

# К вопросу о значении специфических антигензависимых и неспецифических факторов в патогенезе хронической трансплантационной нефропатии

**Е.С. Столяревич, И.Г. Ким, И.М. Ильинский,  
И.И. Стенина, Р.Н. Трушкин, Н.А. Томилина**  
НИИ трансплантологии и искусственных органов Минздрава РФ, Москва

## The importance of specific antigen-dependent and non-specific independent factors in the pathogenesis of chronic transplant nephropathie

**E.S. Stoliarevitch, I.G. Kim, I.M. Ilinsky, I.I. Stenina, R.N. Trushkin, N.A. Tomilina**

*Ключевые слова: аллотрансплантация почки, трансплантационная нефропатия, факторы риска.*

Патогенез хронической трансплантационной нефропатии (ХТН), которая является основной причиной отдаленных потерь трансплантатов, во многом не ясен. Полагают, что в патогенезе имеют значение как антигензависимые, так и антигеннезависимые факторы. В настоящем исследовании изучены некоторые механизмы возникновения и прогрессирования ХТН. Среди последних специальное внимание уделено роли клинических синдромов – артериальной гипертензии (АГ) и протеинурии, а также характерных морфологических признаков ХТН – тубулоинтерстициального склероза (ТИС), гломерулосклероза и хронической трансплантационной гломерулопатии (ХТГ).

Результаты исследований показали, что в механизме возникновения ХОТ играют роль как антигензависимые, так и антигеннезависимые неспецифические факторы. Среди антигензависимых факторов патогенетическое значение имели неадекватность иммуносупрессии и кризы отторжения, но лишь те из них, которые отличались рефрактерностью к массивной иммуносупрессии и купировались только частично. Из неспецифических патогенетических факторов наиболее тесную связь с последующим возникновением ХТН имели: дисфункция трансплантата через 6 мес. после АТП, АГ и протеинурия.

Прогрессирование ХТН определялось, главным образом, уровнем креатинина плазмы в момент биопсии, выраженностью АГ и распространенностью ТИС. При этом действие каждого из этих факторов было независимым. Значение гломерулярной патологии до прогрессирования ХОТ оказалось не столь очевидным. Если гломерулосклероз оказывал значимое влияние на темпы прогрессирования ХТН, то наличие ХТГ ухудшало прогноз лишь при сочетании с выраженным ТИС.

Полученные данные позволяют считать, что в отличие от пусковых механизмов ХОТ важнейшими факторами его прогрессирования являются антигеннезависимые, опосредованные прогрессирующим нефросклерозом.

Chronic allograft nephropathy (CAN) is the major cause of late grafts loss. The aim of this study was to investigate the risk factors for CAN and the impact of some clinical and morphological factors in its progression. Acute rejection episodes and inadequate immunosuppression was a significant immunological risk factors of CAN. The nonspecific risk factors were renal graft dysfunction on sixth months after transplantation, hypertension and proteinuria. Hypertension and blood creatinine level at time of biopsy were found out to be significant determinants of progression of CAN. There was a close correlation between hypertension and proteinuria, although the latter turned out to be secondary to hypertension. The degree of tubulo-interstitial sclerosis (TIS) and glomerulosclerosis were significant and independent factors which correlated with the rate of CAN progression. Chronic transplant glomerulopathy influence the progression of CAN only accompanied by severe TIS.

Несмотря на значительный прогресс клинической трансплантологии, 5-летняя выживаемость трансплантационной трупной почки составляет лишь около 70% (рис. 1), а 10-летняя – 52% [33]. По общему признанию, среди причин, ограничивающих срок жизни реналь-

ного аллотрансплантата (РАТ), главную роль играет хроническая трансплантационная нефропатия (ХТН) [6, 9, 10, 51, 82, 86 и др.]. С морфологической точки зрения ХТН определяется как прогрессирующий нефросклероз, и в частности тубулоинтерстициальный

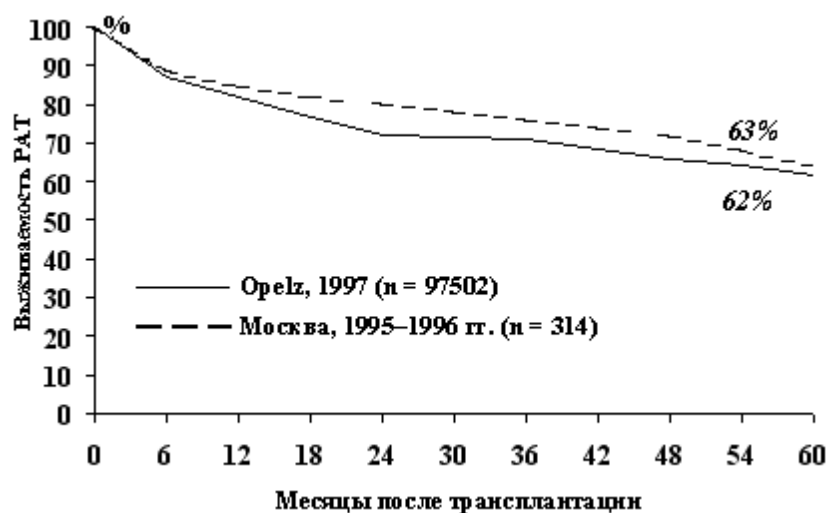


Рис. 1. Выживаемость ренальных аллотрансплантатов (РАТ)

фиброз (склероз интерстиция и атрофия канальцев), гломерулосклероз и фибропролиферативный эндартериит [31, 46, 86, 93, 95 и др.]. Патогенетические механизмы ХТН остаются предметом интенсивного изучения. За последние годы представления об этой патологии претерпели значительные изменения. Если ранее считалось, что ХТН возникает, главным образом, вследствие специфического ответа иммунной системы реципиента на трансплантационные антигены донора, то в настоящее время все более утверждается точка зрения, согласно которой оно инициируется различными, в том числе неспецифическими механизмами, результатом действия которых является прогрессирующий нефросклероз. Ряд авторов придерживается точки зрения, согласно которой ХТН возникает исключительно вследствие уменьшения массы действующих нефронов трансплантата, обусловленного разнообразными неспецифическими воздействиями [17, 18, 22, 23, 58 и др.]. В то же время другие исследователи, не отрицая значения неспецифических факторов, настаивают на одновременной роли и специфических иммунологических, антигензависимых механизмов [46, 56, 78, 82 и др.]. При этом некоторые авторы в рамках ХТН даже выделяют самостоятельную нозологическую форму, называемую хроническим отторжением трансплантата, подразумеваемая под ним исключительно антигензависимый процесс, морфологическим проявлением которого является фибропролиферативный васкулит и хроническая трансплантационная гломерулопатия [53, 60]. Вместе с тем иммунологическим факторам придается значение лишь в инициировании ХТН, тогда как ее прогрессирование связывают, главным образом, с действием неспецифических внутривисочечных механизмов, стимулирующих дальнейшее развитие нефросклероза. В частности, в последнее время значительное внимание исследователей привлечено к роли тубулоинтерстициального повреждения как фактора прогрессирования ХТН [68–70].

Целью настоящей работы явилось изучение значения ряда антигензависимых и неспецифических факторов в механизме возникновения и прогрессирования ХТН.

#### Материал и методы

Исследования включали ретроспективный анализ историй болезни 232 реципиентов с первичным трансплантатом от трупного донора, оперированных в НИИТиО МЗ РФ в 1989–1992 гг. и прослеженных не менее 12 мес. (в среднем  $53 \pm 27,6$  мес.) после аллотрансплантации почки (АТП), а также проспективное наблюдение (в течение  $19,3 \pm 1,54$  мес.) 93 из них, у которых ХТН была верифицирована морфологически.

О функциональном состоянии РАТ судили по показателям креатинина плазмы крови (Pcr) и максимальной осмолярности мочи ( $U_{osm\ max}$ ) в условиях 18-часовой дегидратации. Последняя рассматривалась как нормальная при величине более 750 мосм/кг. ХТН диагностировали при первом необратимом повышении Pcr выше  $0,13$  ммоль/л при отсутствии других причин дисфункции РАТ.

Скорость прогрессирования ХТН оценивалась по сроку наступления «почечной смерти». При выполнении расчетов «почечную смерть» констатировали при повышении Pcr более  $0,5$  ммоль/л.

Для выяснения значения в патогенезе ХТН изучавшихся факторов использованы многофакторная регрессионная модель Кокса, таблицы сопряженности, а также расчет выживаемости РАТ и так называемой актуаральной функциональной выживаемости (АФВ) РАТ, под которой понимали вероятность возникновения начальной стадии почечной недостаточности, обусловленной ХТН. Случаи летальных исходов с функционирующим РАТ рассматривали как потерянные из наблюдения. При оценке скорости прогрессирования ХТН рассчитывалась выживаемость РАТ с момента морфологической верификации диагноза. При проведении статистического анализа использовался пакет программ SPSS.

При выяснении патогенетических механизмов ХТН предметом изучения были 2 группы факторов: антигензависимые, включавшие режим иммуносупрессии и кризы отторжения, и антигеннезависимые (неспецифические), к которым были отнесены возраст и пол реципиента, тяжесть первоначального ишемического повреждения донорского органа, дисфункция РАТ к 6 месяцам после операции, артериальная гипертензия (АГ) и протеинурия, а также такие морфологические признаки, как тубулоинтерстициальный склероз (ТИС) и гломерулярная патология (хроническая трансплантационная гломерулопатия (ХТГ) и гломерулосклероз).

При использовании статистических методик были введены следующие градации изучаемых признаков:

- АГ: 1 – АД < 140/90 мм рт. ст.; 2 –  $140/90 < АД < 160/100$  мм рт. ст.; 3 – АД > 160/100 мм рт. ст.
- протеинурия: 1 – минимальная – < 0,5 г/сут; 2 – умеренная – 0,5–1,0 г/сут; 3 – выраженная – > 1 г/сут.

Морфологический диагноз ХТН был верифицирован на основании данных гистопатологического исследования нефробиоптата в соответствии с классификацией Banff [94]. Биоптат считался репрезентативным, если в нем имелось не менее 6 клубочков и 1 артерия.

В качестве основных морфологических критериев ХТН рассматривались: 1) тубулоинтерстициальный склероз, занимающий не менее 5% почечной паренхимы, и атрофия канальцев; 2) хроническая трансплантационная гломерулопатия (ХТГ), которая диагностировалась при выявлении утолщения и разрыхления базальной мембраны клубочков (БМК), расширения мезангия и его интерпозиции с образованием двухконтурных БМК; 3) фиброинтимальное утолщение интимы сосудов. При этом если последние 2 признака могли отсутствовать у ряда реципиентов, то наличие ТИС являлось обязательным признаком ХТН. При выяснении значения ТИС как фактора прогрессирования ХТН в соответствии с международной классификацией патологии почечных трансплантатов [94] были приняты следующие градации:

в) ТИС: 1 – минимальный – 6–25% площади коры; 2 – умеренный – 26–50% площади коры; 3 – выраженный – >50% площади коры.

### Результаты исследований

ХТН была констатирована у 129 из 232 (56%) больных. Почти в половине из них (у 63 человек) ее исходом была «почечная смерть».

Сроки выявления ХТН колебались в интервале от 1 до 70 мес. после АТП. 5-летняя АФВ РАТ была равна 45%, то есть у 55% из 232 прослеженных нами реципиентов ХТН выявлялась в первые 5 лет после АТП.

Кризисы отторжения в целом неблагоприятно влияли на 5-летнюю АФВ РАТ. При бескризовом течении она составила 54%, а у реципиентов, перенесших кризисы отторжения, – 36% ( $p < 0,0001$ ). Вместе с тем оказалось, что ранние обратимые кризисы отторжения на частоте ХТН существенно не сказывались (рис. 2). Частота выявления ХТН к концу 5-го года после АТП у реципиентов, перенесших ранние обратимые кризисы, составляла 49%, а при течении без кризов отторжения – 48%. В то же время после частично обратимых ранних кризов за тот же временной период ХТН развивалась в 92% случаев ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, имела значение и повторяемость кризов. В наших наблюдениях после повторных кризов вероятность ХТН возрастала в 2,4 раза (рис. 3). Соответственно, при течении с одним кризом через 5 лет после АТП ХТН отсутствовала у 40%, а при их повторяемости – только у 18% реципиентов ( $p < 0,033$ ).

Таким образом, для развития ХТН более значимыми оказались не сам факт возникновения криза отторжения, а его обратимость и повторяемость.

Другим иммунологическим фактором риска ХТН явилась неадекватность иммуносупрессии. Удалось установить, что 5-летняя АФВ трансплантатов составляет только 9% при недостаточном дозировании ЦиА, когда его содержание в крови на протяжении длительного срока не превышает 100 нг/мл. В то же время этот показатель существенно выше и равен 52% при адекватной дозировке ЦиА

( $p < 0,004$ ).

При сравнении эффективности 2 разных режимов иммуносупрессии, включавших преднизолон и циклоsporин, и различавшихся добавлением или отсутствием цитостатика азатиоприна, выяснилось, что при применении последнего 5-летнего АФВ РАТ была значимо выше (48%), чем при 2-компонентной терапии (21%) ( $p < 0,01$ ).

Среди изученных неспецифических, антигензависимых факторов риска ХТН в регрессионной модели Кокса выявилось значение только 3 из них: дисфункции РАТ через 6 месяцев после АТП, артериальной гипертензии (АГ) и протеинурии.

У реципиентов, у которых через 6 месяцев после операции Pcr был выше 0,13 ммоль/л, 2-летняя АФВ РАТ равнялась лишь 8%, но она достигала 82% у тех из них, у кого к этому сроку креатинин плазмы был нормальным ( $p < 0,00001$ ). В наших исследованиях удалось установить значимую связь ХТН не только с показателями Pcr через 6 месяцев после АТП, но и с U osm max, отражающей распространенность ТИС [12] ( $r = 0,19$ ;  $p < 0,00001$  и  $r = -0,03$ ;  $p = 0,002$  соответственно). В группе реципиентов, у которых через 6 мес. после АТП U osm

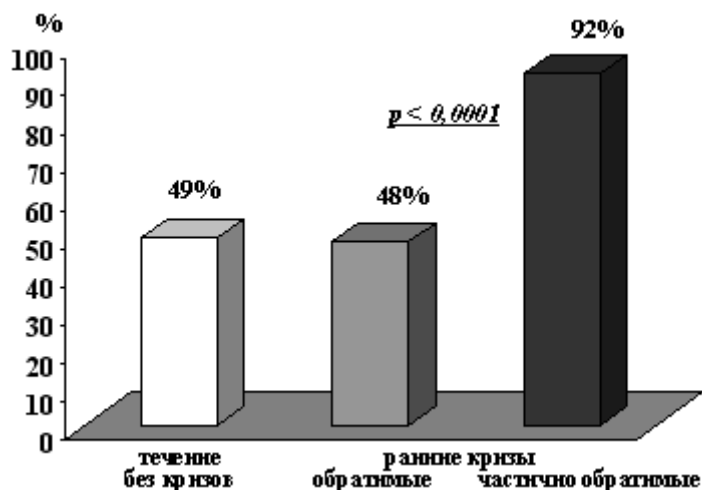


Рис. 2. Влияние тяжести ранних кризов отторжения на частоту ХОТ

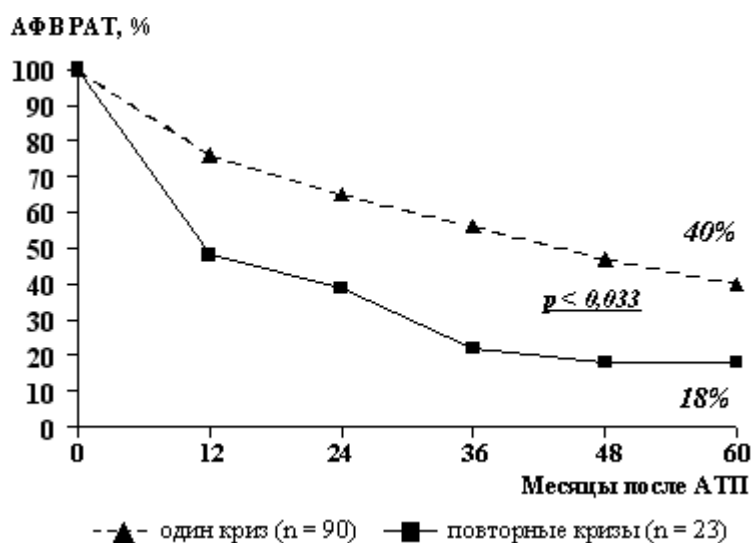


Рис. 3. Связь между повторными кризами отторжения и ХТН

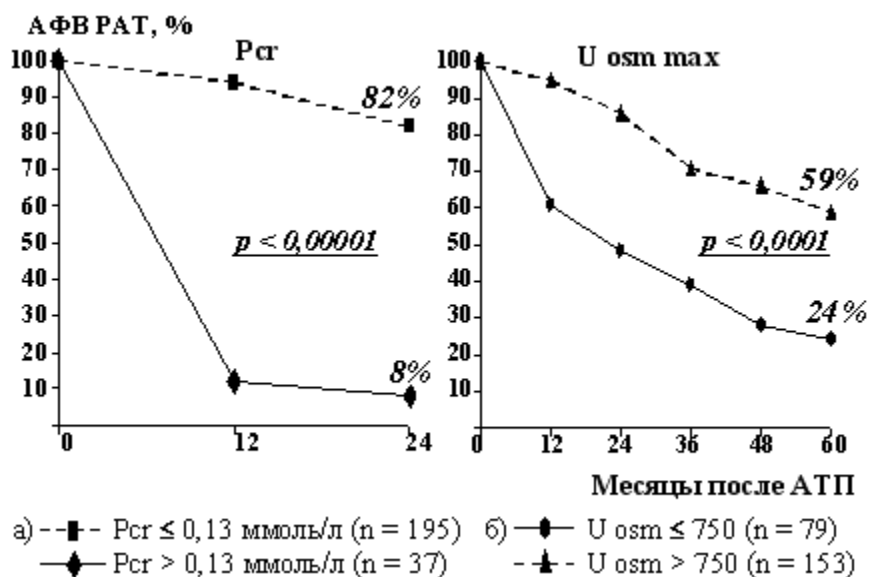


Рис. 4. Связь между дисфункцией РАТ (через 6 мес. после АТП) и частотой ХОТ

мах превышал 650 мосм/кг, 5-летняя АФВ РАТ достигала 59%, в то же время при сниженной способности к концентрированию мочи АФВ РАТ к тому же сроку составляла только 24% ( $p < 0,0001$ ) (рис. 4).

При изучении связи между уровнем АД и возникновением ХТН оказалось, что 5-летняя АФВ РАТ прямо зависит, во-первых, от факта АГ и, во-вторых, от ее выраженности. АФВ была максимальной (70%) при нормальном АД и минимальной (35%) при выраженной АГ ( $p < 0,01$ ). При умеренной АГ этот показатель имел промежуточное значение (49%). Выяснилось также, что в 83% случаев АГ возникла еще до выявления ХТН, тогда как вне связи с последующим ХТН она наблюдалась значительно реже – в 64% ( $p < 0,05$ ).

Протеинурию (экскреция белка более 0,5 г/сут) после АТП мы наблюдали только в 15% случаев. Тем не менее в таблице сопряженности между этим симптомом и последующей ХТН удалось выявить высоко значимую корреляцию ( $r = 0,13$ ;  $p < 0,001$ ). При неосложненном течении она наблюдалась лишь у 5% реципиентов, но выявлялась в 23% случаев среди тех из них, у кого позднее развилось ХТН ( $p < 0,05$ ). Таким образом, протеинурия, как и АГ, может рассматриваться как один из предикторов ХТН.

Следующий раздел работы касался изучения механизмов прогрессирования уже развившейся ХТН. Использование многофакторного анализа показало, что прогностически неблагоприятными факторами, способствующими прогрессированию ХТН, являются

молодой возраст реципиента, Rcr на момент биопсии, выраженность АГ, распространенность ТИС и наличие гломерулосклероза, причем наиболее весомым оказалось значение двух первых из перечисленных факторов.

При изучении выживаемости трансплантатов с момента морфологической верификации ХТН удалось установить, что в условиях выраженной АГ через 24 мес. после биопсии функция РАТ сохранялась только у 9% реципиентов, в то время как при нормотонии или умеренной АГ в те же сроки продолжали функционировать 60% и 69% РАТ соответственно.

Что касается протеинурии, то прогрессирование ХТН в ее отсутствие оказалось более медленным, чем у больных с повышенной экс-

кретцией белка ( $p < 0,05$ ). Казалось бы, эти данные противоречат результатам, полученным в регрессионной модели Кокса, не выявившим независимого значения протеинурии в прогрессировании ХТН. Однако между уровнями протеинурии и АД имелась определенная связь: экскреция белка была повышена только у 23% реципиентов с ХТН, протекавшей с нормальным АД, в 49% случаев при умеренной АГ и в 86% случаев – если АГ была выраженной. Коэффициент корреляции между этими параметрами составлял 0,408 ( $p < 0,01$ ) (рис. 5). В связи с этим, принимая во внимание выявленную нами высокую значимость АГ для прогноза ХТН, естественно предположить, что более медленное прогрессирование нефропатии при отсутствии протеинурии и его ускорение при повышенной экскреции белка у обследованных реципиентов обусловлено не столько непосредственным эффектом протеинурии, сколько действием АГ, характерной для этих больных. Для уточнения этого вопроса мы сравнили скорость прогрессирования ХТН у реципиентов с сопоставимой (умеренной) АГ. При сравнении кривых выживаемости выяснилось, что различия между ними были незначимы ( $p = 0,14$ ). Через 1 и 3 года после биопсии у больных с протеинурией более 0,5 г/сут функционировало 70%

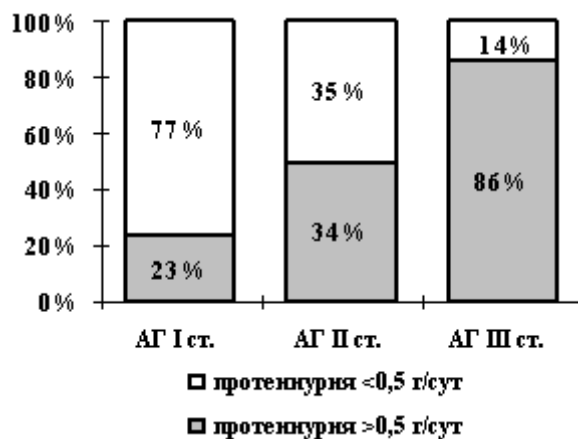


Рис. 5. Взаимосвязь между АГ и протеинурией

Таблица 1

Факторы риска прогрессирования ХТН

Фактор	Коэффициент регрессии	p
Возраст	14,4	0,0001
Rcr на момент биопсии	13,6	0,0002
Протеинурия	0,03	0,86
АД	7,56	0,006
ТИС	7,69	0,006
ХТГ	2,64	0,1
Гломерулосклероз	13,6	0,039



и 56% соответственно, а у пациентов, не имевших протеинурии (экскреция белка менее 0,5 г/сут), этот показатель был равен 82% и 72% соответственно.

На рис. 6 представлены данные о выживаемости РАТ при ХТН в зависимости от выраженности ТИС. При выраженном ТИС по истечении 1 года после верификации ХТН прекращение функции РАТ констатировано у 79% реципиентов, тогда как в случаях слабого или умеренного ТИС такой исход наблюдался только у 18% и 27% больных соответственно ( $p < 0,01$ ).

Однако было бы некорректно говорить о влиянии ТИС, не принимая во внимание характер сопутствующей гломерулярной патологии. Поэтому мы проследили судьбу РАТ при ХТН, проявлявшейся только изолированным ТИС. При этом выявилась та же закономерность: при изолированном выраженном ТИС отмечалась более высокая скорость прогрессирования ХТН в сравнении со случаями, когда ТИС был умеренным или минимальным ( $p = 0,03$ ). Выживаемость РАТ через 12 месяцев после верификации диагноза ХТН составляла 58,90 и 82%, а через 24 месяца – 47,66 и 73% соответственно (рис. 7). Интересно, что различий в прогрессировании ХТН при изолированном ТИС 1-й и 2-й степени не отмечалось. Сравнение выживаемости РАТ в зависимости от тяжести ТИС при ХТН, протекавшей с сопоставимой гломерулярной патологией также выявляет важную роль распространенности ТИС для скорости прогрессирования. При минимальном и умеренном ТИС, даже при наличии гломерулосклероза, выживаемость РАТ через 24 месяца после биопсии составляла 33%, тогда как при выраженном ТИС и гломерулосклерозе уже через 23 месяца все трансплантаты прекратили функционировать ( $p = 0,012$ ). Точно так же при ХТГ и слабом или умеренном ТИС актуаральная выживаемость РАТ была значимо выше, чем в группе реципиентов, у которых ХТГ сочеталась с выраженным ТИС. Выживаемость РАТ через 24 месяца после биопсии составляла 70% и 14% соответственно ( $p < 0,01$ ).

Скорость прогрессирования ХТН определялась также наличием гломерулярной патологии ( $p < 0,01$ ) (рис. 8). Для уточнения этого вопроса мы проследили выживаемость РАТ с момента биопсии в группах пациентов, у которых ХТН протекала без повреждения клубочков (60 человек), с ХТГ (18 человек) и гломерулосклерозом (24 человека).

Как показано на рис. 9, выявление ХТГ или гломерулосклероза значимо ухудшало прогноз в течение первых 12 месяцев наблюдения: однолетняя выживаемость РАТ составляла 53% и 51% при гломерулосклерозе и ХТГ соответственно, но она была равна 80%, если гломерулярная патология отсутствовала. При этом основное снижение выживаемости (на 40%) пришлось на первые

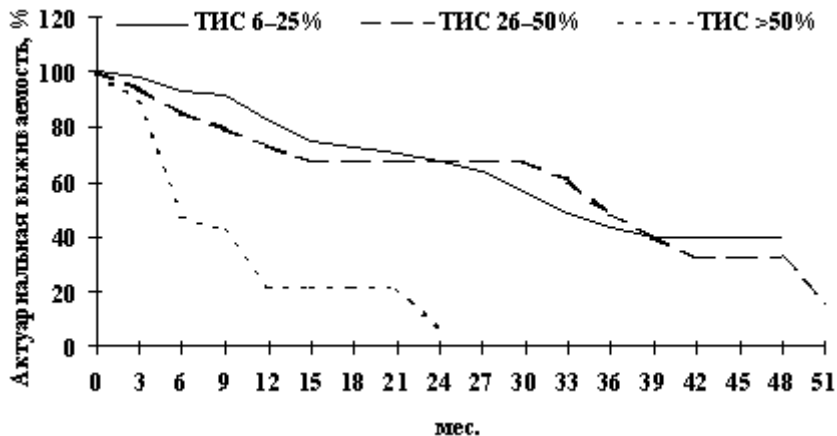


Рис. 6. Связь между выраженностью ТИС и скоростью прогрессирования ХТН

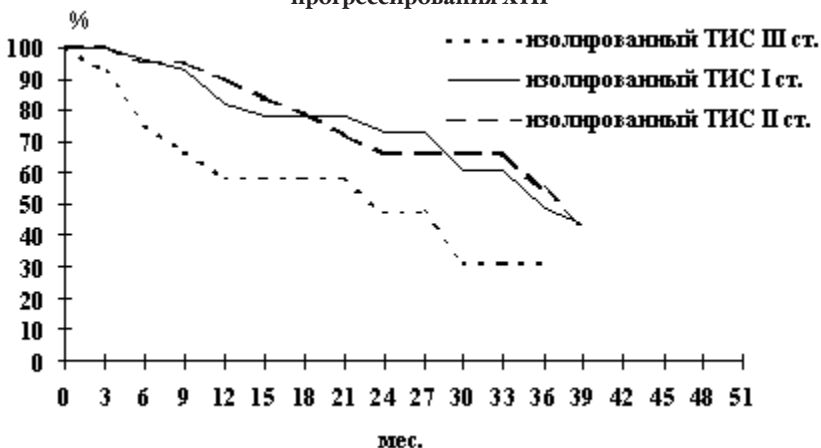


Рис. 7. Связь между выраженностью ТИС и скоростью прогрессирования ХТН (у больных с изолированным ТИС)

6 месяцев с момента биопсии.

На более поздних сроках при ХТГ прослеживалась та же тенденция, однако различия между кривыми у больных с ХТГ и без гломерулярной патологии сглаживались, и в целом за 4-летний период наблюдения они были статистически не значимыми ( $p = 0,06$ ). Выживаемость трансплантатов через 2 и 3 года с момента биопсии составляла у больных с ХТГ 47% и 31%, а в отсутствие гломерулярной патологии – 68% и 48% соответственно (рис. 9).

При анализе представленных данных у больных с

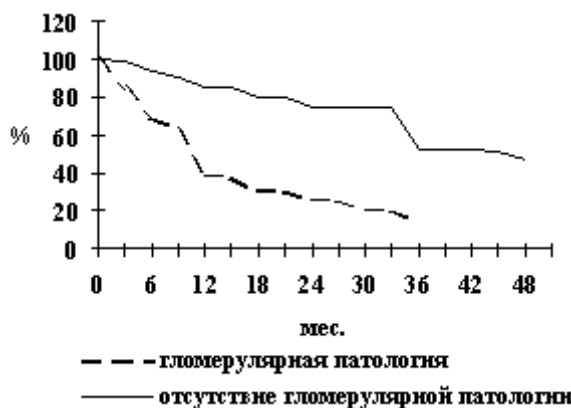


Рис. 8. Влияние гломерулярной патологии на скорость прогрессирования ХТН

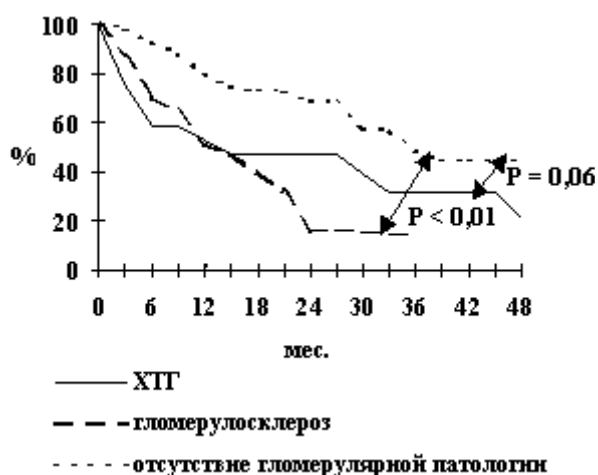


Рис. 9. Влияние разных вариантов гломерулярной патологии на скорость прогрессирования ХТГ

ХТГ обратили на себя внимание различия в выраженности сопутствующего ей ТИС. Поэтому для оценки непосредственного влияния ХТГ на течение нефропатии мы проследили темпы ее прогрессирования у больных с изолированным ТИС и с ХТГ, сочетавшейся с ТИС сопоставимой тяжести. Оказалось, что в случаях, когда ХТГ сопровождалась лишь минимальным или умеренным ТИС, скорость ее прогрессирования практически не отличалась от таковой при изолированном ТИС. Однолетняя выживаемость РАТ составляла у этих реципиентов 80% и 85% соответственно, а 2-летняя в обеих группах была равна 70%. В то же время темпы прогрессирования ХТН при сочетании ХТГ с выраженным ТИС были значимо выше, чем при изолированном выраженном ТИС: однолетняя выживаемость РАТ в случаях ХТГ с сопутствующим тяжелым ТИС составляла 14%, а в случаях, когда последний не сочетался с ХТГ, она была равна 58% соответственно ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, выяснилось, что ХТГ резко ухудшает прогноз нефропатии лишь в случаях ее сочетания с выраженным ТИС.

Гломерулосклероз также ускорял течение ХТН. Выживаемость РАТ через 2 и 3 года после биопсии составляла у больных с гломерулосклерозом 16% и 14%, а в отсутствие последнего она была равна 68% и 48% соответственно (рис. 9).

### Обсуждение

В последние годы в литературе все шире обсуждается вопрос о факторах риска и патогенетических механизмах возникновения и прогрессирования ХТН. При этом рассматривается значение как иммунологических, антигензависимых, так и неспецифических факторов [53, 56, 78, 80 и др.].

В пользу патогенетической роли иммунологических механизмов приводятся данные о влиянии на возникновение ХТН кризов отторжения, неадекватной иммуносупрессии и степени гистосовместимости [3, 10, 35, 46, 104, 105].

Наши наблюдения, как и материалы других авторов [6, 73, 32, 47], показывают, что вероятность постепенного прекращения функции трансплантата возрастает при недостаточной дозировке ЦиА. В настоящем ис-

следовании отчетливо выявилось снижение 5-летней выживаемости трансплантатов при низкой концентрации ЦиА, когда его содержание в крови на протяжении длительного срока не превышало 100 нг/мл. Кроме того, в наших наблюдениях выяснилось, что на отдаленные результаты трансплантации почки значимо влияет применение азатиоприна. Полученные нами данные в известной мере противоречат результатам других исследователей, не наблюдавших подобных различий [18, 21]. Однако следует отметить, что в отличие от упомянутых авторов после отмены азатиоприна мы не стремились поддерживать более высокую концентрацию ЦиА в крови. Возможно, именно этот фактор – недостаточная в отсутствие азатиоприна доза ЦиА – и сказался отрицательно на отдаленных результатах АТП у наблюдавшихся нами больных. С другой стороны, полученные данные согласуются с результатами исследований Opelz [73], согласно которым азатиоприн имеет важное значение для отдаленной выживаемости трансплантатов, и комбинация его с ЦиА при полном исключении кортикостероидов обеспечивает максимальный успех трансплантации почки.

Наиболее существенным аргументом в пользу значения иммунологических механизмов в патогенезе ХТН является связь между его возникновением и кризами отторжения [57, 63, 103, 105 и др.]. Эта связь с очевидностью прослеживается и в нашем исследовании. 5-летняя АВФ РАТ при бескризовом течении была статистически значимо выше, чем у реципиентов, перенесших кризы отторжения. Вместе с тем, как и ряд других авторов [14, 25, 67], мы установили, что отрицательное влияние на судьбу трансплантата имеют не все кризы, а лишь тяжелые, критерием которых в наших наблюдениях было неполное восстановление функции РАТ. Таким образом, для развития ХТН более значимым оказался не сам факт возникновения криза отторжения, а его тяжесть и обратимость.

Другим аспектом значения кризов отторжения как пускового механизма ХТН является их повторяемость. Мнения исследователей по этому вопросу неоднозначны. Secka et al. [25], Lindholm et al. [57] установили, что период полужизни РАТ значимо снижается после кризов отторжения независимо от их количества. По данным этих авторов, у реципиентов с бескризовым течением он равен 12,5 лет, в то время как у тех из них, кто перенес 1 или более кризов – 6,6 лет ( $p < 0,0001$ ). С другой стороны, Vanrenterghem [104], Matas et al. [63] полагают, что только повторные эпизоды отторжения сказываются отрицательно на отдаленных результатах АТП. Наши данные, в известной мере, согласуются с результатами двух первых групп авторов: 5-летняя АВФ РАТ при бескризовом течении составляла 54%, у реципиентов, перенесших 1 криз отторжения – 40%, а после повторных кризов только в 18%. Следует отметить, однако, что повторные кризы у наблюдавшихся нами больных возникали относительно редко, и недостаточный объем материала не позволяет проанализировать их влияние на судьбу РАТ в зависимости от обратимости. Этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

В публикациях последних лет все чаще обсуждается вопрос о ранних предикторах ХТН, среди которых важнейшая роль отводится дисфункции РАТ через 4–6 месяцев после АТП. В наших исследованиях, как и в ра-

ботах Flechner et al. [35], Cosio et al. [28], выявилась высоко значимая корреляция между уровнем Pcr через 6 мес. после операции и последующей ХТН ( $p < 0,0001$ ). Как известно, показатели Pcr находятся в прямой зависимости от величины клубочковой фильтрации – признанного мерила МДН [4, 6, 7], и повышение Pcr отражает уменьшение МДН. Значение последнего в патогенезе ХТН подтверждается высоко значимой связью между Pcr через 6 месяцев после АТП и отдаленной судьбой РАТ. Следует подчеркнуть, что показатели Pcr к 6 месяцам после АТП в наших наблюдениях коррелировали с ранними кризами отторжения, но не с дисфункцией РАТ в ближайшем послеоперационном периоде. Можно полагать, следовательно, что в наблюдавшихся нами случаях этот показатель отражал не тяжесть первоначального ишемического повреждения РАТ, но, главным образом, неполное восстановление МДН после ранних кризов отторжения. Эти данные еще более подчеркивают значение необратимости последних в патогенезе ХТН.

Кроме того, мы обнаружили связь между  $U_{osm\ max}$  и АФВ РАТ. Еще ранее мы показали, что снижение  $U_{osm\ max}$  может на 6 и более месяцев предшествовать клинической манифестации хронического отторжения трансплантата [6]. В исследованиях М.Я. Ратнер было доказано, что снижение  $U_{osm\ max}$  является надежным маркером тубулоинтерстициальных изменений, в частности ТИС [4]. С другой стороны, исследования Furness [37] так же, как и ряд других работ [40, 69, 70, 92], продемонстрировали, что ТИС выявляется при ХТН за несколько месяцев до ее клинической манифестации, что полностью согласуется с результатами наших функциональных исследований. Таким образом, имеются все основания считать, что снижение  $U_{osm\ max}$  можно рассматривать как ранний предиктор ХТН.

При анализе факторов риска ХТН особое внимание привлекает к себе АГ. Мы наблюдали ее примерно также часто (в 74% случаев), как и другие авторы [26].

АГ после АТП отличается сложным генезом. В ее основе могут лежать отторжение, стеноз артерии РАТ, прессорный эффект собственных почек реципиента, побочное действие иммуносупрессантов [19, 26, 50, 77]. Независимо от механизма АГ неизбежно влияет на судьбу РАТ подобно тому, как это происходит при поражениях собственных почек [85]. В наших наблюдениях 5-летняя выживаемость РАТ прямо зависела как от факта АГ, так и от ее выраженности. Продолжительность периода удовлетворительной функции РАТ была максимальной при нормальном АД и минимальной при выраженной АГ. Эти данные полностью согласуются с результатами исследований Opelz et al. [74], которые на большом клиническом материале установили высоко значимую зависимость отдаленной судьбы РАТ от уровня АД. В свою очередь, Ritz [84] продемонстрировал важное значение даже минимального повышения диастолического АД: среди реципиентов, которые к концу 1 года после АТП имели нормальный Pcr и не нуждались в гипотензивной терапии, функция РАТ через 6 лет после операции при диастолическом АД не более 60 мм рт. ст. была на 15% выше, чем у тех из них, у которых последнее достигало 90 мм рт. ст.

Изложенные данные позволяют рассматривать АГ как один из патогенетических механизмов, способствующих возникновению ХТН. С другой стороны,

очевидно, что повышение АД является и одним из ее ранних предикторов. Об этом, в частности, свидетельствуют установленные нами различия в частоте повышения АД и, особенно, в частоте выраженной АГ в периоде удовлетворительной функции РАТ. Среди реципиентов, у которых далее была констатирована ХТН, АГ наблюдалась в 83% случаев, тогда как при неосложненном течении – в 64%. Еще очевиднее эти различия при сравнении частоты выраженной АГ: 41% и 17% соответственно.

В литературе последних лет дискутируется вопрос о роли системной АГ в механизме прогрессирования ХТН [64, 77, 85]. На экспериментальной модели было доказано, что независимо от механизма возникновения, в условиях уменьшения МДН, одним из вариантов которого является функционирование единственной аллогенной почки, нарушается нормальный механизм ауторегуляции тонуса афферентных артериол. Это приводит к трансмиссии системной гипертензии на капиллярный кровоток, что усугубляет внутривенную гипертензию и связанный с этим гломерулосклероз [77]. Имеются также и клинические исследования, демонстрирующие влияние АГ на прогрессирование ХТН [64]. Результаты наших исследований полностью согласуются с этими литературными данными: 2-летняя выживаемость РАТ с момента выявления ХТН у пациентов с нормотонией и умеренной АГ составляла 60% и 69% соответственно. В то же время при выраженной АГ этот показатель снижался до 9%. Полученные данные убедительно демонстрируют значение АГ как независимого фактора прогрессирования ХТН.

Другим синдромом, специально присущим ХТН, является протеинурия [6, 10, 15, 36]. Рядом авторов она рассматривается также и как фактор риска последнего [3, 87]. В исследовании First с соавторами у 77% пациентов после АТП, имевших протеинурию более 2 г/сутки, в течение года развилась ХТН, и лишь в 23% случаев функция РАТ оставалась стабильной [36]. В наших наблюдениях повышенная экскреция белка (более 0,5 г/сут) отмечена только в 15% случаев. Тем не менее, между повышенной экскрецией белка и последующей ХТН удалось выявить высоко значимую корреляцию. На фоне стабильной удовлетворительной функции РАТ и при течении, не осложненном ХТН, на протяжении всего периода наблюдения протеинурию удалось наблюдать у 5% реципиентов. В то же время она возникала в 23% случаев среди тех пациентов, у которых позднее выявилась ХТН ( $p < 0,05$ ). Таким образом, протеинурия, как и АГ, может рассматриваться как один из предикторов ХТН.

Интересно, что в отличие от АГ протеинурия значительно коррелировала с кризами отторжения и существенно чаще возникала в случаях их рефрактерности к терапии. С другой стороны, она определялась характером поражения клубочков. Экскреция белка максимальна при ХТН, несколько меньше при гломерулосклерозе и практически не наблюдается в отсутствие гломерулярной патологии [5]. Таким образом, представляется весьма вероятным, что повышенная экскреция белка возникает как симптом гломерулопатии, обусловленной действием антигензависимых механизмов отторжения.

В то же время, по современным представлениям, повышение проницаемости клубочкового фильтра для



белка независимо от его природы приводит к повреждению эпителия проксимальных канальцев и инициирует тубулоинтерстициальный склероз [88]. Исходя из сказанного, следует, что протеинурия должна влиять и на темпы прогрессирования ХТН, что подтверждается в работе Peddi с соавторами [81]. По их данным, период полужизни трансплантата у больных с протеинурией составил 5,6 лет, тогда как у больных без протеинурии этот показатель был равен 16,5 лет. Однако в наших исследованиях это предположение не подтвердилось – при сопоставимом уровне АД темпы прогрессирования ХТН у пациентов с протеинурией и без нее значимо не различались ( $p = 0,14$ ).

Общепризнано, что скорость прогрессирования ХТН в значительной степени определяется тяжестью тубулоинтерстициальных повреждений [16, 88, 106]. В ряде публикаций приводятся данные о том, что увеличение объема интерстициального матрикса на доклинической стадии ХТН является предвестником дальнейшего снижения функции РАТ [69, 70, 92]. Так, согласно данным Seron, увеличение объема интерстициального матрикса является предвестником снижения в дальнейшем функции РАТ [92]: 2-годичная выживаемость РАТ у этих больных была значимо ниже, а средний уровень креатинина плазмы через 2 года после биопсии – выше, чем у больных без признаков ХТН. Широко обсуждается также значение отдельных доклинических признаков ХТН, прежде всего ТИС, для отдаленной выживаемости РАТ. Nankivell с соавторами установил, что ТИС, выявляемый при контрольной («протокольной») биопсии через 3 мес. после АТП, являлся фактором риска ХТН [67]. Выраженность ТИС строго коррелировала с показателями 10-летней выживаемости РАТ. При отсутствии ТИС последняя составляла 90,4%, при ТИС I ст. – 81%, а при ТИС II–III ст. – 57,9%. Сходные данные получил Nicholson с соавторами, который, оценивая распространенность ТИС иммуногистохимическим методом по свечению коллагена III типа, также выявил обратную корреляцию между этим показателем и отдаленной выживаемостью РАТ [70]. Наши исследования касались значения ТИС как самостоятельного фактора прогрессирования уже в стадии клинически выраженной ХТН. Оказалось, что при сопоставимой гломерулярной патологии прогноз прямо зависел от выраженности ТИС. Эти данные так же, как и результаты многофакторного анализа, свидетельствуют о первостепенной роли ТИС в механизме прогрессирования ХТН.

Вопрос о роли гломерулярной патологии изучен недостаточно: если значение гломерулосклероза подтверждается в работе Cosio [28], то данные о влиянии ХТГ на прогрессирование нефропатии противоречивы [41]. В нашем исследовании, как и в работах других авторов, не удалось выявить самостоятельного значения ХТГ. Однако ее присутствие резко ухудшало прогноз в тех случаях, когда она сочеталась с выраженным ТИС, по сравнению с изолированным ТИС такой же степени. В свою очередь, гломерулосклероз оказывал независимое влияние на скорость прогрессирования ХТН.

Таким образом, анализ литературы и собственных данных свидетельствует о том, что в патогенезе ХТН наряду с антигензависимыми факторами все более важную роль играют неспецифические механизмы. При этом, если в инициации ХТН имеют значение и те

и другие механизмы (кризы отторжения, адекватность иммуносупрессии, АГ, протеинурия и уменьшение МДН), то на темпы прогрессирования ХТН оказывают влияние, прежде всего, неспецифические факторы, такие, как АГ, выраженность ТИС и гломерулосклероз.

В связи с этим дальнейшие исследования, направленные на изучение взаимосвязи этих механизмов, позволят разработать рациональные подходы к профилактике и лечению ХТН с целью снижения темпов ее прогрессирования и улучшения таким образом отдаленных результатов трансплантации почки.

## Литература

1. Бирюкова Л.С. Осморегулирующая функция аллотрансплантированной почки и некоторые механизмы ее нарушения на разных этапах посттрансплантационного периода: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1988. – 25 с.
2. Гинецинский А.Г. Методы количественной оценки функции почек // Физиологические методы в клинической практике. – Л., 1952. – С. 139–184.
3. Ким И.Г. Отдаленные результаты трансплантации почки и факторы риска хронического отторжения: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1999.
4. Ратнер М.Я. Оценка почечных функций и классификация их расстройств при заболевании почек // Ренальные дисфункции / Под ред. М.Я. Ратнер, В.В. Серова, Н.А. Томилиной. – М.: Медицина, 1977. – С. 32–42.
5. Столяревич Е.С., Ильинский И.М., Тырин В.В., Томилина Н.А. Хроническая трансплантационная нефропатия: клинико-морфологические сопоставления // Нефрология и диализ. – 2001 – Т. 3. – № 1. – С. 78–84.
6. Томилина Н.А. Нефропатия отторжения (диагностика, клинические варианты течения, антикоагулянтно-антиагрегантная терапия): Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1988.
7. Томилина Н.А. Расстройства функций почечного аллотрансплантата // Ренальные дисфункции / Под ред. М.Я. Ратнер, В.В. Серова, Н.А. Томилиной. – М.: Медицина, 1977. – С. 221–250.
8. Цветков Д.В., Шаршаткин А.В., Милосердов И.А., Мойсюк Я.Г., Балакирев Э.М. Некоторые факторы, влияющие на выживаемость почечных трансплантатов // Трансплантология и искусственные органы. – 1998. – № 1. – С. 30–37.
9. Шумаков В.И., Левицкий Э.Р., Порядин Н.Ф. Синдром отторжения при трансплантации почки. – М.: Медицина, 1982. – С. 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. – С. 194–196.
11. Albrechtsen D., Berg R.J., Rugstad H.E. et al. Blood and Plasma Cyclosporine Levels in Renal Transplantation // Transplant. Proc. – 1986. – Vol. 18. – P. 44–46.
12. Almond H.S., Matas A., Gillingham K. et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients // Transplantation. – 1993. – Vol. 55. – P. 752–757.
13. Anderson S., Renke H.G., Brenner B.M. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension // J. of Clin. Invest. – 1986. – Vol. 77. – P. 1993–2000.
14. Basadonna G.P., Matas A.J. et al. Early versus late acute renal allograft rejection: Impact on chronic rejection // Transplantation. – 1993. – Vol. 55. – P. 993–995.
15. Barnas U., Mayer G. Glomerular proteinuria in renal transplant patients: Mechanisms and treatment // Kidney Int. – 1997. – Vol. 52. – Suppl. 63. – P. 78–80.
16. Bohle 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 4th Bari seminar in nephrology. Bari. Italy, 1990. – P. 29–36.
17. Brenner B.M., Milford E.L. Nephron underdosing: a programmed cause of chronic renal allograft failure // Am. J. Kidney Dis. – 1993. – Vol. 21. – P. 66–72.
18. Brenner B.M., Mackenzie H.S. Nephron endowment and pathogenesis of chronic renal failure // Late graft loss / ed. J.L. Touraine, J.



- Traeger, H. Betuel et al. – Dordrecht / Boston / London, 1997. – P. 93–100.
19. *Bock HA*. Chronic rejection and hypertension: a chicken-and-egg problem // *Nephrol. Dial. Transplant.*: Editorial Comments. – 1995. – P. 1126–1128.
  20. *Busson M., Prevost P., Bignon J.D.* et al. Multifactorial analysis of the outcome of 6430 cadaver kidney grafts // *Transplant. Int.* – 1992. – Vol. 5. – P. 162–164.
  21. *Chapman J.R.* Changing the regimen // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1995. – Vol. 10. – Suppl. 1. – P. 51–57.
  22. *Chertow G.M., Brenner B.M., Mackenzie H.S., Milford E.L.* Non-immunologic predictors of chronic renal allograft failure: Data from the United Network of Organ Sharing // *Kidney Int.* – 1995. – P. 48–51.
  23. *Chertow G.M., Brenner B.M., Mori M., Mackenzie H.S., Milford E.L.* Antigen-independent determinants of graft survival in living-related kidney transplantation // *Kidney Int.* – 1997. – Vol. 52. – Suppl. 63. – P. 84–86.
  24. *Cecka J.M., Terasaki P.I.* The UNOS Scientific Renal Transplant Registry, in *Clinical Transplants, 1995* / ed. J.M. Cecka, P.I. Terasaki // Los Angeles: UCLA Tissue Laboratory. – 1996. – P. 1–18.
  25. *Cecka J.M., Terasaki P.I.* Early rejection episodes // In: P.I. Terasaki ed. *Clinical Transplants 1989*. Los Angeles: UCLA Tissue Laboratory. – 1989. – P. 425–434.
  26. *Curtis J.J.* Treatment of hypertension in renal allograft patients: Does drug selection make a difference? // *Kidney Int.* – 1997. – Vol. 52. – P. 75–77.
  27. *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. – P. 1611–1615.
  28. *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). – P. 731–738.
  29. *Crocker B.V., Ramos E.L.* Pathology of Renal Allograft // *Renal Pathology* / ed. C.C. Tisher, B.M. Brenner. – 1994. – P. 1591–1632.
  30. *Danovitch G.M.* Handbook of kidney transplantation // USA Philadelphia. – 2001.
  31. *Dische F.* Renal pathology // Oxford university press. – 1995.
  32. *Dunn J., Grevel J., Napoli K.* et al. The impact of steady-state cyclosporine concentrations on renal allograft outcome // *Transplantation.* – 1990. – Vol. 49. – P. 30–34.
  33. *European best practice guidelines for renal transplantation // Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2000. – Vol. 15. – Suppl. 7. – P. 4–5.
  34. *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. – P. 22–26.
  35. *Flechner S.M., Modlin C.S., Serrano D.P., Goldfarb D.A., Papaicik D., Mastroianni B., Goormastic M., Novick A.C.* Determinants of chronic renal allograft rejection in cyclosporine-treated recipients // *Transplantation.* – 1996. – Vol. 62. – P. 1235–1241.
  36. *First M.R., Vaidya P.N.* et al. Proteinuria following transplantation // *Transplantation.* – 1984. – Vol. 38. – P. 607–612.
  37. *Furmess.* Histopathology of chronic renal allograft dysfunction // *Transplantation.* – 2001. – Vol. 71. – № 11. – SS31–37.
  38. *Gjertson D.W.* Survival trends in long-term first cadaver-donor kidney transplants // *Clinical transplants* / ed. J.M. Cecka, P.I. Terasaki. – Los Angeles, 1992. – P. 225–235.
  39. *Goodman W.G., Danovitch G.M.* Options for Patients with End-Stage Renal Disease // *Handbook of Kidney Transplantation* / ed. Gabriel M. Danovitch, Lippinkott Williams a. Wilkins. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hon Kong, Sydney, Tokio, 2001. – P. 1–16.
  40. *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. – Sept. – Vol. 9. – P. 174–182.
  41. *Habib R., Zurowska A., Hinglais A.* A specific glomerular lesion of the graft-allograft glomerulopathy // *Kidney Int.* – 1993. – Vol. 44. – Suppl. 42. – P. S104–S111.
  42. *Hayry P.* Immunology of transplant rejection // *Ann. Clin. Res.* – 1981. – Vol. 13. – № 4–5. – P. 172–198.
  43. *Hostetter T.H.* Chronic transplant rejection // *Kidney Int.* – 1994. – Vol. 46. – P. 266–279.
  44. *Isoniemi H., Lehtonen S., Salmela K., Abonen J.* Does delayed kidney graft function increase the risk of chronic rejection? // *Transplant. Int.* – 1996. – Vol. 9. – Suppl. 1. – P. 5–7.
  45. *Isoniemi H.M., Abonen J., Tikkanen M.J.* et al. Long-term consequences of different immunosuppressive regimens for renal allografts // *Transplantation.* – 1993. – Vol. 55. – P. 494–499.
  46. *Kaban B.D., Ponticelli C.* Principles and Practica of Renal Transplantation.
  47. *Kaban B.D., Grevel J.* Optimization of cyclosporine therapy in renal transplantation by a pharmacokinetic strategy // *Transplantation.* – 1988. – Vol. 46. – P. 631–644.
  48. *Kaban B.D.* Summary on Therapeutic Drug Monitoring for Renal Transplantation // *Transplant. Proc.* – 1990. – Vol. 22. – P. 1348–1351.
  49. *Kaban B.D.* Pharmacokinetics of cyclosporin formulations and their relationship to clinical outcome // *Focus on medicine.* – 1998. – № 13. – P. 3–6.
  50. *Kaplan N.M.* Clinical Hypertension. – 1998. – P. 181–273.
  51. *Kasiske B.L.* Clinical correlates to chronic renal allograft rejection // *Kidney Int.* – 1997. – Vol. 52. – Suppl. 63. – P. 71–74.
  52. *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. – P. 514–524.
  53. *Kreis N.A., Ponticelli C.* Causes of late renal allograft loss: chronic allograft dysfunction, death, and other factors // *Transplantation.* – 2001. – Vol. 71. – SS5. – № 11.
  54. *Kunz R., Neumayr H.H.* Maintenance therapy with triple versus double immunosuppressive regimen in renal transplantation // *Transplantation.* – 1997. – Vol. 63. – P. 386–392.
  55. *Leggat J.E., Ojo A.O., Leichtman A.B., Port F.K.* et al. Long-term renal allograft survival // *Transplantation.* – 1997. – Vol. 63. – P. 1268–1272.
  56. *Lemstrom K., Koskinen P., Hyary P.* Molecular mechanisms of chronic renal allograft rejection // *Kidney Int.* – 1995. – Vol. 52. – P. 2–10.
  57. *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. – P. 307–315.
  58. *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. – P. 538–542.
  59. *Mabony J.F.* Long-term Results and Complications of Transplantation: The Kidney // *Transplant. Proc.* – 1989. – Vol. 21. – P. 1433–1434.
  60. *Maiyyedi 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. – Mar. – 12 (3). – P. 574–582.
  61. *Massy Z.A., Guijarro C., Kasiske B.L.* Clinical predictors of chronic renal allograft rejection // *Kidney Int.* – 1995. – Vol. 48. – P. 85–88.
  62. *Massy Z.A., Guijarro C.* et al. Chronic renal allograft rejection: Immunologic and nonimmunologic risk factors // *Kidney Int.* – 1996. – Vol. 49. – P. 518–524.
  63. *Matas A.J., Gillingham K.J., Payne W.D., Najarian J.S.* The impact of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival T1|2 // *Transplantation.* – 1994. – Vol. 57. – P. 857.
  64. *Modena F.M., Hostetter T.H., Salabudeen* et al. Progression of kidney disease in chronic renal transplant rejection // *Transplantation.* – 1999. – Vol. 52. – № 2. – P. 239–244.
  65. *Nahas A.M.E.* Mechanisms of experimental and clinical renal scarring // *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* / ed. Davison, Cameron, Grunfeld et al. – 1998. – Vol. 3. – P. 1749–1776.
  66. *Najarian J.S., Gillingham K.J.* et al. The impact of quality of initial graft function on cadaver kidney transplants // *Transplantation.* – 1994. – Vol. 57. – P. 812.
  67. *Nankivell B.J., Allan R.D.M., O'Connell P.J., Chapman J.R.* Renal dysfunction in acute rejection // *Transplantation.* – 1995. – Vol. 60. – P. 28–36.
  68. *Neilson E.G.* Tubulointerstitial injury and its role in progressive renal damage: summary and concluding remarks // *Kidney Int.* – 1994. – Vol. 45. – Suppl. 45. – P. S116–S117.
  69. *Nicholson M.L., McCulloch T.A., Harper S.J.* Early measurement of interstitial fibrosis predicts long-term renal function and graft survival in renal transplantation // *Br J Surg.* – 1996. – Vol. 83 (8). – P. 1082–1085.
  70. *Nicholson M.L., Bailey E., Williams S.* Computerized histomorphometric assessment of protocol renal transplant biopsy specimens for surrogate markers of chronic rejection // *Transplantation.* – 1999. – Vol. 68. – P. 236–241.
  71. *Ob C.K., Jeong H.J., Kim Y.S.* et al. Clinical validity of Banff grading

- of chronic rejection in renal transplantation // *Transplant. Proc.* – 1996. – Vol. 28. – P. 1441–1442.
72. *Ojo A.O., Wolfe R.A., Held P.J., Port F.K., Schmouder R.L.* Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival // *Transplantation.* – 1997. – Vol. 63. – P. 968–974.
73. *Opelz G.* Influence of treatment with cyclosporine, azathioprine and steroids on chronic allograft failure // *Kidney Int.* – 1995. – Vol. 48. – Suppl. 52. – P. 89–92.
74. *Opelz G., Wujciak T., Ritz E.* Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure // *Kidney Int.* – 1998. – Vol. 53. – P. 217–222.
75. *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. – P. 3–12.
76. *Opelz G.* for the Collaborative Transplant Study // *Newsletter* 3. – 1998. – 5 p.
77. *Paul L.C., Benediktsson H.* Post-transplant hypertension and chronic renal allograft failure // *Kidney Int.* – 1995. – Vol. 48. – P. 34–37.
78. *Paul L.C., Muralidharan et al.* Immunological mechanism of chronic rejection // *Late graft loss* / ed. J.L. Touraine, J. Traeger, H. Betuel et al. – Dordrecht/Boston/London. – 1997. – P. 51–61.
79. *Paul L.C.* Chronic renal transplant loss // *Kidney Int.* – 1995. – Vol. 47. – P. 1491–1499.
80. *Pirsch J.D., Ploeg R.J., Gange S.* et al. Determinants of graft survival after renal transplantation // *Transplantation.* – 1996. – Vol. 61. – P. 1581–1586.
81. *Peddi V.R., Dean D.E., Haribaran S.* Proteinuria following renal transplantation: correlation with histopathology and outcome // *Transplant. Proc.* – 1997. – Vol. 29. – P. 101–103.
82. *Peeters J., Roels L., Vanrenterghem.* Chronic renal allograft failure: Clinical overview // *Kidney Int.* – 1995. – Vol. 48. – Suppl. 52. – P. 97–101.
83. *Ponticelli C., Tarantino A.* Immunosuppressive protocols for renal transplantation // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1997. – Vol. 12. – P. 45–50.
84. *Ritz E.* Hypertonie und Niere. *Arzneim.-Forsch / Drug Res.* 47 (11). – 1997. – P. 1297–1301.
85. *Ritz E., Schomig M., Wagner J.* Counteracting progression of renal disease. A look into the future // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 57. – Suppl. 75. – P. 71–76.
86. *Rossmann P., Jirka J.* Rejection nephropathy – Amsterdam et al. // *Holl. Biomed. Press.* – P. 1979–368.
87. *Roodnat J.J., Mulder P.G.H.* Proteinuria and death risk in renal transplant population // *Transplant. Proc.* – 2001. – Vol. 33. – P. 1170–1171.
88. *Rosenkranz A.R., Mayer G.* Proteinuria in the transplanted patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol. 15. – P. 1290–1292.
89. *Russ G.R.* Immunosuppression in transplantation // *The medical journal of Australia.* – 1992. – Vol. 157. – P. 198–203.
90. *Sanders C.E., Curtis Jr. and J.J.* Role of hypertension in renal allograft dysfunction // *Kidney Int.* – 1995. – Vol. 48. – Suppl. 52. – P. 43–47.
91. *Savodi S., Matorica R., Maderna R.* et al. Low inpatient variability of blood cyclosporin levels is correlated with excellent graft survival // *Transplant. Proc.* – 1997. – Vol. 29. – P. 288–289.
92. *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. – P. 25–30.
93. *Sibley K.* Histopathology of chronic rejection // *Late graft loss* / ed. J.L. Touraine, J. Traeger, H. Betuel et al. – Dordrecht/Boston/London. – 1997. – P. 13–23.
94. *Soles K., Axelsen R.A., 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. – P. 411–422.
95. *Soles K.* Renal allograft histopathology // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1995. – P. 44–50.
96. *Striker L.J.* Nephron reduction in man-lesions from the Os mouse // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1998. – Vol. 13. – P. 543–545.
97. *Sumrani N., Cacciarelli T.V.* et al. Contribution of acute rejection to renal allograft loss from chronic rejection // *Transplant. Proc.* – 1993. – Vol. 25. – P. 2259–2260.
98. *Terasaki P.I., Cecka J.M., Gjertson et al.* A ten year prediction for kidney transplant survival // In *Terasaki P.I., Cecka J.M., eds. Clinical Transplants.* – 1992. – 501–512.
99. *Tesi R.J., Henry M.L.* et al. Predictors of long-term primary cadaveric renal transplant survival // *Clin. Transplant.* – 1993. – Vol. 7. – P. 345.
100. *Thorogood J., Van Houwelingen J.C., Persing G.G.* et al. Prognostic indices to predict survival of first and second renal allografts // *Transplantation.* – 1991. – Vol. 52. – P. 831–836.
101. *Thorogood J., Van Houwelingen J.C., Van Rood J.J.* et al. Factors Contributing to Long-Term Kidney Graft Survival in Eurotransplant // *Transplantation.* – 1992. – Vol. 54 (1). – P. 152–158.
102. *Troppmann C., Gillingham K.J., Matas A.J.* et al. Delayed graft function in the absence of rejection has no long-term impact // *Transplantation.* – 1996. – Vol. 61. – P. 1331–1337.
103. *Vanrenterghem Y.F.C.* Acute rejection and renal allograft outcome // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1995. – Vol. 10. – Suppl. 1. – P. 29–31.
104. *Vanrenterghem Y.F.C.* Impact of new immunosuppressive agents on late graft outcome // *Kidney Int.* – 1997. – Vol. 52. – Suppl. 63. – P. 81–83.
105. *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. – P. 85–89.
106. *Walls J.* Role of proteinuria in progressive renal disease // *Am. J. Kidney Dis.* – 2001. – Vol. 37. – Suppl. 2. – P. 13–19.