: кортикостероиды + циклоспорин + азатиоприн. Этот протокол позволил значительно сократить процент острых отторжений в раннем посттрансплантационном периоде и, таким образом, улучшить результаты пересадки трупных почек. Однако проблема терапии хронического отторжения в отдаленном периоде далека от своего разрешения и введение ММФ в протокол иммунодепрессии позволяет частично решить эту проблему. Опыт некоторых центров трансплантации показал, что назначение ММФ, позволяя отменить циклоспорин, или существенно уменьшить его дозу, приводило к улучшению функции трансплантатов [10]. Наш опыт применения ММФ в различные сроки после пересадки почки позволяет сделать следующие выводы.

Назначение ММФ одинаково эффективно при нефропатиях пересаженных почек, независимо от того, вызваны эти нефропатии хроническим или острым отторжением. Согласно нашим наблюдениям, в более поздние сроки после пересадки почки наблюдается тенденция к положительному воздействию ММФ на функцию. У больных, при назначении ММФ после введения АТГ, положительное воздействие мопетил-микофенолата носило менее выраженный характер. В наших наблюдениях препарат переносился хорошо подавляющим большинством больных (только у 2

больных наблюдалась диарея, которая прекратилась после того, как больные стали получать препарат после приема пищи).

Литература

1. *European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group.* Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet*, 1995; 345: 1321–1325.
2. *Sollinger H.W.* for the US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation*, 1995; 60: 225–232.
3. *Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group.* A blinded, randomised, clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation.
4. *Matbew T.H.* for The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, long-term randomised multicenter study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation. Results at 3 years. *Transplantation*, 1998; 65: 1450–1454.
5. *Pretagostini R, Rossi M, Berloco P.* et al. Mofetil mycophenolate in renal transplantation. *Abstr. of Intern. Congr. of the Transplant. Soc., Rome*, 2000, aug. 27 – sept. 1, 5.
6. *Weir V.R., Anderson L., Fink J.C.* et al. A novel approach to the treatment of chronic allograft nephropathy. *Transplantation*, 1997; 64: 1706–1710.
7. *Hueso M., Bover J., Seron D.* et al. Low-dose cyclosporine and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with suboptimal renal function. *Transplantation*, 1998; 65.
8. *Sheketa M., McGrath J.* The safety and efficacy of complete cyclosporine withdrawal and substitution with mycophenolate mofetil in patients with chronic allograft nephropathy. *Abstr. of Intern. Congr. of the Transplant. Soc., Rome*, 2000, aug. 27 – sept. 1.
9. *Oyo A.O., Meier-Kriesche H.-U.* et al. Mycophenolate mofetil decreases the risk for chronic renal allograft failure. *Abstr. of Intern. Congr. of the Transplant. Soc., Rome*, 2000, aug. 27 – sept. 1.
10. *Land W., Schmeerberger H., Stumpf L.* et al. Long-term application of mycophenolate mofetil monotherapy: safe and efficacious maintenance immunosuppression in kidney transplanted patients. *Abstr. of Intern. Congr. of the Transplant. Soc., Rome*, 2000, aug. 27 – sept. 1.
11. *Grinyo J.M.* Place of mycophenolate mofetil. *Abstr. of Intern. Congr. of the Transplant. Soc., Rome*, 2000, aug. 27 – sept. 1.
12. *McGrath J., Sheketa M.* Complete withdrawal of cyclosporin in chronic allograft nephropathy: a randomised prospective trial of conversion to mycophenolate mofetil or tacrolimus. *Abstr. of Intern. Congr. of the Transplant. Soc., Rome*, 2000, aug. 27 – sept. 1.
13. *Hardwick L., Savatta S., Book B.* et al. Effect of mycophenolate mofetil (MMF) on anti-CMV serologic response after renal transplantation. *Abstr. of Congr. of the Transplant. Soc., Rome*, 2000, aug. 27 – sept. 1.