

concept. *J Vasc Interv Radiol* 1997 Sep–Oct; 8 (5): 813–24.

113. *Verghese S, Padmaja P, Sudha P, Sorna E, Jobni D, Vasu S.* Central venous catheter related infections. *J Commun Dis* 1999 Mar; 31 (1): 1–4.

114. *Vilarasau M, Mailla A.* New location for polytetrafluorethylene graft. *EDTNA ERCA J* 1996 Jan–Mar; 22 (1): 9–10.

115. *Wang E, Schneditz D, Levin N.W.* Predictive value of access blood flow and stenosis in detection of graft failure. *Clin Nephrol* 2000 Nov; 54 (5): 393–9.

116. *Wixon C.L., Hughes J.D., Mills J.L.* Understanding strategies for the treatment of ischemic steal syndrome after hemodialysis access. *J Am Coll Surg* 2000 Sep; 191 (3): 301–10.

117. *Wixon C.L., Mills J.L.Sr., Berman S.S.* Distal revascularization-interval ligation for maintenance of dialysis access and restoration of

distal perfusion in ischemic steal syndrome. *Semin Vasc Surg* 2000 Mar; 13 (1): 77–82.

118. *Wolowczyk L., Williams A.J., Donovan K.L., Gibbons C.P.* The snuffbox arteriovenous fistula for vascular access. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000 Jan; 19 (1): 70–6.

119. *Woods J.D., Tureme M.N., Strawderman R.L., Young E.W., Hirth R.A., Port F.K., Held P.J.* Vascular access survival among incident hemodialysis patients in the United States. *Am J Kidney Dis* 1997 Jul; 30 (1): 50–7.

Хроническая трансплантационная нефропатия: механизмы развития и факторы прогрессирования (Обзор литературы)

Е.С. Столяревич

НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ, г. Москва

Chronic allograft nephropathy: mechanisms of pathogenesis and progression factors

E.S. Stolyarevich

Ключевые слова: хроническая трансплантационная нефропатия, механизмы развития, факторы прогрессирования.

Клинические и морфологические проявления хронической трансплантационной нефропатии

Несмотря на успехи, достигнутые в трансплантологии за последние годы, хроническое отторжение трансплантата, все чаще именуемое хронической трансплантационной нефропатией (ХТН), остается серьезной проблемой, значительно влияющей на отдаленные результаты пересадки почки. На сегодняшний день большинство авторов понимает под этой патологией прогрессирующий нефросклероз, который клинически проявляется неуклонным снижением функции с исходом в терминальную хроническую почечную недостаточность (ХПН) при отсутствии других возможных причин [10, 57, 62, 63, 72, 100, 103, 110 и др.].

Основным проявлением ХТН является дисфункция трансплантата. На ранней – доклинической – стадии она может проявляться стойким нарушением канальцевых функций [4, 7, 8], прогрессирование которого сменяется далее постепенно нарастающей ХПН. Такая эволюция ХТН была подробно описана в работе Н.А. Томилиной [7]. По данным этого автора, наиболее

характерным для ХТН является снижение функции осмотического концентрирования мочи, которое может выявляться за 6 месяцев до повышения креатинина плазмы или даже ранее. Несколько реже ранним функциональным признаком ХТН является изолированное нарушение функции аммионогенеза.

Как упомянуто выше, очевидным проявлением дисфункции трансплантата при ХТН является ХПН. По данным Modena с соавторами, снижение почечных функций при ХТН, если их оценивать по величине, обратной уровню креатинина плазмы (1/Рсr), носит линейный характер с постоянным углом наклона [85]. С другой стороны, Н.А. Томилина выделила несколько типов ХТН, и в том числе варианты волнообразного течения, при котором периоды острого снижения функции трансплантата сменяются ремиссиями с их частичным восстановлением и последующей стабилизацией креатинина плазмы [7]. Kasiske и соавторы также утверждают, что характер течения и темпы прогрессирования ХПН могут варьировать при ХТН в широких пределах [65].

Согласно наиболее распространенной современной классификации морфологических изменений

*Адрес для переписки: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ
Телефон: 196-19-73. Столяревич Екатерина Сергеевна*

трансплантата [123], необходимыми для постановки диагноза ХТН признаками являются тубулоинтерстициальный склероз (ТИС) и атрофия канальцев. Характерными, но непостоянными проявлениями ХТН являются также изменения клубочков и сосудов [2, 37, 57, 58, 121, 123–125].

В клубочках встречаются различные изменения как неспецифические, включающие коллапс почечного тельца, расширение мезангиального матрикса или фokalный гломерулосклероз, так и специфические, называемые, как упоминалось выше, хронической трансплантационной гломерулопатией (ХТГ). По данным разных авторов, ХТГ встречается в 5–30% случаев [49, 50, 96, 121]. Она характеризуется диффузным утолщением и разрыхлением базальных мембран капилляров, а также их удвоением. Характерно расширение мезангия и его интерпозиция при отсутствии или лишь минимальной пролиферации мезангиоцитов [28, 37, 50].

Специфичными для ХТН считаются и изменения стенок мелких сосудов [28, 57, 62, 103, 121]. На ранних стадиях они характеризуются инфильтрацией субэндотелиального пространства сосудистой стенки лимфоцитами и макрофагами (эндотелиалит). На более поздних стадиях для трансплантационной васкулопатии характерна пролиферация гладкомышечных клеток, отложение внеклеточного матрикса в интима и инфильтрация стенок артерий пенистыми клетками с фиброинтимальным утолщением стенки и сужением просвета сосуда вплоть до полной его обтурации. При этом внутренняя эластическая мембрана, как правило, бывает разрушена, в результате чего сужение просвета сосуда носит концентрический характер [36, 46, 62, 103, 121]. Исходом васкулопатии является склероз стенок сосудов, который на поздних стадиях процесса часто оказывается единственным ее проявлением.

Последнее время в литературе широко обсуждается значение при ХТН характерных изменений перитубулярных капилляров, выявляемых при электронной микроскопии. Эти изменения считаются специфичными для ХТН и проявляются сужением просвета капилляров и расщеплением их базальных мембран. По данным Monga с соавторами, как и в исследованиях Mauiyuedi с соавторами, такое поражение перитубулярных капилляров наиболее характерно для больных с ХТГ [77, 87]. С другой стороны, Ishii и соавторы отмечают строгую корреляцию между распространенностью изменений перитубулярных капилляров и выраженностью тубулоинтерстициального склероза, а также степенью повышения креатинина плазмы [23, 59].

Характерными клиническими проявлениями ХТН признаются артериальная гипертензия (АГ) и протеинурия [6, 7, 9, 10, 35, 62, 103, 114]. АГ в целом свойственна больным после АТП. Так, по данным различных авторов, она встречается у 50–70% пациентов с пересаженной почкой [3, 22, 57], но ее частота еще более возрастает при развитии у этих больных ХТН, достигая, по различным данным, 75–90% [51, 57, 79].

Если АГ в той или иной степени имеется у подавляющего числа больных с ХТН, то протеинурия отмечается несколько реже. По данным различных авторов, в целом после АТП она встречается в 11–22% случаев [3, 42, 106, 114, 134]. Что касается ХТН, то при ее возникновении частота протеинурии возрастает до 25–50%

случаев [77, 79, 106, 109]. Как правило, при этом она бывает выражена умеренно (от 0,5 до 2 г/сут) [3, 57, 62]. Протеинурия же нефротического уровня при ХТН, то есть при отсутствии доказанного рецидива гломерулонефрита, наблюдается у меньшинства больных и, по мнению ряда авторов, свидетельствует о наличии специфического поражения клубочков, называемого хронической трансплантационной гломерулопатией [42, 57, 62, 96]. В исследованиях Mauiyuedi с соавторами у пациентов с ХТГ протеинурия была значимо более высокой, чем в отсутствие гломерулярных поражений. Она составляла 2 г/сут при ХТГ и лишь 0,2 г/сут при изолированном тубулоинтерстициальном склерозе [77]. С другой стороны, по данным различных авторов, ХТГ наблюдалась далеко не у всех пациентов с ХТН, имевших протеинурию. Так, Vathsala и соавторы из 48 человек с персистирующей протеинурией вследствие ХТН выявляли ХТГ лишь у 14 человек, что составило 29% [134]. По данным First с соавторами, из 51 реципиента с ХТН, имевших протеинурию свыше 2 г/сут, ХТГ отмечалась у 30 человек, то есть в 58% случаев [42]. В целом же большинство авторов, хотя и указывает на протеинурию как на характерный признак ХТН, не изучает ее конкретный морфологический субстрат [64, 79, 99].

В литературе также представлена точка зрения, согласно которой протеинурия возрастает по мере прогрессирования гломерулосклероза. Показано, что при экспериментальной нефропатии, имитирующей ХТН, уровень протеинурии отрицательно коррелирует, прежде всего, с площадью сохраненной почечной паренхимы [14, 35, 74].

Современные взгляды на механизмы возникновения ХТН

Вопрос о природе и патогенетических механизмах ХТН широко обсуждается в литературе. При этом в течение последних лет представления о них в значительной степени изменялись. Если ранее в патогенезе ХТН, обозначавшейся тогда термином «хроническое отторжение трансплантата», основная роль отводилась действию иммунологических, антиген-зависимых механизмов, то впоследствии широкое признание получила точка зрения, согласно которой ХТН является следствием снижения массы действующих нефронов донорского органа, изначального или приобретенного вследствие различных патогенных воздействий [24, 25, 36, 74].

На сегодняшний день большинство авторов рассматривают ХТН как прогрессирующий нефросклероз, в формировании которого играют роль и антиген-зависимые, и антиген-независимые факторы [52, 57, 62, 64, 69, 100, 102, 113 и др.].

Значение антиген-зависимых механизмов в возникновении ХТН

В качестве доказательства антиген-зависимого механизма развития ХТН приводятся следующие факты: тесная связь между хроническим и острым отторжением; развитие ХТН у больных с неадекватной иммуносупрессией, а также определенная степень корреляции между степенью гистосовместимости и вероятностью развития ХТН [51, 64, 110, 139].

Наиболее ярким доказательством влияния иммунных факторов на развитие ХТН являются данные, демонстрирующие связь между острым и хроническим отторжением [26, 29, 58, 72, 79]. Показано, что в целом у пациентов с бескризовым течением хроническое отторжение развивается реже, чем у перенесших хотя бы один эпизод острого отторжения. В частности, по данным Ручоо и др., основанным на наблюдении 201 реципиента, хроническое отторжение развилось у 59% из числа тех, кто перенес криз отторжения, в то время как при бескризовом течении оно было диагностировано лишь в 18% случаев [107]. Сходные данные приводят Kim и Suk, которые констатировали развитие ХТН у 39% пациентов, перенесших криз отторжения, и лишь в 12% случаев бескризового течения [66]. Еще более заметно влияние кризов отторжения у пациентов после пересадки почки от живого донора. По данным Lindholm с соавторами, период полужизни РАТ у пациентов, перенесших криз отторжения, равен 9 годам, тогда как в случаях бескризового течения этот показатель составил 39,2 года [73].

Установлено, что прогностическое значение имеют срок возникновения кризов, их повторяемость и обратимость. В работе И.Г. Ким [3] наглядно продемонстрировано влияние тяжелых, лишь частично обратимых кризов отторжения на вероятность возникновения ХТН. Она была одинаковой при бескризовом течении и у реципиентов, перенесших ранние обратимые кризы (49 и 48% соответственно), но возрастала до 92% в течение 5 лет наблюдения в случаях, когда имели место кризы, обратимые лишь частично ($p < 0,01$).

Значение сроков возникновения кризов показано в работе Mougad с соавторами: риск развития ХТН у пациентов, перенесших криз отторжения в первый месяц после операции, составил 39,2%, а в случаях более поздних кризов – повышался до 69,5% [89]. Значение поздних кризов отторжения как факторов риска ХТН особенно демонстративно показал Basadonna с соавторами [16]. Проанализировав морфологическую картину трансплантатов у 209 реципиентов, авторы выяснили, что признаки ХТН выявлялись лишь у пациентов, перенесших кризы отторжения. При этом в тех случаях, когда речь шла о ранних кризах (в течение первых 2 месяцев после трансплантации), признаки ХТН наблюдались в 36% биопсий, а при более поздних кризах – в 63%. Было показано также, что на развитие ХТН оказывают влияние не только манифестные, но и субклинические кризы. Так Nankivell с соавторами отмечают тесную корреляцию между признаками субклинического острого отторжения, выявляемого при рутинной биопсии через 3 месяца после АТП, и развитием в дальнейшем ХТН. Интересно, что признаки сосудистого отторжения коррелировали в этих наблюдениях с развитием в дальнейшем фиброзного утолщения интимы сосудов, тогда как явления тубулиты предшествовали развитию ТИС [91]. Такую же закономерность отмечают в своей работе и Sijpkens с соавторами. По их данным, острое сосудистое отторжение в раннем послеоперационном периоде является фактором риска развития в дальнейшем ХТН с преимущественным поражением сосудов, причем эти случаи авторы выделяют в отдельный сосудистый вариант ХТН [122].

Другим аргументом в пользу роли антиген-зависимых факторов являются данные о роли неадекватной иммуносупрессии как фактора риска ХТН. Наиболее полно это было продемонстрировано в работе И.Г. Ким [3]. По ее данным, у реципиентов с уровнем циклоспорина в плазме крови ниже 100 нг/мл по истечении 5-летнего периода в 91% случаев развивалась ХТН, тогда как при более высоких концентрациях препарата у 52% пациентов функция трансплантата к тому же сроку оставалась стабильно удовлетворительной.

Также подтверждают значение антиген-зависимых факторов более высокие отдаленные результаты АТП у HLA-идентичных пар. По данным Сеска, у реципиентов трупной почки с полным совпадением по HLA-антигенам 1-летняя выживаемость трансплантата составляет 89%, 3-летняя выживаемость – 83%, и период полужизни трансплантата равен 16 годам. В случаях несовпадения по HLA-антигенам эти показатели оказываются несколько ниже и составляют 86%, 76% и 10 лет соответственно [27]. Более очевидны различия при сравнении отдаленных результатов пересадки от живого донора. Так, по данным многоцентровых исследований, 1- и 3-летняя выживаемость РАТ составляла: у HLA-идентичных пар 96 и 93%; при несовпадении по 1 антигену – 94 и 86%. Период полужизни был равен в первом случае 39 годам, тогда как во втором – лишь 16 годам [27]. Следует отметить, что в многоцентровых исследованиях выяснилось неодинаковое значение совместимости по разным антигенам системы HLA. В частности было установлено, что наиболее существенно для отдаленных результатов АТП совпадение по антигенам HLA-B и -DR [109, 129].

Вместе с тем вопрос о роли гистосовместимости как фактора риска ХТН до настоящего времени остается предметом дискуссии. По данным ряда одноцентровых исследований, связь между гистосовместимостью и отдаленным исходом трансплантации трупной почки не прослеживается [12, 63, 75 и др.]. По мнению Paul, как и по данным Massy с соавторами, влияние этого фактора не является независимым, а опосредовано через развитие кризов отторжения [79, 103, 105]. Именно эти данные являются одним из аргументов против исключительной роли антиген-зависимых факторов в формировании ХТН.

Вопрос о конкретных механизмах действия иммунных факторов в патогенезе ХТН также до настоящего времени остается предметом изучения. Обсуждается значение прямого и непрямого распознавания трансплантационных антигенов, причем высказывается мысль об основной роли при ХТН непрямого пути распознавания, когда фрагменты донорских антигенов представлены в виде эпитопов на поверхности собственных антиген-представляющих клеток реципиента [15, 118, 135]. Полагают, что это ведет к активации, прежде всего, гуморального звена иммунитета и выработке анти-HLA-антител [62, 103, 107, 138]. О важной роли антительного механизма в патогенезе ХОТ свидетельствуют данные исследования Suron с соавторами [127]. В их работе показано, что наличие у пациентов анти-HLA-антител в ранний послеоперационный период ведет к увеличению частоты как острого, так и хронического отторжения. Devenport и соавторы также убедительно доказали роль цитотоксических

антител в развитии ХОТ: из 36 больных, имевших такие антитела, 44% в дальнейшем потеряли трансплантат в результате хронического сосудистого отторжения, тогда как в группе больных, не имевших антител, потери трансплантата за такое же время составили лишь 7% [34]. Сходную картину наблюдал и Worthington с соавторами: у пациентов с антителами к HLA-антигенам донора через 10 лет после АТП потери трансплантатов составили 91,6%, тогда как у серонегативных реципиентов этот показатель был равен 10,9% [140]. Одним из аргументов в пользу значимости этих механизмов являются данные об отложении компонентов продуктов расщепления комплемента, в частности, в виде C4d-депозитов на базальных мембранах перитубулярных капилляров. По данным Mauiyyedi, отложения C4d в перитубулярных капиллярах коррелируют с титром антител к HLA-антигенам. Если у C4d+ пациентов антидонорские антитела отмечались в 88% случаев, то у C4d- реципиентов таких антител не наблюдалось вообще [77]. Важно, что наиболее характерно выявление C4d для больных с ХТТ. Полученные данные дают основание автору утверждать, что в механизме формирования именно ХТТ в отличие от неспецифических тубулоинтерстициальных повреждений при ХТН важная роль принадлежит реакции HLA-антиген-HLA-антитело с активацией системы комплемента по классическому пути.

Доказательством роли клеточных механизмов иммунитета в развитии ХОТ является тот факт, что донор-специфическая гипореактивность, выявляемая *in vitro* у ряда больных, коррелирует с низкой частотой развития у них в дальнейшем ХОТ [104].

Помимо специфической иммунной реакции на донорские HLA-антигены или их фрагменты, многими авторами признается также важная роль неспецифических иммунных механизмов. Речь идет о формировании антител на неспецифические (не связанные с гистосовместимостью) антигены.

Среди последних определенное место занимают антитела к базальной мембране клубочков и канальцев, а также к вирусам, в частности CMV, HBV и HCV [40, 38, 68, 69]. Было показано также, что при ХТН вырабатываются антитела, имеющие высокую степень сродства к бигликанам и декорину, связывающим излишки TGF- β . Блокировка этих веществ антителами ведет к увеличению концентрации свободного TGF- β и ускорению процессов склерозирования трансплантата [105]. Обращают на себя внимание последние работы о генетической детерминированности силы и характера цитокинного ответа структурами трансплантата, в том числе продукции TGF- β , имеющего первостепенное значение в формировании нефросклероза. Вместе с тем получены данные о роли в развитии ХТН мезенхимальных клеток реципиента, предшественники которых мигрируют в сосудистую стенку и интерстиций трансплантата [48].

Несмотря на то, что главным объектом, против которого направлен иммунный ответ при ХТН, считается гломерулярная и тубулярная базальная мембрана, по мнению многих авторов, ключевую роль в его патогенезе играют процессы, происходящие в эндотелии мелких артерий и артериол. Активация эндотелиоцитов запускает, как полагают, каскад стереотипных реакций, конечной целью которых является репарация сосудистой стенки [46, 53, 54, 100, 102, 119, 121]. Она может

быть вызвана целым рядом факторов, среди которых можно выделить непосредственное взаимодействие с иммунокомпетентными клетками реципиента, действие анти-HLA-антител, вирусов, в том числе ЦМВ, и ишемии. Активированная эндотелиальная клетка продуцирует факторы роста и интерлейкины, воздействующие на гладкомышечные клетки. Другим результатом активации эндотелиоцита является экспрессия на его поверхности факторов адгезии, и, как следствие, адгезия лейкоцитов на стенке сосуда. Это, в свою очередь, ведет к запуску каскада воспалительных реакций и поддерживает эндотелий в активированном состоянии [54]. Следующим важнейшим звеном патогенеза являются изменения, происходящие в гладкомышечной клетке. Под действием факторов роста, продуцируемых активированной эндотелиальной клеткой, происходит изменение ее фенотипа с контрактильного на секреторный. Измененная гладкомышечная клетка начинает продуцировать коллаген, фибронектин и протеогликаны, отложение которых в сосудистой стенке ведет к ее склерозу. Помимо этого, под действием интерлейкинов происходит пролиферация гладкомышечных клеток и их миграция в субэндотелиальное пространство [39, 52, 72]. Все вместе это приводит к утолщению интимы, ее склерозу и окклюзии, дальнейшим результатом которых является ишемия почечной паренхимы, атрофия канальцев, тубулоинтерстициальный и гломерулосклероз, то есть формирование того, что принято называть ХТН.

Значение антиген-независимых факторов в возникновении ХТН

Среди антиген-независимых механизмов ХТН наиболее важное значение придается роли уменьшенной массы действующих нефронов (МДН) трансплантата. Значение этого фактора в патогенезе нефросклероза, возникающего в собственных почках, было убедительно доказано последовательной серией работ, выполнявшихся под руководством Brenner [19, 35, 74, 130, 131]. На экспериментальной модели уменьшения МДН, при удалении последовательно 1/3, 1/2 и 5/6 почечной паренхимы, было доказано, что снижение МДН само по себе вызывает развитие нефропатии, ведущей в дальнейшем к терминальной ХПН [130, 131]. Клинически такая нефропатия проявляется протеинурией, артериальной гипертензией и прогрессирующим снижением функции почек. Основным морфологическим эквивалентом является гломерулосклероз [74], сопровождающийся также артериолосклерозом, ТИС и очаговой инфильтрацией мононуклеарами [35, 130]. Характерной особенностью является то, что гломерулосклероз развивается в максимально гипертрофированных клубочках [19]. Итогом этих исследований явилась концепция развития гломерулосклероза вследствие адаптивных изменений внутривисцеральной гемодинамики в ответ на уменьшение МДН.

В начале 90-х годов эта концепция была распространена и на понимание механизмов формирования гломерулосклероза трансплантированной почки. Согласно этим представлениям, ХТН следует рассматривать как нефропатию, обусловленную адаптационным внутривисцеральным гемодинамическим ответом на уменьшение МДН трансплантата. Основными звеньями

ее патогенеза являются компенсаторная гипертрофия и гиперфилтрация в оставшихся нефронах, повышение в них внутриклубочкового давления, связанное с этим повреждение и дисфункция клеток клубочка и, как следствие, локальная продукция цитокинов, факторов роста и других веществ, которые и ведут к формированию гломерулосклероза и дальнейшему прогрессирующему уменьшению МДН [24, 25, 36, 86, 128]. Гломерулосклероз, в свою очередь, сопровождается повышением гломерулярной проницаемости для макромолекул, увеличение содержания которых в канальцевой жидкости стимулирует функциональную перегрузку эпителия канальцев и формирование тубулоинтерстициального склероза [45, 114, 115, 137].

Эта гипотеза подтверждается многочисленными экспериментальными данными. Так, Azuma с соавторами [14] на экспериментальной модели ХОТ, которое возникло при пересадке почки крыс линии Fisher (F344) крысам линии Lewis (LEW), показали, что удаление 2/3 трансплантата ускоряет примерно в 4 раза развитие гломерулосклероза, причём последний возникает в такие же сроки, как при субтотальной нефрэктомии нативных почек. С другой стороны, трансплантация двух почек отдалает возникновение гломерулосклероза и ХПН точно так же, как и трансплантация одной почки при сохранности другой собственной почки животного. Таким образом, эта работа демонстрирует прямую корреляцию между степенью снижения МДН и скоростью прогрессирования гломерулосклероза, клиническим проявлением которого во всех случаях описанного эксперимента была выраженная протеинурия.

Сходные данные получили и Maskenzie с соавторами [74]. Эти авторы использовали ту же экспериментальную модель ХОТ и показали, что у животных с двумя трансплантатами протеинурия, клеточная инфильтрация и гломерулосклероз гораздо менее выражены, чем после пересадки одной почки. При этом с помощью микропункционных исследований авторам удалось выявить выраженную гиперфилтрацию и увеличение внутриклубочкового давления у животных с одним аллотрансплантатом, в то время как в случаях пересадки двух почек эти показатели были практически нормальными.

Другим доказательством того, что ХТН на поздних стадиях является неиммунным процессом, послужила работа Tullius с соавторами, в которой была использована та же экспериментальная модель хронического отторжения. Эти авторы на разных сроках развития ХОТ возвращали трансплантат в организм донора. Выяснилось, что изменения в трансплантате, возникавшие на ранних сроках развития отторжения, были обратимыми, и после обратной трансплантации почка полностью восстанавливалась. Однако этого не происходило, и судьба трансплантированной почки не изменялась, если обратная трансплантация выполнялась в более поздние сроки. Таким образом, прогрессирование нефросклероза продолжалось даже в отсутствие действия антиген-зависимых факторов, то есть его эволюция происходила в соответствии с непосредственно присутствующими ему внутрипочечными механизмами [131].

Однако, несмотря на убедительность экспериментальных доказательств, некоторые авторы считают, что приведенные исследования недостаточно точно имитируют ХТН, поскольку в этой экспериментальной

нефропатии ведущую роль играет гломерулосклероз, развивающийся в максимально гипертрофированных клубочках, тогда как для ХТН более характерна атрофия клубочков вследствие их ишемии [28, 45, 57, 110]. Помимо этого, показано, что ренальная дисфункция при различных болезнях почек у человека в большей степени коррелирует со степенью повреждения интерстиция, то есть с выраженностью ТИС, чем с поражением клубочков [1, 20, 21, 41, 45, 55].

На клиническом же материале возможно лишь косвенное подтверждение или опровержение справедливости обсуждаемой концепции.

Ее подтверждением может служить работа Varietos с соавторами [17], в которой проанализированы результаты морфометрического исследования клубочков при тех патологиях, когда можно ожидать гиперфилтрацию, в сравнении с хроническими заболеваниями почек, не сопровождающимися гиперфилтрацией, и с нормальной почкой (контрольная группа). В качестве патологий, подразумевающих гиперфилтрацию, рассматривали случаи функционирования единственной почки, сопровождавшиеся персистирующей протеинурией, а также ХТН. Выяснилось, что в этих случаях клубочки в среднем были больше, причём отклонение их размеров от среднего значения также было значительно больше, чем во всех остальных случаях. Интересно, что характер распределения размеров клубочков у больных с ХТН практически не отличался от такового у больных с единственной почкой, имевших протеинурию. Это, по мнению авторов, позволяет рассматривать ХТН как частный случай снижения МДН, при котором в результате несоответствия почечной паренхимы метаболическим потребностям реципиента возникает гиперфилтрация, которая и является причиной нефропатии [17].

Очевидно, что сама по себе пересадка почки ведет к уменьшению МДН как минимум вдвое, что уже создает предпосылки для развития гиперфилтрации. Однако последняя при этом не настолько выражена, чтобы проявиться клинически в течение достаточно длительного времени [90]. Тем не менее в ряде случаев, когда МДН донорской почки не соответствует потребностям метаболизма реципиента, развивается нефропатия, ведущая к гибели трансплантата в гораздо более короткий срок. Terasaki с соавторами [128] выделили 5 условий, при которых гиперфилтрация неизбежна: 1) маленькая донорская почка (от ребенка); 2) крупный реципиент (вес > 100 кг); 3) пересадка от женщины к мужчине; 4) почка, перенесшая криз отторжения; 5) трупная почка (в отличие от почки, полученной от живого донора). Для оценки роли уменьшенной МДН авторы сравнили выживаемость РАТ в следующих группах пациентов: 1) пересадка почки от ребенка взрослому в сравнении с пересадкой от взрослого взрослому; 2) реципиенты весом более 100 кг по сравнению с реципиентами с более низким весом; 3) пересадка от женщины к мужчине по сравнению с пересадкой от мужчины к женщине; 4) случаи, осложнившиеся кризом отторжения, по сравнению с бескризовым течением; 5) трупная почка по сравнению с почкой от живого донора. Во всех 5 группах, где можно было ожидать уменьшение МДН или ее несоответствие потребностям реципиента, отмечалась более низкая выживаемость трансплантата, причём

морфологически выявлялась картина хронического отторжения [128].

Предположение о роли недостаточной МДН в патогенезе ХТН подтверждают наблюдения многих авторов.

В частности в работе Zeier с соавторами [141] показано, что 8-летняя выживаемость аллотрансплантата при пересадке мужской почки женщине значимо выше, чем при пересадке почки от женщины мужчине (57,7 и 51,9% соответственно), что можно объяснить меньшим числом нефронов в женской почке. И хотя, по данным Meier-Kriesche, выживаемость трансплантата у женщин и мужчин в целом не различается, потери трансплантата вследствие ХТН у женщин отмечены все же значительно реже, чем у мужчин [83].

Значение несоответствия размеров донора и реципиента проанализировали также Moreso и соавторы [88]. Они исследовали выживаемость аллотрансплантата в зависимости от площади поверхности тела донора и реципиента. Выяснилось, что при различии размеров более чем на 10% в тех случаях, когда реципиент был крупнее донора, чаще наблюдалась отсроченная функция трансплантата и через год после операции выше были цифры АД и средний уровень креатинина плазмы крови. При различии размеров тела менее чем на 10% послеоперационное течение было благоприятнее, как и в случаях, когда донор был крупнее реципиента. При использовании многофакторного анализа этими авторами было доказано, что площадь поверхности тела реципиента является независимым предиктором отсроченной функции аллотрансплантата, развития посттрансплантационной гипертензии и повышения уровня креатинина плазмы через год.

Другой ситуацией, подразумевающей гиперфильтрацию вследствие несоответствия МДН донорской почки потребностям реципиента, является пересадка почки от пожилого донора либо, как уже упомянуто выше, от ребенка взрослому. При морфологическом исследовании трансплантатов от доноров младше 10 лет выявлялся выраженный изолированный гломерулосклероз [93]. Что касается пересадки почки от пожилого донора, то многочисленные исследования показали, что отдаленные результаты такой трансплантации значительно хуже, чем в группе пациентов, получивших почку от более молодых доноров [66, 81, 82, 116, 122]. При этом потери трансплантатов, связанные именно с развитием ХТН, возрастают [116]. Так, согласно данным Meier-Kriesche, у реципиентов, получивших почку от доноров 50–64 лет, риск развития ХТН был на 29% выше, чем в случаях, когда возраст донора составлял 18–49 лет. В случаях же, когда донор был старше 65 лет, степень риска развития ХТН увеличивалась на 69% [82]. По данным Mourad с соавторами, 5-летняя выживаемость трансплантатов составляла 65% в случаях, когда возраст донора был менее 50 лет, и лишь 52% при возрасте донора более 50 лет [89]. В то же время, при пересадке двух почек от пожилого донора отдаленные результаты значительно улучшаются и оказываются сопоставимыми с таковыми при пересадке от более молодого донора. Так, по данным многоцентровых исследований, одно- и трехлетняя выживаемость РАТ при двойной пересадке от пожилого донора составляла 88 и 80% соответственно, а при трансплантации от доноров моложе 50 лет эти показатели равны 89 и 76% соответственно [13]. Именно

это делает двойную трансплантацию при использовании почек пожилых доноров все более популярной.

Однако представление о важной роли соответствия МДН донора потребностям реципиента подтверждается не всеми авторами. В исследовании Miles и соавторов вычислялись средние величины отношения объема трансплантата к площади поверхности тела реципиента (индекс V/BSA) в группах с ХТН и без него. Полученные результаты позволили авторам утверждать, что отношение объема трансплантата к площади поверхности тела реципиента не оказывает влияния на отдаленные результаты АТП [84].

Другим аргументом, доказывающим значение неиммунных факторов, в частности гиперфильтрации, для возникновения и прогрессирования ХТН, являются работы, в которых продемонстрировано ренопротективное действие препаратов, влияющих на внутривисцеральную гемодинамику. Так, Paul и Benediktsson так же, как и Ziai с соавторами, на экспериментальной модели ХОТ продемонстрировали лучшую выживаемость трансплантата, снижение протеинурии и тенденцию к улучшению функции в группе животных, получивших ингибиторы АПФ. Морфологически при этом отмечалось уменьшение степени гломерулосклероза, хотя тубулоинтерстициальные изменения оставались прежними [101, 142].

Современные концепции патогенеза ХТН

Из самого определения ХТН как прогрессирующей дисфункции аллотрансплантата, не объяснимой очевидными ренальными или экстраренальными факторами, как и из данных о патоморфологии ХТН, следует допущение гетерогенности этой патологии. Соответственно, современные концепции патогенеза ХТН предполагают ее комплексную, сложную природу с участием как специфических антиген-зависимых, так и различных неспецифических механизмов. Такого взгляда, в частности, придерживается подавляющее большинство авторов [40, 52, 58, 62, 63, 100, 102, 113, 138 и др.].

Вместе с тем Kreis и Ponticelli попытались систематизировать представления о патогенезе и структуре ХТН [69]. По их мнению, механизмы ХТН можно разделить на неиммунные, связанные главным образом со снижением МДН, и иммунологические, которые, в свою очередь, авторы разделяют на антиген-независимые и антиген-зависимые. Последние определяют развитие ХТН, обусловленной, как утверждают авторы, действием анти-HLA-антител, то есть хроническое отторжение в истинном смысле этого слова. Что касается других иммунных механизмов, то они запускаются антителами против структурных элементов почечной ткани, которые возникают в результате различных, прежде всего, ишемических и реперфузионных повреждений аллотрансплантата. Действие специфических и неспецифических иммунных механизмов при этом взаимосвязано. С одной стороны, ишемически-реперфузионное повреждение почки сопровождается продукцией различных цитокинов, стимулирующих повышенную экспрессию HLA-антигенов с последующей выработкой антител к ним и формированием воспалительного ответа. С другой стороны, воспаление в аллотрансплантате, возникающее в ответ на действие антител к HLA-антиге-

нам, также способствует гиперпродукции провоспалительных цитокинов и повреждению почечных структур с формированием неспецифического антительного ответа и неспецифического компонента воспаления. Наконец, гиперперфузия и гиперфильтрация, возникающие вследствие недостаточности МДН, также сопровождаются выработкой различных цитокинов, в том числе провоспалительных, которые, в свою очередь, стимулируют действие иммунных механизмов [68, 137].

Мнению этих авторов противостоит концепция Brenner, вообще отвергающая участие иммунных механизмов при ХТН. Согласно этой концепции, ХТН следует рассматривать как нефропатию, обусловленную исключительно адаптационным внутрпочечным гемодинамическим ответом на уменьшение МДН [24, 25, 36].

Однако, по мнению многих авторов, экспериментальная модель ХОТ, предложенная В. Brenner и его последователями, недостаточно точно воспроизводит ХТН у человека, и их концепция не может объяснить целого ряда клинических данных. В связи с этим Fine и соавторы, не отрицая значения адаптивных гемодинамических механизмов, предложили свою гипотезу патогенеза ХТН [41]. Эти авторы считают, что основным фактором, определяющим процессы фиброгенеза во всех структурных элементах трансплантата, является хроническая гипоксия и ишемия. По мнению этого автора, в результате гибели части почечной паренхимы вследствие различных причин в части клубочков развиваются атрофия и склероз с дальнейшим запустением и атрофией канальцев и перитубулярного капиллярного русла. Ишемия, сопутствующая этим процессам, непосредственно стимулирует процессы фиброгенеза в интерстиции и клубочках. С другой стороны, в менее пораженных клубочках возникают гиперперфузия и гиперфильтрация. Повышенное внутр клубочковое давление передается на эфферентные артерии и далее в интерстиций, что ведет к их дальнейшему повреждению и гибели соответствующих нефронов. Подтверждением такой точки зрения являются данные авторов о стимулировании фиброгенеза в условиях действия ишемии на культуры клеток канальцевого эпителия и мезангиоцитов.

По мнению Halloran с соавторами, ХТН развивается в результате преждевременного старения аллотрансплантата, патогенетические механизмы которого схожи с таковым при атеросклерозе [51]. По мнению этих авторов, в результате различных патологических воздействий на клетки эндотелия истощаются возможности их репарации, что ведет к сбою генетической программы, регулирующей клеточный цикл, и запуску процессов фиброгенеза, ведущих в конечном итоге к артериосклерозу.

Обсуждается также гипотеза, предложенная Napkivell [91]. Согласно этой гипотезе, ХТН представляется как результат кумулятивного действия различных повреждающих факторов, которые накапливаются в течение всего периода функционирования РАТ и, достигнув определенной величины, вызывают снижение почечных функций.

Однако все эти гипотезы требуют дополнительных исследований, подтверждающих либо опровергающих их справедливость.

Литература

1. *Вариавский В.А.* Клиническая морфология гломерулопатий: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1978: 38.
2. *Ильинский И.М., Розенталь Р.Л.* Патология почечных аллотрансплантатов. Рига: Зинтане, 1990: 64–65.
3. *Ким И.Г.* Отдаленные результаты трансплантации почки и факторы риска хронического отторжения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1999: 25.
4. *Ратнер М.Я.* Оценка почечных функций и классификация их расстройств при заболевании почек // Ренальные дисфункции / М.Я. Ратнер, В.В. Серов, Н.А. Томилина. М.: Медицина, 1977: 32–42.
5. *Серов В.В., Пальцев М.А.* Почки и артериальная гипертензия. М.: Медицина, 1993: 254.
6. *Тареева И.Е.* Нефрология. М.: Медицина, 2000: 414.
7. *Томилина Н.А.* Нефропатия отторжения (диагностика, клинические варианты течения, антикоагулянтно-антиагрегантная терапия): Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1988: 38.
8. *Томилина Н.А.* Расстройство функций почечного аллотрансплантата // Ренальные дисфункции / М.Я. Ратнер, В.В. Серов, Н.А. Томилина. 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.* и др. Трансплантация почки // Трансплантология, руководство / Под ред. акад. В.И. Шумакова. М.: Медицина, 1995: 194–196.
11. *Шумаков В.И., Ильинский И.М., Белецкая Л.В., Малов И.П.* и др. Гистологические и иммуноморфологические исследования хронического отторжения трансплантированных почек // Вестник трансплантологии и искусственных органов 2000; 3: 30–34.
12. *Alfrey E.J., Lu A.D., Carter J.T.* et al. The dual kidney transplant registry // *Transplant. Proc.* 2001; Vol. 33: 1099.
13. *Almond H.S., Matas A., Gillingham K.* et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients // *Transplantation* 1993; Vol. 55: 752–757.
14. *Azuma H., Nadeau K., Mackenzie H.S., Brenner B.* et al. Nephron mass modulates the hemodynamic cellular and molecular response of the rat renal allograft // *Transplantation* 1997; Vol. 63; 4: 519–528.
15. *Baker R.J., Hernandez-Fuentes M.P., Brookes P.A.* et al. Comparison of the direct and indirect pathways of allorecognition in chronic allograft failure // *Transplant. Proc.* 2001; Vol. 33: 449.
16. *Basadonna G.P., Matas A.J.* et al. Early versus late acute renal allograft rejection: Impact on chronic rejection // *Transplantation* 1993; Vol. 55: 993–995.
17. *Barrientos A., Potoles J., Herrero J.A.* et al. Glomerular hyperfiltration as a nonimmunologic mechanism of progression of chronic renal rejection // *Transplantation* 1994; Vol. 57; 5: 753–755.
18. *Benigni A., Remuzzi G.* How renal cytokines and growth factor contribute to renal disease progression // *Am. J. Kidney Dis.* 2001; Vol. 37; 1; Suppl. 2: 21–24.
19. *Bhathena D.B.* Glomerular size and the association of focal glomerulosclerosis in long-surviving human renal allografts // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1993; Vol. 4; 6: 1316.
20. *Boble A., Makcensen-Haen S., Gise H.* The consequence of tubulo-interstitial changes for renal function in glomerulopathies: a morphometric and cytological analysis // *Tubulo-interstitial nephropathies. Proceeding of the 4-th Bari seminar in nephrology.* Bari. Italy. 1990: 29–36.
21. *Boble A., Gartner H.V., Lamberke H.G., Kruck F.* The kidney: structure and function / ed. Shattauer. Stuttgart; New York. 1989.
22. *Bock H.A.* Chronic rejection and hypertension: a chicken-and-egg problem // *Nephrol. Dial. Transplant. Editorial Comments.* 1995: 1126–1128.
23. *Bobnig G.A., Exber M., Watschinger B.* et al. C4d deposits in renal allografts are associated with inferior graft outcome // *Transplant. Proc.* 2001; Vol. 33: 115.
24. *Brenner B.M., Milford E.L.* Nephron underdosing: a programmed cause of chronic renal allograft failure // *Am. J. Kidney Dis.* 1993; Vol. 21: 66–72.
25. *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.
26. *Burke B.A., Chavers B.M., Gillingham K.J.* et al. Chronic renal allograft rejection in first 6 month posttransplant // *Transplantation* 1995; Vol. 60: 1413–1417.
27. *Cecka J.M.* The UNOS Scientific Renal Transplant Registry // *Clin. Transplant.* 1999: 1–21.
28. *Colvin R.* The renal allograft biopsy // *Kidney Int.* 1996; Vol. 50: 1069–1082.
29. *Cosio F.G., Pelletier R.P., Falkenbain M.E.* et al. Impact of acute rejection and early allograft function on renal allograft survival //

- Transplantation 1997; Vol. 63: 1611–1615.
30. *Cosio F.G., Frankel W.L., Pelletier R.P.* Focal segmental glomerulosclerosis in renal allografts with chronic nephropathy: implications for graft survival // *Am. J. Kidney Dis.* 1999; Vol. 34; 4: 731–738.
 31. *Cosio F.G., Pelletier R.P., Sedmak D.D.* et al. Pathologic classification on chronic allograft nephropathy: pathogenic and prognostic implication // *Transplantation* 1999; Vol. 67; 5: 690–696.
 32. *Cosio F.G., Dillon J.J., Falkenbain M.E.* et al. Racial difference in renal allograft survival: the role of systemic hypertension // *Kidney Int.* 1995; Vol. 47; 4: 1136–1141.
 33. *Curtis J.J.* Treatment of hypertension in renal allograft patients: does drug selection make a difference? // *Kidney Int.* 1997; Vol. 63: 75–77.
 34. *Davenport A., Younie M.E., Parsons J.E.M.* et al. Development of cytotoxic antibodies following renal allograft transplantation is associated with reduced graft survival due to chronic vascular rejection // *Nephrology dialysis trans* 1994; Vol. 9: 315–319.
 35. *Diamond J.R., Tilney N.L., Frye J.* et al. Progressive albuminuria and glomerulosclerosis in a rat model of chronic renal allograft rejection // *Transplantation* 1992; Vol. 54; 4: 710–716.
 36. *Dirks J.H., Brenner B.M.* Mechanisms of injury in progressive renal disease: insights from experimental data: Summary and concluding remarks // *Kidney Int.* 1994; Vol. 45; Suppl. 45: 22–24.
 37. *Dische F.* Renal pathology // Oxford university press 1995: 216.
 38. *Emery V.C., Soderberg-Naucler C.* Viral infection and their impact on chronic renal allograft dysfunction // *Transplantation* 2001; Vol. 71; 11: 24–31.
 39. *Fellstrom B., Backman U., Kyurek L.* et al. Transplantation atherosclerosis: definition and pathogenesis // *Late graft loss / ed. J.L. Touraine, J. Traeger, H. Betuel et al. Dordrecht/Boston/London* 1997: 39–48.
 40. *Fellstrom B., Larsson E., Zezina L.* Pathophysiology of the progression of renal graft dysfunction // *Transplant. Proc.* 2001; Vol. 33: 299–301.
 41. *Fine L.G., Debasish B., Norman J.T.* Is There a common mechanism for the progression of different types of renal diseases other than proteinuria? Toward the unifying theme of chronic hypoxia // *Kidney Int.* 2000; Vol. 57; Suppl. 75: 22–26.
 42. *First M.R., Vaidya P.N.* et al. Proteinuria following transplantation // *Transplantation* 1984; Vol. 38: 607–612.
 43. *Frei U., Schindler R., Wieters D.* et al. Pre-transplant hypertension: a major risk factor for chronic progressive renal allograft dysfunction? // *Nephrology dialysis trans* 1995; Vol. 10: 1206–1211.
 44. *Furness L.* Histopathology of chronic renal allograft dysfunction // *Transplantation* 2001; Vol. 71; 11; Suppl. 5: S31–S37.
 45. *Gilbert R.E., Cooper M.E.* The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease: more than an aftermath of glomerular injury? // *Kidney Int.* 1999; Vol. 56: 1627–1637.
 46. *Gouldesbrough D.R., Axelsen R.A.* Arterial endothelialitis in chronic renal allograft rejection: a histopathological and immunocytochemical study // *Nephrol Dial Transplant.* 1994; Vol. 9; 1: 35–40.
 47. *Grimm P.G., Nickerson P., Jeffery J., Rush D.N.* Quantitation of fibrosis in 6 month protocol transplant biopsies predict outcome // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998; Vol. 9: 174–182.
 48. *Grimm P.G., Nickerson P., Jeffery J.* et al. Neointimal and tubulointerstitial infiltration by recipient mesenchymal cells in chronic renal allograft rejection // *N. Engl. J. Med.* 2001; Vol. 345; 2: 93–97.
 49. *Habib R., Broyer M.* Clinical significance of allograft glomerulopathy // *Kidney Int.* 1993; Vol. 44; Suppl. 43: S95–S98.
 50. *Habib R., Zurovska A., Hinglais A.* A specific glomerular lesion of the graft–allograft glomerulopathy // *Kidney Int.* 1993; Vol. 44; Suppl. 42: S104–S111.
 51. *Hallovan P., Melk A., Barib C.* Rethinking allograft nephropathy: The concept of accelerated senescence // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; Vol. 10: 167–181.
 52. *Hayry P.* Chronic rejection: an update on the mechanism // *Transplant. Proc.* 1998; Vol. 30: 3993–3995.
 53. *Hayry P., Myllarniemi M., Ramirez L.C.* et al. Immunobiology and pathology of chronic rejection // *Transplant. Proc.* 1997; Vol. 29: 77–78.
 54. *Heemann U.V., Kribben A.* The role of adhesion molecules in chronic rejection // *Late graft loss / ed. J.L. Touraine, J. Traeger, H. Betuel et al. Dordrecht/Boston/London* 1997: 63–67.
 55. *Heemann V.W., Azuma H., Tullius S.G.* et al. The contribution of reduced functioning mass to chronic kidney allograft dysfunction in rats // *Transplantation* 1994; Vol. 58; 12: 1317–1322.
 56. *Herrera-Acosta J.* The role of systemic and glomerular hypertension in progressive glomerular injury // *Kidney Int.* 1994; Vol. 45; Suppl. 45: 6–10.
 57. *Hostetter T.H.* Chronic transplant rejection // *Kidney Int.* 1994; Vol. 46: 266–279.
 58. *Hong J.H., Sumrany N., Delaney V.* et al. Causes of Late Renal Allograft Failure in the Cyclosporin Era // *Nephron* 1992; Vol. 62: 272–279.
 59. *Isbii Y., Shimizu A., Sawada T.* et al. Injury of peritubular capillaries correlates with graft function in chronic renal allograft nephropathy // *Transplant. Proc.* 2001; Vol. 33: 1213–1214.
 60. *Isoniemi H., Nurminen H., Tikkanen M.J.* et al. Risk Factors Predicting Chronic Rejection of Renal Allografts // *Transplantation* 1994; Vol. 57; 1: 68–72.
 61. *Isoniemi H., Taskinen E., Hayry P.* Histological chronic allograft damage index accurately predicts chronic renal allograft rejection // *Transplantation* 1994; Vol. 58: 11.
 62. *Kaban B.D., Ponticelli C.* Principles and Practica of Renal Transplantation.
 63. *Kasiske B.L., Kalil R.S.N., Lee H.S.* et al. Histopathfinding associated with chronic progressive decline in renal allograft function // *Kidney Int.* 1991; Vol. 40: 514–524.
 64. *Kasiske B.L.* Clinical correlates to chronic renal allograft rejection // *Kidney Int.* 1997; Vol. 52; Suppl. 63: 71–74.
 65. *Kasiske B.L., Heim-Duthboy K.L., Tortorice K.L.* The variable nature of chronic declines in renal allograft function // *Transplantation* 1991; Vol. 51; 2: 330–334.
 66. *Kim H.C., Suk J., Joo J.* et al. Risk factor for chronic rejection in renal allograft recipients // *Transplant. Proc.* 1996; Vol. 28: 1456–1457.
 67. *Kim Y.S., Jeong H.J., Kim M.S.* Is kidney graft biopsy indicated in recipients with newly developed microscopic hematuria? // *Clin. Transplant.* 1998; Vol. 12; 2: 104–108.
 68. *Koo D.D.H., Welsh K.J., McLaren A.J.* et al. Cadaver versus living donor kidney: impact of donor factors on antigen induction before transplantation // *Kidney Int.* 1999; Vol. 56: 1551–1559.
 69. *Kreis N.A., Ponticelli C.* Causes of late renal allograft loss: chronic allograft dysfunction, death, and other factors // *Transplantation* 2001; Vol. 71; S. 5; 11: 2–10.
 70. *Laine J., Krogerus L., Jalanko H., Ronnholm K., Holmberg C.* Renal allograft histology and correlation with function in children on triple therapy // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995; Vol. 10: 95–102.
 71. *Legendre C., Theruet E., Skhiri H.* et al. Histologic features of chronic allograft nephropathy revealed by protocol biopsies in kidney transplant recipients // *Transplantation* 1998; Vol. 65; 11: 1506–1509.
 72. *Lemstrom K., Koskinen P., Hyary P.* Molecular mechanisms of chronic renal allograft rejection // *Kidney Int.* 1995; Vol. 52: 2–10.
 73. *Lindholm A., Ohlman S.* et al. The impact of acute rejection episodes on long-term graft function and outcome in 1347 primary renal transplants treated by 3 cyclosporine regimens // *Transplantation* 1993; Vol. 56: 307–315.
 74. *Mackenzie H.S., Azuma H., Remke H.G.* et al. Renal mass as a determinant of late allograft outcome: Insights from experimental studies in rats // *Kidney Int.* 1995; Vol. 48: 538–542.
 75. *Mannon R.B., Kopp J.B., Ruiz P.* et al. Chronic rejection of mouse kidney allografts // *Kidney Int.* 1999; Vol. 55; 5: 1935–44.
 76. *Marcantoni C., Jafar T.H., Oldrizzi L.* et al. The role of systemic hypertension in the progression of nondiabetic renal disease // *Kidney Int.* 2000; Vol. 57; Suppl. 75: 214.
 77. *Mauyyedi 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. Am. Soc. Nephrol.* 2001; Vol. 12; 3: 574–582.
 78. *Massy Z.A., Guijarro C., Kasiske B.L.* Clinical predictors of chronic renal allograft rejection // *Kidney Int.* 1995; Vol. 48: 85–88.
 79. *Massy Z.A., Guijarro C.* et al. Chronic renal allograft rejection: Immunologic and nonimmunologic risk factors // *Kidney Int.* 1996; Vol. 49: 518–524.
 80. *Matas A.J.* Chronic rejection in renal transplant recipients – risk factor and correlates // *Clin. Transplant.* 1994; Vol. 8: 332–335.
 81. *Matas A.J., Gillingham K.J., Sutherland D.E.R.* Half-life and risk factors for kidney transplant outcome-importance of death with function // *Transplantation* 1993; Vol. 55: 757–761.
 82. *Meier-Kriesche H.U., Ojo A.O., Arndorfer J.A.* Recipient age as an independent risk factor for chronic renal allograft failure // *Transplant. Proc.* 2001; Vol. 33: 1113–1114.
 83. *Meier-Kriesche H.U., Ojo A.O., Leavay S.F.* et al. Gender differences in the risk for chronic renal allograft failure // *Transplantation* 2001; Vol. 71; 3: 429–432.
 84. *Miles A.M.V., Sumrany N., John S.* et al. The effect of kidney size on cadaveric renal allograft outcome // *Transplantation* 1996; Vol. 41; 6: 894–897.
 85. *Modena F.M., Hostetter T.H., Salabudeen* et al. Progression of kidney disease in chronic renal transplant rejection // *Transplantation* 1999; Vol. 52; 2: 239–244.
 86. *Modlin C., Goldfarb D., Novick A.C.* Hyperfiltration nephropathy as a cause of late graft loss in renal transplantation // *World J. Urol.* 1996; Vol. 14; 4: 256–264.

87. *Monga G, Mazzucco G, Messina M* et al. Intertubular capillary changes in kidney allografts: a morphologic investigation on 61 renal specimens // *Mod. Pathol.* 1992; Vol. 5: 125–130.
88. *Moreso F, Seron D, Anunciada AJ* et al. Recipient body surface area as a predictor of posttransplant renal allograft evolution // *Transplantation* 1998; Vol. 65: 671–676.
89. *Mourad G, Delmas S, Vela C* et al. Risk factor in chronic renal allograft rejection: a case-control study at a single center // *Transplant. Proc.* 1996; Vol. 28: 2822.
90. *Nabas AME*. Mechanisms of experimental and clinical renal scarring // *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* / ed. Davison, Cameron, Grunfeld et al. 1998; Vol. 3: 1749–1776.
91. *Nankivell BJ, Kuypers DRJ, Fenton-Lee CA*. Histological injury and renal transplant outcome: the cumulative damage hypothesis // *Transplant. Proc.* 2001; Vol. 33: 1149–1150.
92. *Neilson EG*. Tubulointerstitial injury and its role in progressive renal damage: summary and concluding remarks // *Kidney Int.* 1994; Vol. 45; Suppl. 45: S116–S117.
93. *Neumayer HH, Huls S, Schreiber M*. Kidney from pediatric donor: risk versus benefit // *Clin. Nephrol.* 1994; Vol. 41; 2: 94–100.
94. *Nicholson ML, McCulloch TA, Harper SJ*. Early measurement of interstitial fibrosis predicts long-term renal function and graft survival in renal transplantation // *Br. J. Surg.* 1996; Vol. 83; 8: 1082–1085.
95. *Nicholson ML, Bailey E, Williams S*. Computerized histomorphometric assessment of protocol renal transplant biopsy specimens for surrogate markers of chronic rejection // *Transplantation* 1999; Vol. 68: 236–241.
96. *Oh C.K, Jeong HJ, Kim YS* et al. Clinical validity of Banff grading of chronic rejection in renal transplantation // *Transplant. Proc.* 1996; Vol. 28: 1441–1442.
97. *Opelz G, Wujciak T, Ritz E*. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure // *Kidney Int.* 1998; Vol. 53: 217–222.
98. *Opelz G* for the Collaborative Transplant Study. Chronic graft loss in kidney and heart transplant recipients // *Late graft loss* / ed. J.L. Touraine, J. Traeger, H. Betuel et al. Dordrecht/Boston/London 1997: 3–12.
99. *Pallardo LM, Sanchez J, Puig N* et al. Chronic rejection in 500 kidney transplant patients treated with cyclosporine: incidence and risk factor // *Transplant. Proc.* 1995; Vol. 27: 2215–2216.
100. *Paul LC*. Chronic allograft nephropathy: an update // *Kidney Int.* 1999; Vol. 56; 3: 783–93.
101. *Paul LC, Benediktsson H*. Post-transplant hypertension and chronic renal allograft failure // *Kidney Int.* 1995; Vol. 48: 34–37.
102. *Paul LC, Muralidharan A*. Immunological mechanism of chronic rejection // *Late graft loss* / ed. J.L. Touraine, J. Traeger, H. Betuel et al. Dordrecht/Boston/London 1997: 295–296.
103. *Paul LC*. Chronic renal transplant loss // *Kidney Int.* 1995; Vol. 47: 1491–1499.
104. *Paul LC, Sijpkens YWJ*. Early biomarkers for late graft loss // *Transplant. Proc.* 2001; Vol. 33: 1149–1150.
105. *Paul LC*. Immunologic risk factor for chronic renal allograft dysfunction // *Transplantation* 2001; Vol. 71; 11; Suppl. 5: 17–24.
106. *Peddi VR, Dean D E, Hariharan S*. Proteinuria following renal transplantation: correlation with histopathology and outcome // *Transplant. Proc.* 1997; Vol. 29: 101–103.
107. *Puyoo O, Rostaing L, Bernard E* et al. Risk factor of chronic rejection after renal transplantation: retrospective study of 201 patients // *Transplant. Proc.* 1998; Vol. 30: 2804–2806.
108. *Piazza A, Poggi E, Borelli L* et al. Relevance of posttransplant HLA class I and class II antibodies on renal graft outcome // *Transplant. Proc.* 2001; Vol. 33: 478–480.
109. *Poli F, Scalamogna M, Mascaretti M*. Genomic HLA-DR compatibility in long surviving transplants // *Transplantation* 1993; Vol. 56; 1: 97–100.
110. *Ponticelli C*. Progression of renal damage in chronic rejection // *Kidney Int.* 2000; Vol. 57; Suppl. 75: 62–70.
111. *Peeters J, Roels L, Vanrenterghem*. Chronic renal allograft failure: Clinical overview // *Kidney Int.* 1995; Vol. 48; Suppl. 52: 97–101.
112. *Ritz E*. Hypertonie und Niere. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 47 (11); 1997: 1297–1301.
113. *Ritz E, Schomig M, Wagner J*. Counteracting progression of renal disease. A look into the future // *Kidney Int.* 2000; Vol. 57; Suppl. 75: 71–76.
114. *Roodnat JJ, Mulder P.G.H.* Proteinuria and death risk in renal transplant population // *Transplant. Proc.* 2001; Vol. 33: 1170–1171.
115. *Rosenkranz AR, Mayer G*. Proteinuria in the transplanted patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; Vol. 15: 1290–1292.
116. *Sanchez-Fructuoso AI, Prats D, Marques M* et al. Does renal mass exert an independent effect on the determinants of antigen-dependent injury? // *Transplantation* 2001; Vol. 71; 3: 381–386.
117. *Sanders C.E., Curtis Jr. and J.J.* Role of hypertension in renal allograft dysfunction // *Kidney Int.* 1995; Vol. 48; Suppl. 52: 43–47.
118. *Sayegh M*. Why do we reject a graft? Role of indirect allorecognition in graft rejection // *Kidney Int.* 1999; Vol. 56: 1967–1979.
119. *Seron D, Moreso F, Ramon JM* et al. Protocol renal allograft biopsies and the design of clinical trials aimed to prevent or treat chronic allograft nephropathy // *Transplantation* 2000; Vol. 69; 9: 1849–55.
120. *Seron D, Moreso F, Bover J* et al. Evaluation of biopsy changes in early diagnosis of chronic transplant nephropathy // *Late graft loss* / ed. J.L. Touraine, J. Traeger, H. Betuel et al. Dordrecht/Boston/London 1997: 25–30.
121. *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.
122. *Sijpkens YWJ, Bruijn JA, Paul LC*. Chronic allograft nephropathy categorised in chronic interstitial and vascular rejection // *Transplant. Proc.* 2001; Vol. 33: 1153.
123. *Soles K, Axelsen RA, Benediktsson 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; Vol. 44: 411–422.
124. *Soles K*. Graft atherosclerosis and chronic rejection in the kidney // *Transplant. Proc.* 1997; Vol. 29: 2541.
125. *Soles K*. Renal allograft histopathology // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995: 44–50.
126. *Striker LJ*. Nephron reduction in man – lessons from the Os mouse // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; Vol. 13: 543–545.
127. *Supon P, Constantino D, Hao P* et al. Prevalence of donor-specific anti-HLA antibodies during episodes of renal allograft rejection // *Transplantation* 2001; Vol. 71; 4: 577–80.
128. *Terasaki PI, Koyama H, Cecka JM* et al. The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation // *Transplantation* 1994; Vol. 57; 10: 1450–1454.
129. *Thorogood J, Van Houwelingen J.C., Van Rood J.J.* et al. Factors Contributing to Long-Term Kidney Graft Survival in Eurotransplantat // *Transplantation* 1992; Vol. 54; 1: 152–158.
130. *Tullius S.G., Heemann U, Hancock W.W.* Long-term kidney isografts develop functional and morphological changes that mimic those of chronic allograft rejection // *Annals of Surgery* 1994; Vol. 220; 4: 425–35.
131. *Tullius S.G., Hancock W.W., Heemann U, Azuma H, Tilney NL*. Reversibility of chronic renal allograft rejection – Critical effect of time after transplantation suggests both host immune dependent and independent phases of progressive injury // *Transplantation* 1994; Vol. 58; 1: 93–99.
132. *Vanrenterghem Y.F.C.* Role of acute rejection in chronic rejection // *Transplant. Proc.* 1998; Vol. 30: 1240–1241.
133. *Vanrenterghem Y.F.C., Peeters J* for the Leuven Collaborative Group for Transplantation. The impact of acute rejection in the longterm outcome after renal transplantation // *Late graft loss* / ed. J.L. Touraine, J. Traeger, H. Betuel et al. Dordrecht/Boston/London 1997: 85–89.
134. *Vaskonen T, Mervaala E, Nevala R* et al. Development of chronic allograft rejection and arterial hypertension in Brown Norway rats after renal transplantation // *Blood Press.* 2000; Vol. 9; 2–3: 162–8.
135. *Vaithsala A, Verani R, Schoenberg L* et al. Proteinuria in cyclosporine-treated renal transplant recipients // *Transplantation* 1990; Vol. 49; 1: 35–41.
136. *Vella JP, Spadafora-Ferreira M, Murphy B* et al. Indirect allorecognition of major histocompatibility complex allopeptides in human renal transplant recipients with chronic graft dysfunction // *Transplantation* 1997; Vol. 64; 6: 795–800.
137. *Wada J, Shikata K, Makino H*. Novel approaches to unravel the genesis of glomerulosclerosis by new methodologies in molecular genetics // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; Vol. 14: 2551–2553.
138. *Walls J*. Role of proteinuria in progressive renal disease // *Am. J. Kidney Dis.* 2001; Vol. 37; Suppl. 2: 13–19.
139. *Weber M, Candinas D*. Immunologic matching between donor and recipient for solid organ transplantation // *Current Opinion in Organ Transplantation* 1997; Vol. 62: 151–156.
140. *Worthington JE, Martin S, Dyer PA*. An association between posttransplant antibody production and renal transplant rejection // *Transplant. Proc.* 2001; Vol. 33: 475–476.
141. *Zeier M, Opelz G, Schwenger V*. Effect of donor and recipient gender on longterm outcome in kidney transplantation // XXXVII congress of the ERA EDTA. Sept 17–20 Nice, France.
142. *Ziai F, Nagano H, Kusaka M* et al. Renal allograft protection with losartan in Fisher→Lewis rats: hemodynamic, macrophages and cytokines // *Kidney Int.* 2000; Vol. 57: 2618–2625.