

Влияние специфических (антиген-зависимых) и неспецифических (антиген-независимых) факторов на отдаленные результаты трансплантации почки у больных сахарным диабетом 1 типа

(Обзор литературы. Часть 1)

Е.Н. Шамаева¹, М.В. Шестакова¹, Н.А. Томилина²

¹ ГУ «Эндокринологический научный центр РАМН»;

² Научно-исследовательский институт трансплантологии и искусственных органов, Городская клиническая больница № 52, Московский городской нефрологический центр, г. Москва

Influence of specific (antigen-dependent) and non-specific (antigen-independent) factors on long-term results of kidney transplantation in type 1 diabetic patients

Review. Part 1

E.N. Shamaeva, M.V. Shestakova, N.A. Tomilina

Ключевые слова: антиген-зависимые факторы, хроническая трансплантационная нефропатия, сахарный диабет 1 типа, трансплантация почки.

Сахарный диабет (СД) как причина терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) наиболее существенно снижает продолжительность жизни пациентов в сравнении с другими заболеваниями.

В то же время преимущество трансплантации почки у больных СД 1 типа с терминальной ХПН по сравнению с другими видами заместительной почечной терапии очевидно (рис. 1).

Патологические процессы, возникающие в пересаженной почке, подразделяются на развивающиеся *de novo* и рецидивирующие. Чаще всего развивается

патология *de novo* [5]. Главную роль играет хроническая трансплантационная нефропатия (ХТН) [2, 5, 8, 14, 16, 19, 29, 43, 45]. Возвратное заболевание – рецидив диабетической нефропатии (ДН) у реципиентов с СД развивается в 100% случаев, но редко становится причиной потери трансплантата [4, 6].

Хроническая трансплантационная нефропатия

Факторы риска развития ХТН многочисленны: пол реципиента, раса реципиента, донор (живой или

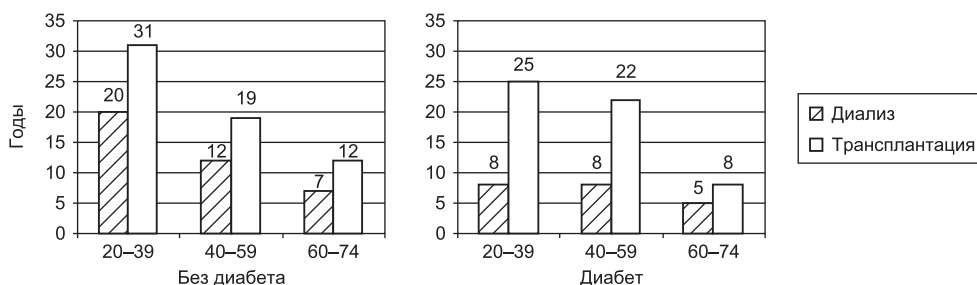


Рис. 1. Предполагаемая продолжительность жизни пациентов на диализе, ожидающих трансплантацию, и пациентов с пересаженной трупной почкой в зависимости от возраста (данные из «Руководства по трансплантации почки» под ред. Г.М. Дановича, 2004, приводятся с изменениями из: Wolfe R.A. и соавт. N Engl J Med, 1999)

Адрес для переписки: 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11. ГУ «Эндокринологический научный центр РАМН»
E-mail: dr.sshamaeva@botmail.com

трупный), возраст донора почечного трансплантата, пол донора, причины смерти донора, несовместимость по АВ0 и HLA, предсуществующие антитела, гемотрансфузии, основные и сопутствующие заболевания реципиента, длительность диализа, повторная трансплантация, режим иммуносупрессии, отторженная функция трансплантата, эпизоды острого отторжения, начальная дисфункция ренального аллотрансплантата, артериальная гипертензия, протеинурия и др. [1].

ХТН у пациентов с недиабетическими нефропатиями

Возникая у 35–70% реципиентов, эта патология весьма существенно (до 31% и более) снижает 5-летнюю выживаемость трансплантатов [10, 20, 23]. Пятилетняя выживаемость первичного трупного трансплантата составляет лишь 58–62%, а 10-летняя – 42–48% [35]. Число трансплантатов, функционирующих к концу первого года после операции, к настоящему времени превысило 80%, а в ряде центров даже достигло 90–95% [32].

В НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ в период с 1989 по 1992 гг. произведено 232 первичные трансплантации трупной почки. Из них ХТН констатирована у 56% реципиентов и, как правило (в 127 случаях), в первые 5 лет после трансплантации [1, 2].

ХТН у больных сахарным диабетом

М.С. Thomas (2001) указывает на более частую встречаемость хронической дисфункции трансплантата у больных СД [47]. По данным Д. Пирша и Г. Цоллингера [4], частота отторжения у больных СД не отличается от таковой у реципиентов с другими заболеваниями почек. По возможности пункционная биопсия должна использоваться для уточнения причины дисфункции, с тем чтобы избежать неоправданного усиления иммуносупрессии у этих пациентов, относящихся к категории высокого риска. Пульс-терапия кортикостероидами часто сопровождается нарастанием гипергликемии и требует усиления контроля и коррекции углеводного обмена. В нашем исследовании [6] пункционная биопсия трансплантата была выполнена 34 (30%) из 113 больных СД 1 типа, прооперированных в период с 1995 по 2005 гг. и наблюдавшихся в МГНЦ (диагностика патологии трансплантированной почки по данным пункционной биопсии выполнялась сотрудником МГНЦ А.В. Сухановым). Причиной снижения функции пересаженной почки в 24% случаев была ХТН, в 38% – острые кризы отторжения, 18% – токсическая нефропатия, 6% – возвратная ДН, 6% – хронический пиелонефрит и переходные изменения – в 8% случаев.

Псевдоотторжение. У пациентов с плохо контролируемой гликемией гиповолемия может привести к повышению уровней мочевины и креатинина, что может быть ошибочно расценено как эпизод отторжения. Внимательное изучение предыдущих значений гликемии и оценка волемического статуса способствуют установлению правильного диагноза. Иногда

отторжение также может симулировать функциональная обструкция при нейрогенном мочевом пузыре. Это состояние обычно диагностируется, когда обнаруживается большой перерастянутый мочевой пузырь и расширенная лоханка трансплантата. Количество остаточной мочи может превышать 500 мл, что требует катетеризации мочевого пузыря. Падение уровня креатинина на этом фоне подтверждает диагноз [4].

В. Nankivell (2003) исследовал развитие ХТН в проспективном исследовании 120 больных СД 1 типа с пересадкой почки и поджелудочной железы, у одного пациента была выполнена только пересадка почки. Этим больным провели 961 пункционную биопсию в течение 10 лет, в среднем 8,0 пункций на 1 человека. Влияние гипергликемии было исключено. Средний уровень Hb1c составлял $5,6 \pm 1,3\%$. Поэтому рецидива ДН не наблюдалось.

По данным В. Nankivell, ХТН имеет две фазы. Первоначально идет тубулоинтерстициальное повреждение вследствие ишемических нарушений ($p < 0,05$) и действия иммунологических факторов: выраженного острого отторжения ($p < 0,01$) и персистирующего субклинического отторжения ($p < 0,01$). Через год ХТН 1-й степени (минимальная) выявляется в 94,2%, ХТН 2-й степени (средняя) – в 25,6% случаев (рис. 2).

Вторая фаза развития ХТН формируется через год после пересадки и характеризуется нарастанием повреждения микроциркуляторного русла и развитием гломерулосклероза, прогрессирующим артериоглианозом, ишемическим гломерулосклерозом и дальнейшим интерстициальным фиброзом, ассоциированным с длительным токсическим действием ингибиторов кальциневрина (циклоспорин – ЦСА, програф). Через 10 лет после трансплантации у 58,4% пациентов наблюдается ХТН 3-й стадии (выраженная). Собственно хроническое отторжение было диагностировано в 5,8% случаев [31].

Природа ХТН рассматривается как комплексная, включающая действие как антиген-зависимых механизмов, так и неспецифических антиген-независимых факторов (гипергликемии у больных сахарным диабетом, артериальной гипертензии, протеинурии, дислипидемии) [37, 38].

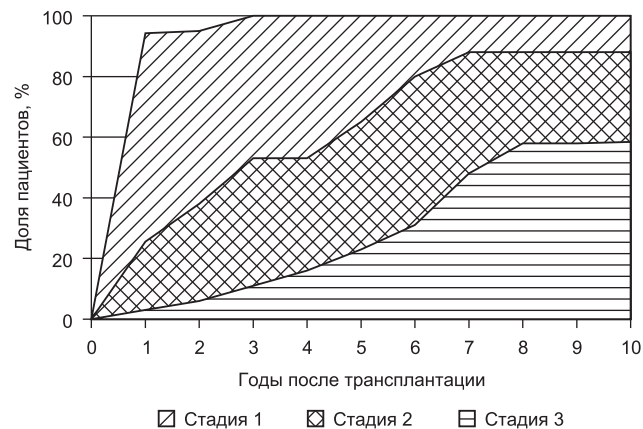


Рис. 2. Сроки развития стадий хронической трансплантационной нефропатии (Nankivell В. и соавт. (2003) [31])

В качестве основных показателей оценки **иммунного** поражения пересаженной почки используют: наличие отсроченной функции трансплантата, возникновение острых и поздних кризов отторжения, оценивают адекватность иммуносупрессии. «Золотым стандартом» диагностики является пункционная биопсия трансплантата.

Отсроченная функция трансплантата – необходимость в диализе в течение первой недели после трансплантации.

Потенциальные причины отсроченной функции трансплантата перечислены ниже [4]:

- острый канальцевый некроз;
- сокращение внутрисосудистого объема (гиповолемия);
- артериальная окклюзия;
- венозный тромбоз;
- обструкция мочеточника;
- обструкция катетера;
- мочевого затек;
- сверхострое отторжение;
- нефротоксичность;
- гемолитико-уремический синдром.

Отсроченная функция часто является клиническим проявлением острого канальцевого некроза (ОКН) трансплантата. По данным разных центров, он развивается в 20–80% случаев [49]. Его частота и тяжесть зависят от состояния донора перед изъятием почки, условий консервации донорского органа и характера консервирующего раствора, длительности тепловой и холодовой ишемии, течения анестезии во время трансплантации, адекватности послеоперационной инфузионной терапии и начального режима иммуносупрессии [7]. Пересаженная почка особенно чувствительна к ишемически-реперфузионным повреждениям при реоксигенации тканей в результате действия свободных кислородных радикалов. Образуются анион супероксида и пероксид водорода, они инициируют перекисное окисление липидов клеточных мембран. Олигурия при ОКН обусловлена сочетанием факторов: снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), обструкцией канальцев клеточными фрагментами, обратным током канальцевой жидкости через поврежденные проксимальные тубулярные мембраны и повышением интерстициального давления [4]. Специального лечения ОКН не требует. В большинстве случаев он обратим, и до восстановления функции донорского органа продолжается лишь программный гемодиализ. Тем не менее в этой стадии трансплантат уязвим в отношении как острого отторжения, так и острого токсического эффекта ЦсА [7, 25].

Эффект отсроченной функции на длительные выживаемость и функционирование трансплантата является предметом больших разногласий, что, возможно, может быть объяснено недостаточной дифференцировкой между ОКН и другими причинами отсроченной функции. Отсроченная функция трансплантата, по данным С.С. Geddes (1998), сделавшего вывод на основе 743 первичных трупных пересадок, выполненных в Торонто в период 1985–1997 гг., значительно снижает выживаемость пациента [17].

По многочисленным данным, отсроченная функция снижает отдаленную выживаемость трансплантата, что подтверждается S. Hariharan (2000), проанализировавшим 93 943 пересадки почки, выполненные в США между 1988 и 1996 гг. [20]; John S. Gill (2003), оценившим 40 963 пересадки почки, произведенные в США между 1987 и 1996 гг. [18]; результатами Ch. Morath (Германия, 2003) [29], А.Е. El-Agroudy (Египет, 2003) [16], данными А.О. Ожо (США, 2001) [33]. А.А. Matas и соавт. (1997) на основе данных анамнеза 1588 пациентов после трансплантации почки, выполненной в период 1985–1995 гг. в США, выявили, что отсроченная функция является самым высоким фактором риска увеличения периода первичной госпитализации (наиболее экономически затратного) для больных с пересаженной трупной почкой ($p < 0,0001$), опережая другие: возраст старше 55 лет ($p = 0,03$) и диабет ($p = 0,02$) [28].

Отсроченная функция пересаженной почки у больных СД

У больных СД 1 типа частота отсроченной функции пересаженной почки не отличается от таковой у лиц без диабета. По данным V. Douzdjian (США, 1996), частота отсроченной функции у больных СД 1 типа ($n = 63$) была 66% в сравнении с 55% у больных с пересаженной почкой без СД ($n = 80$) ($p = 0,08$) [15].

S. Bunnapradist (2003) на основе данных 2374 пересадок трупной почки больным СД в 112 трансплантационных центрах США в 1994–1997 гг. выявил, что отсроченная функция трансплантата наблюдалась в 23% случаев [13]. D.E. Hrick (США, 1997), С.М. Lee (США, 1997) сравнили частоту отсроченной функции у больных СД 1 типа с пересаженной почкой и у пациентов с выполненной одновременно пересадкой поджелудочной железы и почки. У первых частота отсроченной функции оказалась выше [22, 26].

Не проводилось специальных исследований, оценивающих отсроченную функцию при разной степени контроля углеводного обмена. В экспериментальных моделях гипергликемия усугубляет ишемическое повреждение почки [39]. Усиливаются реперфузионные нарушения [9, 36]. Окклюзия, а затем реперфузия, возникающие при трансплантации, по функциональным характеристикам подобны ишемическому повреждению органа. Например, исследования у пациентов с инфарктом миокарда доказывают прямую взаимосвязь между контролем уровня гликемии и течением и исходом ишемического повреждения [27, 47].

Острые и поздние кризы отторжения

Авторы едины во мнении, что острый криз отторжения оказывает неблагоприятное влияние на отдаленную выживаемость трансплантированной почки [4, 7, 11, 12, 16, 21, 24, 28, 30, 34, 40, 41].

Острые кризы отторжения у больных с недиабетическими нефропатиями

Острое отторжение (криз отторжения), даже в условиях современной высокоэффективной иммуно-

Таблица 1

Период полужизни трансплантированной почки*

Литературные источники	Количество трансплантаций почек	Острый криз отторжения с клиническими проявлениями		Достоверность
		отсутствие	1 эпизод	
Hartharan S. (2000) [20]	93 937	17,9 года	8,8 года	$p < 0,0001$
Lindholm A. (1993)	951	12,5 года	6,6 года	$p < 0,0001$

* Период полужизни – это интервал времени, в течение которого «погибает» (прекращает работу) 50% от общего числа трансплантатов, «переживших» 1 год после операции.

Таблица 2

Сравнение частоты возникновения острых кризов отторжения у больных сахарным диабетом и без сахарного диабета, $p > 0,05$

Литературные источники	Пациенты с нормальным углеводным обменом	Больные СД
Revatur V.K. (2001) [41]	50%	44,3%
Nampoory M.R. (2002) [30]	43%	33%

вается эндотелиальная дисфункция, адгезия лейкоцитов и их трансмиграция. Все это является стимулами, известными как иницирующие процесс отторжения.

C. Troppmann (1995) оценил взаимосвязь отсроченной функции пересаженной почки и наличия острого криза отторжения. Оказалось, что отсроченная функция сама по себе не является фактором риска снижения выживаемости трансплантата у пациентов без криза отторжения ($p = 0,42$). Наличие же отторжения значительно снижает выживаемость трансплантата и с немедленной функцией (относительный риск = 2,3, $p = 0,0002$), и особенно в комбинации с отсроченной функцией пересаженной почки (относительный риск = 4,2, $p < 0,0001$) [49].

Помимо острого отторжения с клиническими проявлениями пациенты могут пострадать от **субклинического отторжения**, т. е. имеются гистопатологические черты острого тубулита при функциональной биопсии при клинически стабильной функции трансплантата. R. Shapiro и соавт. (2001) при биопсии в срок через 1 неделю после пересадки, при хорошей функции трансплантата нашли пограничные признаки отторжения в 21% случаев, а в 25% – острый тубулит (Банфф 1A–2A) [44]. Подобные наблюдения сделаны P.N. Rush и соавт.: через 3 месяца после трансплантации почки они нашли пограничные изменения или даже признаки острого отторжения в 21 и 33% случаев соответственно при стабильной функции пересаженной почки [29, 42].

Эти наблюдения выявили, что около половины эпизодов отторжения являются субклиническими. Выраженность гистологических изменений при этом не отличается от таковой у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации. P.N. Rush и соавт. показали, что терапия кортикостероидами в раннем послеоперационном периоде (1–3 месяца) дает лучший исход [42].

По данным B. Nankivell и соавт. (2003), субклиническое отторжение, клинически выраженную острую лимфоцитарную инфильтрацию и тубулит через 1 месяц находили в 60,8%, через 3 месяца – в 45,7%, через 1 год – в 25,8%, в дальнейшем – в среднем в 17,7% случаев [31].

супрессии, возникает у 60–70% реципиентов [7]. По данным функциональной биопсии B. Nankivell (2003), только 28,6% пациентов не имели эпизодов острого отторжения [31]. Как правило, оно развивается в течение первых 3 месяцев и чаще всего в первые 6 недель после операции, хотя иногда может появляться и в отдаленные сроки.

Криз отторжения, возникшие в первые 6 месяцев после трансплантации, увеличивают риск поздних потерь трансплантатов до 50% [4] (табл. 1). По данным И.Г. Ким и соавт. (1999), доля пациентов с сохраненной азот-выделительной функцией почки через 5 лет после пересадки при бескризовом течении составляла 54%, при течении с 1 кризом отторжения она была равна 40%, а после повторных кризов – только 18% ($p < 0,005$) [1]. Однако криз отторжения не отражается на отдаленной выживаемости трансплантата, если он протекает с повышением креатинина не более чем на 133 мкмоль/л (Сеска J. (1989), Ким И.Г. (1999)), в отличие от частично обратимых кризов. Последние характеризуются неполным устранением развившейся почечной недостаточности, несмотря на терапию [1, 7]. Кризы отторжения, развивающиеся в срок более 3 месяцев после трансплантации, с большей вероятностью определяют ХТН, чем более ранние эпизоды острого отторжения. Повторные кризы более предсказуемо ведут к развитию ХТН [4].

B. Nankivell (2003) выявил, что выраженное острое отторжение, требующее антилимфоцитарной терапии, увеличивает степень хронической трансплантационной нефропатии по классификации Банфф до $0,91 \pm 0,47$ в сравнении с $0,56 \pm 0,48$ при отсутствии такой терапии; $p < 0,001$ [31].

Острые кризы отторжения у больных СД

Статистически достоверного различия встречаемости острого криза отторжения у больных СД 1 типа и пациентов с пересаженной почкой с нормальным углеводным обменом не выявлено, хотя количественно у первых кризы возникали чаще (табл. 2) [30, 41].

M.C. Thomas и соавт. (2001) в мультивариантном анализе показали, что уровень гликемии во время операции независимо влияет на частоту острого отторжения у больных СД. Пациенты с острыми кризами отторжения имели худший контроль уровня гликемии во время операции. Острый криз отторжения возникал у 11% больных с оптимальным контролем уровня гликемии (средний уровень гликемии $< 11,2$ ммоль/л в течение первых 100 часов после операции) в сравнении с 58% пациентов с неудовлетворительным контролем глюкозы крови (среднее содержание глюкозы $> 11,2$ ммоль/л в первые 100 часов). Они постулировали, что гипергликемия оказывает влияние как на воспалительный процесс, так и на иммунную систему в ранний послеоперационный период. Когда ткань почки первично попадает в гипергликемическую среду, в ней развивается усиленный воспалительный ответ на ишемию/реперфузию [48], повышается продукция аллоантигенов и костимулированных молекул, усили-

Неадекватность иммуносупрессии

Таблица 3

Результаты трансплантации почки при разных типах доноров (Сеска J., 1999)

Доноры	Количество трансплантаций	3-летняя выживаемость трансплантатов
HLA-идентичные сиблинги	1255	95%
Родители	1974	86%
Неродственные доноры	1000	86%
Трупные доноры	2023	80%

По данным И.Г. Ким и соавт. (1999), доля пациентов с сохраненной азотвыделительной функцией почек через 5 лет после трансплантации в условиях 3-компонентной иммуносупрессии составила 48%, а при применении 2-компонентного режима – лишь 21% ($p < 0,01$) [1, 7].

В течение 5-летнего срока хроническая дисфункция трансплантата возникла у 48% реципиентов, у которых дозировка ЦсА обеспечивала стабилизацию его концентрации в крови в пределах требуемого «терапевтического» диапазона (100–120 нг/мл). При концентрации ниже 100 нг/мл дисфункция диагностировалась в 91% случаев, 5-летняя доля трансплантатов, обеспечивающих нормальный уровень креатинина плазмы крови, составила у них лишь 9% ($p < 0,004$). Другим условием, несоблюдение которого существенно повышает вероятность хронической трансплантационной нефропатии, является вариабельность концентрации ЦсА в крови, препятствующая установлению определенного необходимого уровня иммуносупрессии [1].

Благодаря введению в терапию ингибиторов кальциневрина достигнута 80–95% выживаемость почечных трансплантатов через год после пересадки. Но ЦсА и програф (такролимус) при длительном применении вызывают гиалиноз артериол и прогрессирующий ишемический гломерулосклероз. Явления токсического действия ингибиторов кальциневрина выявляются в 100% случаев через 10 лет и являются главной причиной позднего повреждения и снижения функции трансплантата [31].

К специфическим, антиген-зависимым, механизмам хронического отторжения трансплантированной почки относится **гистосовместимость**. В исследовании G. Opelz (1997) на материале почти 100 000 трансплантаций почки установлена высокозначимая корреляция ($p < 0,0001$) между числом несовпадений по антигенам HLA-A, -B, -DR и 20-летней выживаемостью первичного трупного трансплантата, а также периодом полужизни. При полном совпадении по всем 6 антигенам HLA (A, B, DR) выживаемость трансплантатов через 20 лет после операции составила 32%, а период полужизни – 13,1 года. При отсутствии полной совместимости по мере увеличения числа несовпадений оба показателя прогрессивно снижались. Таким образом, 20-летняя выживаемость и период полужизни были равны соответственно: при несовпадении по 1 антигену – 23% и 10,1 года, по 2 – 22% и 10,2 года, по 3 – 19% и 9,1 года, по 4 – 18% и 8,8 года, по 5 – 15% и 7,9 года и при полном несовпадении по 6 антигенам системы HLA – только 12% и 7 лет [7].

Однако исследования показали, что выживаемость пересаженной почки, взятой от неродственного донора (от супруга), составляет 80%, а выживаемость трупного трансплантата при лучшей гистосовместимости оказывается на 10% ниже [46]. Также по данным J.M. Сеска (1999), 3-летняя выживаемость трансплантатов в 174 центрах США как от родственных, так и неродственных **живых** доноров существенно выше, чем **трупных** почек: соответственно 86, 86 и 80% (табл. 3) [3].

Это говорит о том, что не только **иммунные факторы** риска играют значительную роль в судьбе почечного трансплантата. Неменьший вклад вносят **неиммунные, или неспецифические, факторы**, такие, как гипергликемия, артериальная гипертензия, протеинурия, дислипидемия.

Представленные литературные данные отечественных и зарубежных авторов говорят о выраженном влиянии исходного состояния пересаженной почки на функцию и продолжительность жизни трансплантата.

Литература

1. Ким И.Г., Стенина И.И., Ильинский И.М., Томилина Н.А. Отдаленные результаты трансплантации почки и факторы риска хронической нефропатии отторжения. Нефрология и диализ 1999; 1 (1): 27–35.
2. Ким И.Г. Отдаленные результаты трансплантации почки и факторы риска хронического отторжения. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1999: 25.
3. Мойсюк Я.Г., Шаршаткин А.В., Арутюнян С.М., Беляев А.Ю., Илжанов М.И., Ильин А.П., Гумеров И.И., Степанов П.В., Мамылов Э.В., Корсакова Т.В., Муромцева И.Б., Цветков Д.В. Трансплантация почки от живого родственного донора. Нефрология и диализ 2001; 3 (3): 328–334.
4. Руководство по трансплантации почки. Под ред. Г.М. Даниловича. Пер. с англ. под ред. Я.Г. Мойсюка. Третье изд. Тверь, 2004: 472.
5. Томилина Н.А., Ким И.Г. Факторы риска позднего прекращения функции трансплантата. Нефрология и диализ 2000; 2 (4): 260–271.
6. Шамаева Е.Н. Отдаленные результаты трансплантации почки у больных сахарным диабетом 1 типа с терминальной хронической почечной недостаточностью: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2006: 107.
7. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Томилина Н.А. и соавт. Трансплантация почки. Нефрология: Руководство для врачей. Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000: 658–683.
8. Aiko P.J. de Vries, Bakker S.J.L., van Son W.J., Homan van der Heide J.J., de Jong T., Hauw P.E., Gans R.O.B. Insulin resistance as putative cause of chronic renal transplant dysfunction. Am J Kidney Dis 2003; 41 (4): 859–867.
9. Akbari C.M., Saouaf R., Barnhill D.F., Newman P.A., LoGerfo F.W., Veves A. Endothelium-dependent vasodilatation is impaired in both microcirculation and macrocirculation during acute hyperglycemia. J Vasc Surg 1998; 28: 687–694.
10. Almond P.S., Matas A., Gillingham K., Dunn D.L., Payne W.D., Gores P., Gruessner R., Najarian J.S. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. Transplantation 1993; 55 (4): 752–756.
11. Bergeron E., Aboujaoude M., Saint-Louis G., Corman J., Smeeters C., Daloz P. Acute tubular necrosis in patients after kidney transplantation: associated factors and impact on functional survival of the graft. Ann Chir 1995; 49 (8): 674–679.
12. Booth J.C., Joseph J.T., Jindal R.M. Influence of hypercholesterolemia on patient and graft survival in recipients of kidney transplants. Clin Transplant 2003; 17 (2): 101–107.
13. Bunnapradist S., Cho Y.W., Cecka J.M., Wilkinson A., Danovitch G.M. Kidney allograft and patient survival in type 1 diabetic

recipients of cadaveric kidney alone versus simultaneous pancreas-kidney transplants: a multivariate analysis of the UNOS database. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (1): 208–213.

14. *Colvin R*. Chronic allograft nephropathy. *New England J Med* 2003; 24: 2288–2290.

15. *Douzdzian V, Rice J.C., Gugliuzza K.K., Fish J.C., Carson R.W.* Renal allograft and patient outcome after transplantation: pancreas-kidney versus kidney-alone transplants in type 1 diabetic patients versus kidney-alone transplants in nondiabetic patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27 (1): 106–116.

16. *El-Agroudy A.E., Bakr M.A., Hassan N.A., Ismail A.M., Ali-El-Dein B., Shebab El-Dein A.B., Gboneim M.A.* Characteristics of long-term live-donor renal allograft survivors. *Am J Nephrol* 2003; 23 (3): 165–171.

17. *Geddes C.C., Cole E., Wade J., Cattran D., Fenton S., Robinette M., Stewart R., Hemming A., Cattral M., Garcia A., Cardella C.J.* Factors influencing long-term primary cadaveric kidney transplantation – importance of functional renal mass versus avoidance of acute rejections – the Toronto Hospital experience 1985–1997. *Clin Transplant* 1998; 195–203.

18. *Gill J.S., Tonelli M., Mix C.H., Pereira B.J.G.* The Change in Allograft Function among Long-Term Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1636–1642.

19. *Goto E., Honjo S., Yamashita H., Shomori K., Adachi H., Ito H.* Mast cells in human allografted kidney: correlation with interstitial fibrosis. *Clin Transplant* 2002; 16 (Suppl. 8): 7–11.

20. *Haribaran S., Johnson C.P., Bresnahan B.A., Taranto S.E., McIntosh M.J., Stablein D.* Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342: 605–612.

21. *Haribaran S.* Long-term kidney transplant survival. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (Suppl. 6): 44–50.

22. *Hricik D.E., Phinney M.S., Weigel K.A., Knauss T.C., Schulak J.A.* Long-term renal function in type I diabetics after kidney or kidney-pancreas transplantation: influence of number, timing, and treatment of acute rejection episodes. *Transplantation* 1997; 15: 64 (9): 1283–1288.

23. *Kasiske B.L.* Immune and nonimmune clinical correlates of chronic renal allograft rejection. *Transplant Proc* 1997; 29 (6): 2557.

24. *Kasiske B.L., Chakkeri H.A., Roel J.* Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1735–1743.

25. *Laine J., Jalanko H., Krogerus L., Fybrquist F., Ronnholm K., Lejala M., Hockerstedt K., Holmberg C.* Functional and histopathological cyclosporine A nephrotoxicity in children after organ transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27 (1): 1131–1133.

26. *Lee C.M., Scandling J.D., Krieger N.R., Dajoe D.C., Alfrey E.J.* Outcomes in diabetic patients after simultaneous pancreas-kidney versus kidney alone transplantation. *Transplantation* 1997; 15: 64 (9): 1288–1294.

27. *Mahnberg K., Ryden L., Effendic S.* Randomised trial of insulin glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI): effects on mortality at one year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57–65.

28. *Matas A.J., Gillingham K.J., Elick B.A., Dunn D.L., Gruessner R.W., Payne W.D., Sutherland D.E., Najarian J.S.* Risk factors for prolonged hospitalization after kidney transplants. *Clin Transplant* 1997; 11 (4): 259–264.

29. *Morath C., Ritz E., Zeier M.* Protocol biopsy: what is the rationale and what is the evidence? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 644–647.

30. *Nampoory M.R., Jobny K.V., Costandi J.N., Gupta R.K., Nair M.P., Samban M., al-Muzairai I.A., al-Mousawi M.* Inferior long-term outcome of renal transplantation in patients with diabetes mellitus. *Med Princ Pract* 2002; 11 (1): 29–34.

31. *Nankivell B., Borrows R., Fung C.* The natural history of chronic allograft nephropathy. *New England J Med* 2003; 349: 2326–2333.

32. *Neumayer H.-H.* Neue Medikamente in der Transplantationsmedizin. Auflage – Bremen: UNI-MED, 2001: 32–45.

33. *Ojo A.O., Hanson J.A., Meier-Kriesche H.-U., Okechukwu C.N., Wolfe R.A., Leichtman A.B., Agodoa L.Y., Kaplan B., Port F.K.* Survival in Recipients of Marginal Cadaveric Donor Kidneys Compared with Other Recipients and Wait-Listed Transplant Candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 589–597.

34. *Ojo A.O., Hanson J.A., Wolfe R.A., Leichtman A.B., Agodoa L.Y., Port F.K.* Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000; 57 (1): 307–313.

35. *Opelz G., Wujciak T., Ritz E.* Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney Int* 1998; 53 (1): 217–222.

36. *Panes J., Kurose I., Rodriguez-Vaca M.D., Anderson D.C., Miyasaka M., Tso P., Grandt D.N.* Diabetes exacerbates inflammatory responses to ischemia-reperfusion. *Circulation* 1996; 93: 161–167.

37. *Paul L.C., Valentin J.F., Muzaffar S., Kasbgarian M.* Posttransplant antibody response and chronic rejection. *Transplant Proc* 1997; 29 (9): 2529–2530.

38. *Peeters J., Roels L., Vanrenterdbem.* Chronic renal allograft failure: clinical overview. The Leuven Collaborative Group for Transplantation. *Kidney Int (Suppl.)* 1995; 52: S97–101.

39. *Podrazik R.M., Natale J.E., Zelenock G.B., D'Alecy L.G.* Hyperglycemia exacerbates and insulin fails to protect in acute renal ischemia in the rat. *J Surg Res* 1989; 46: 572–578.

40. *Rerolle J.P., Theret E., Anglicheau D., Desgrandchamps F., Nochy D., Jamin A., Formairon S., Passa P., Bedrossian J., Legendre C.* Long-term renal allograft outcome after simultaneous kidney and pancreas transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (5): 905–909.

41. *Revannur V.K., Jardine A.G., Kingsmore D.B., Jaques B.C., Hamilton D.H., Jindal R.M.* Influence of diabetes mellitus on patient and graft survival in recipients of kidney transplantation. *Clin Transplant* 2001; 15 (2): 89–94.

42. *Rush D.N., Nickerson P., Gough J.* et al. Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2129–2134.

43. *Schweitzer E.J., Matas A.J., Gillingham K.J., Payne W.D., Gores P.F., Dunn D.L., Sutherland D.E., Najarian J.S.* Causes of renal allograft loss. Progress in the 1980s, challenges for the 1990s. *Ann Surg* 1991; 214 (6): 679–688.

44. *Shapiro R., Randhawa P., Jordan M., Scantlebury V., Vivas C., Jain A., Corry R., McCauley J., Johnston J., Donaldson J., Gray E., Dvorchik I., Hakala T., Fung J., Starzl T.* An analysis of early renal transplant protocol biopsies the high incidence of subclinical tubulitis. *Am J Transplant* 2001; 1 (1): 47.

45. *Sumrani N.B., Delaney V., Ding Z.K., Davis R., Daskalakis P., Friedman E.A., Butt K.M., Hong J.H.* Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine era – an analysis of risk factors. *Transplantation* 1991; 51 (2): 343–347.

46. *Terasaki P.L., Cecka J.M., Gjertson D.W., Takemoto S.* High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med* 1995; 333: 333–336.

47. *Thomas M.C., Mathew T.H., Russ G.R.* Glycaemic control and graft loss following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1978–1982.

48. *Thomas M.C., Mathew T.H., Russ G.R., Rao M.M., Moran J.* Early perioperative glycaemic control and allograft rejection in patients with diabetes mellitus: a pilot study. *Transplantation* 2001; 72 (7): 1321–1324.

49. *Troppmann C., Gillingham K.J., Benedetti E., Almond P.S., Gruessner R.W., Najarian J.S., Matas A.J.* Delayed graft function, acute rejection, and outcome after cadaver renal transplantation. The multivariate analysis. *Transplantation* 1995; 59 (7): 962–968.