

Хроническая трансплантационная нефропатия: механизмы развития и факторы прогрессирования

(Обзор литературы, часть 2)

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.

Факторы, влияющие на скорость прогрессирования хронической трансплантационной нефропатии (ХТН)

Артериальная гипертония как фактор прогрессирования ХТН

В литературе последних лет все более утверждается точка зрения о важной роли системной артериальной гипертонии (АГ) в механизме развития и прогрессирования гломерулосклероза [5, 22, 36, 97, 101]. Взаимосвязь между системной АГ и внутриклубочковой гипертонией при поражениях собственных почек не вызывает сомнений. Она объясняется тем, что при длительно существующей АГ за счет истощения компенсаторных механизмов, регулирующих тонус приносящей и уносящей артериол, происходит передача повышенного гидростатического давления на капилляры клубочка [5, 56, 76, 101, 117]. Следствием возрастающего внутриклубочкового давления является дальнейшее ускоренное прогрессирование нефропатии.

Многочисленные исследования показали большое значение АГ в прогрессировании различных заболеваний почек, причем, как было показано в работе Marcontoni с соавторами, она является независимым фактором риска быстрого прогрессирования [76]. В то же время специальные исследования значения этого фактора при ХТН весьма немногочисленны. Следует сказать, что оценить влияние АГ на возникновение и течение ХТН достаточно сложно, поскольку она является одновременно и причиной и следствием его [6, 22, 43, 114, 117]. Очевидно, что АГ нужно расценивать не только как фактор риска возникновения ХТН, но и как раннее ее проявление. Тем не менее на экспериментальной модели было показано, что независимо от механизма возникновения повышение системного АД ведет к повышению внутриклубочкового давления и формированию гломерулосклероза. Так, исследования Vaskonen с соавторами непосредственно продемонстрировали значение повышенного АД в механизме

внутриклубочковой гипертонии у крыс с трансплантированной почкой [134]. Эти данные позволяют считать, что в прогрессировании ХТН участвуют те же механизмы, которые определяют развитие нефросклероза в нативных почках. Большинство авторов, таким образом, признают значение АГ как фактора прогрессирования ХТН [33, 85, 97, 113, 117].

Об этом же, в частности, свидетельствуют данные Opelz, демонстрирующие влияние на функцию трансплантата артериальной гипертонии как независимого фактора, ухудшающего отдаленные результаты АТП [97]. В работе Modena показано, что ХТН прогрессировала наиболее быстро у больных с АГ, особенно если диастолическое АД было выше 90 мм рт. ст. При этом была выявлена тесная корреляция между углом наклона прямой 1/PCr, характеризующей скорость прогрессирования, и уровнем АД [85]. Особый интерес вызывает работа Frei с соавторами [43], которые проанализировали вероятность развития ХТН у пациентов, имевших повышенное АД еще до пересадки почки, то есть в случаях, когда она не была следствием причин, связанных с трансплантацией. Тем не менее у этих больных хроническое отторжение развивалось значимо чаще, чем у пациентов с исходной нормотонией. Это означает, что АГ, присущая пациентам в силу генетической предрасположенности, сама по себе способствует развитию у них ХТН. Сходные результаты получены в работе И.Г. Ким [3], где показано, что у больных с АГ ХТН развивается значимо чаще, причем степень выраженности гипертонии также влияет на вероятность ее возникновения.

Протеинурия как фактор прогрессирования ХТН

Протеинурия также признается большинством авторов важнейшим фактором как возникновения [3, 79, 99], так и прогрессирования ХТН [31, 41, 104, 106, 114]. В работе И.Г. Ким [3] было показано, что протеинурия является фактором риска развития ХТН: протеинурия имела у 23% реципиентов, у которых в дальнейшем

развилась ХТН, и лишь у 5% больных, не имевших ХТН в анамнезе. Однако в целом вопрос о том, является ли протеинурия предиктором ХТН или же лишь ранним ее проявлением, недостаточно подробно освещен в литературе. Более подробно изучен вопрос о влиянии протеинурии на выживаемость трансплантатов в поздние сроки после аллотрансплантации почки (АТП). Так, по данным First с соавторами [42], у 77% из 77 пациентов, имевших протеинурию более 2 г/сут, в течение года развился рецидив ХПН, и лишь у 18 человек (23%) функция аллотрансплантата оставалась стабильной. Влияние выраженности протеинурии на отдаленные результаты операции убедительно показано в работе Paul и Sijpkens [104]. Эти авторы при изучении значения для отдаленной судьбы трансплантата целого ряда факторов, выявляемых в первые 6 месяцев после АТП, выяснили, что протеинурия является ранним предиктором развития ХТН и дальнейшей потери трансплантата. При этом значение для прогноза имело не только наличие протеинурии, но и степень ее выраженности: 12-летняя выживаемость ренального аллотрансплантата (РАТ) составляла 89% при протеинурии менее 0,5 г/л; 84% при умеренной протеинурии (от 0,5 до 1 г/л) и 60% в случаях, когда экскреция белка была свыше 1 г/л. По данным Peddi с соавторами [106], период полужизни трансплантата у больных с протеинурией составил 5,6 лет, тогда как у больных без протеинурии этот показатель был равен 16,5 годам. Vathsala с соавторами [135] при изучении причин протеинурии у 704 пациентов после АТП и ее влияния на отдаленные результаты операции отметил, что прогностическое значение имеет лишь персистирующая протеинурия: 1- и 3-летняя выживаемость РАТ при постоянной протеинурии составила 75,3 и 37,5% соответственно, при транзиторной же протеинурии эти показатели были равны 87,5 и 52,5% соответственно.

Механизмы действия протеинурии как самостоятельного фактора, ведущего к ускорению прогрессирования ХТН, являются на сегодняшний день предметом пристального изучения. Наиболее распространена точка зрения, согласно которой повышенная экскреция белка ведет к функциональной перегрузке канальцевого эпителия и, как следствие, к активации эпителиальных клеток, продукции ими цитокинов и факторов роста, действие которых приводит к формированию тубуло-интерстициального склероза (ТИС) [45]. Помимо этого, активированные клетки канальцев продуцируют хемоаттрактанты, в частности МНР-1, что, в свою очередь, ведет к инфильтрации интерстиция лимфоцитами [18]. Действительно, лимфогистиоцитарные инфильтраты являются частой морфологической находкой при ХТН [2, 11, 35, 103, 115]. Другой возможный механизм действия протеинурии обусловлен антигенными свойствами белков. Так, по мнению Rosenkranz, протеины вместе с элементами поврежденной базальной мембраны, проникая в интерстиций, распознаются собственными Т-клетками как чужеродные антигены, что запускает каскад реакций клеточного и гуморального иммунитета [115].

Результаты многофакторного анализа, выполненного рядом авторов, действительно демонстрируют значение протеинурии как фактора, снижающего отдаленную выживаемость аллотрансплантата [3, 104,

106, 114, 135]. Однако специальные исследования, демонстрирующие значение протеинурии для прогрессирования уже сформировавшейся ХТН, ограничиваются лишь единичными публикациями [106].

Морфологические факторы прогрессирования ХТН

В литературе последних лет большое внимание уделяется морфологическим факторам, влияющим на отдаленную выживаемость аллотрансплантата. Многие авторы признают, что морфологические признаки ХТН, часто встречающиеся даже при удовлетворительной функции трансплантата, являются предикторами снижения почечных функций [60, 61, 120]. К таким признакам относятся: тубуло-интерстициальный склероз, атрофия канальцев, расширение мезангия и гломерулосклероз, а также пролиферация интимы сосудов. Характерно, что эти изменения встречаются на поздних сроках после АТП в 30–64% случаев [61, 70, 71, 120]. Так, по данным Isoniemi [60, 61], у 98 реципиентов трупной почки с нормально функционирующим РАТ через 2 года после АТП в 62–64% случаев наблюдается атрофия канальцев и в 36–37% случаев – склероз интимы сосудов и расширение мезангиального матрикса. При этом даже при хорошей функции трансплантата эти морфологические изменения, выявленные на поздних сроках после операции, являются предикторами снижения почечных функций. В связи с этим авторы ввели понятие «индекс хронического поражения трансплантата» (CADI). Этот индекс определяется как сумма баллов (от 0 до 3) по каждому из 6 признаков, характерных для ХТН: фиброз интерстиция и инфильтрация его лимфоидными клетками, гломерулосклероз и расширение мезангиального матрикса, пролиферативные изменения в интимае сосудов и атрофия канальцев. В дальнейшем этих больных наблюдали в течение 6 лет. Была выявлена тесная корреляция между величиной индекса CADI и уровнем креатинина плазмы через 3, 4, 5 и 6 лет после биопсии. При одинаковом и нормальном уровне креатинина плазмы к моменту биопсии 6-летняя выживаемость РАТ определялась величиной этого индекса и составляла 91% при CADI < 2 и 77% при CADI > 2.

В литературе широко обсуждается также значение отдельных морфологических признаков ХТН, прежде всего тубуло-интерстициального склероза, выявляемых на доклинической стадии, для дальнейшего развития клинически манифестной ХТН и отдаленной выживаемости трансплантатов. Так, согласно данным Seron с соавторами [120], увеличение объема интерстициального матрикса на доклинической стадии ХТН является предвестником снижения в дальнейшем функции трансплантата: 2-годичная выживаемость РАТ у больных с расширением интерстициальной фракции почечной паренхимы была значимо хуже, а средний уровень креатинина плазмы через 2 года после биопсии – выше, чем у больных без таких изменений. По данным Nicholson с соавторами, увеличение объема интерстициального матрикса более чем на 25%, выявляемое через 6 месяцев после АТП, является предиктором худшей отдаленной выживаемости РАТ [94]. Другие авторы при оценке распространенности ТИС по Банффовской схеме [47] или же иммуногисто-

химическим методом по свечению коллагена III типа [95] также выявили обратную корреляцию между этим показателем и отдаленной выживаемостью трансплантатов. Сходные данные получил Nankivell с соавторами: тубуло-интерстициальный склероз, выявляемый при рутинной биопсии через 3 месяца после АТП, являлся фактором риска возникновения в дальнейшем ХТН, а его выраженность строго коррелировала с показателями 10-летней выживаемости аллотрансплантата (при отсутствии ТИС она составляла 90,4%, при ТИС 1-й степени – 81%, а при ТИС 2–3-й степени – 57,9%) [91].

Иные результаты были получены в работе Laine и соавторов [70]. По их данным, признаки легкой ХТН наблюдались в 30% случаев рутинных биопсий, выполненных через 18 месяцев после АТП при нормальной функции трансплантата. Однако спустя еще 18 месяцев, то есть к 36 месяцам после АТП, авторы не отметили никаких клинико-функциональных и морфологических проявлений прогрессирования поражения аллотрансплантата. Возможно, в данной работе срок наблюдения был недостаточно длительным, чтобы судить о прогрессировании ХТН.

Еще более неоднозначна связь между выявлением признаков хронической трансплантационной гломерулопатии и отдаленными результатами АТП. Так, Nabib с соавторами [49, 50] отмечают ухудшение прогноза у больных с ХТН. Однако сами авторы связывают это с сопутствующим гломерулопатии поражением сосудов.

В свою очередь, получены данные о том, что неспецифический, но также характерный для ХТН гломерулосклероз так же, как и выраженность ТИС, является независимым фактором прогрессирования ХТН [30].

В качестве возможного фактора, влияющего на скорость прогрессирования ХТН, рассматривался характер поражения сосудов. В работе Cosio и соавторов [31] больные с умеренно выраженной и тяжелой ХТН, основным критерием которой авторы считали ТИС, подразделялись в зависимости от сосудистой патологии на 3 группы: 1-я – трансплантационная артериопатия, 2-я – артериолярный гиалиноз и 3-я – отсутствие характерной патологии. Авторы показали, что артериологиалиноз не коррелирует с кризами отторжения и не влияет отрицательно на течение ХТН. Более того, выживаемость при артериологиалинозе была даже выше, чем при отсутствии сосудистых изменений. Поэтому авторы полагают, что гиалиноз артериол является проявлением патологии аллотрансплантата, не зависящей от хронического отторжения трансплантата. С другой стороны, характерная для последнего трансплантационная артериопатия также не сказывалась отрицательно на прогнозе, который в этих случаях мало отличался от прогноза изолированного ТИС. Иные данные приводит Seron с соавторами: 10-летняя выживаемость составила 82% у пациентов с ХТН, не сопровождавшейся васкулопатией, и лишь 41% у больных с поражением сосудов [119].

Таким образом, в современной литературе наиболее широко обсуждаются вопросы о природе и патогенезе ХТН. В последнее время общепризнанной считается точка зрения, согласно которой ХТН рассматривается как прогрессирующий нефросклероз, в возникновении которого участвуют как иммунные, так и неиммунные факторы. В прогрессировании этой патологии боль-

шинство авторов признает определяющую роль, прежде всего, неспецифических факторов, таких, как снижение массы действующих нефронов, морфологическим проявлением которого являются тубуло-интерстициальный склероз и гломерулосклероз, АГ и протеинурия. Возможные же иммунные механизмы прогрессирования ХТН остаются еще малоизученными.

Литература

1. *Варшавский 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: Зинатне, 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. Под ред. М.Я. Ратнер, В.В. Серова, Н.А. Томилиной. 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. *Томилиная Н.А.* Нефропатия отторжения (диагностика, клинические варианты течения, антикоагулянтно-антиагрегантная терапия): Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1988: 38.
8. *Томилиная Н.А.* Расстройства функций почечного аллотрансплантата. Ренальные дисфункции. Под ред. М.Я. Ратнер, В.В. Серова, Н.А. Томилиной. 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., Томилиная 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 трансплантационных почек. Вестник трансплантологии и искусственных органов 2000; 3: 30–34.
12. *Alfrey EJ, Lu AD, Carter JT.* et al. The dual kidney transplant registry. *Transplant. Proc.* 2001; 33: 1099.
13. *Almond HS, Matas A, Gillingham K.* et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993; 55: 752–757.
14. *Azuma H, Nadeau K, Mackenzie HS, Brenner B.* et al. Nephron mass modulates the hemodynamic cellular and molecular response of the rat renal allograft. *Transplantation* 1997; 63: 4: 519–528.
15. *Baker RJ, Hernandez-Fuentes MP, Brookes PA.* et al. Comparison of the direct and indirect pathways of allorecognition in chronic allograft failure. *Transplant. Proc.* 2001; 33: 449.
16. *Basadonna GP, Matas AJ.* et al. Early versus late acute renal allograft rejection: Impact on chronic rejection. *Transplantation* 1993; 55: 993–995.
17. *Barrientos A, Potoles J, Herrero JA.* et al. Glomerular hyperfiltration as a nonimmunologic mechanism of progression of chronic renal rejection. *Transplantation* 1994; 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; 37; 1; Suppl. 2: 21–24.
19. *Bathena DB.* Glomerular size and the association of focal glomerulosclerosis in long-surviving human renal allografts. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1993; 4; 6: 1316.
20. *Boble A, Makkensen-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 HV, Laberke HG, Kruck F.* The kidney: structure and function. ed. Shattauer. Stuttgart; New York. 1989.
22. *Bock HA.* Chronic rejection and hypertension: a chicken-and-egg problem. *Nephrol. Dial. Transplant.: Editorial Comments.* 1995: 1126–1128.
23. *Bohmig GA, Exber M, Watschinger B.* et al. C4d deposits in renal allografts are associated with inferior graft outcome. *Transplant. Proc.* 2001; 33: 115.
24. *Brenner BM, Milford EL.* Nephron underdosing: a programmed cause of chronic renal allograft failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1993; 21: 66–72.
25. *Brenner BM, Mackenzie HS.* Nephron endowment and pathogenesis of chronic renal failure. Late graft loss. ed. Touraine J.L., Traeger J., Betuel H. et al. Dordrecht/Boston/London. 1997: 93–100.
26. *Burke BA, Chavers BM, Gillingham KJ.* et al. Chronic renal allograft rejection in first 6 month posttransplant. *Transplantation* 1995; 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; 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; 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; 34; 4: 731–8.
31. *Cosio F.G., Pelletier R.P., Sedmak D.D.* et al. Pathologic classification on chronic allograft nephropathy: pathogenic and prognostic implication. Transplantation 1999; 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; 47; 4: 1136–1141.
33. *Curtis J.J.* Treatment of hypertension in renal allograft patients: does drug selection make a difference? Kidney Int. 1997; 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; 9: 1315–1319.
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; 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; 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; 71; 11: 24–31.
39. *Fellstrom B., Backman U., Kyurek L.* et al. Transplantation atherosclerosis: definition and pathogenesis. Late graft loss. ed. Touraine J.L., Traeger J., Betuel H. 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; 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; 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; 10: 1206–1211.
44. *Furness L.* Histopathology of chronic renal allograft dysfunction. Transplantation 2001; 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; 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; 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; 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; 345; 2: 93–97.
49. *Habib R., Broeyer M.* Clinical significance of allograft glomerulopathy. Kidney Int. 1993; 44; Suppl. 43: S95–S98.
50. *Habib R., Zurawska A., Hinglais A.* A specific glomerular lesion of the graft – allograft glomerulopathy. Kidney Int. 1993; 44; Suppl. 42: S104–S111.
51. *Halloran P., Melk A., Barth C.* Rethinking allograft nephropathy: The concept of accelerated senescence. J. Am. Soc. Nephrol. 1999; 10: 167–181.
52. *Hayry P.* Chronic rejection: an update on the mechanism. Transplant. Proc. 1998; 30: 3993–3995.
53. *Hayry P., Myllarriemi M., Ramirez L.C.* et al. Immunobiology and pathology of chronic rejection. Transplant. Proc. 1997; 29: 77–78.
54. *Heemann U.V., Kribben A.* The role of adhesion molecules in chronic rejection. Late graft loss. ed. Touraine J.L., Traeger J., Betuel H. 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; 58; 12: 1317–1322.
56. *Herrera-Acosta J.* The role of systemic and glomerular hypertension in progressive glomerular injury. Kidney Int. 1994; 45; Suppl. 45: 6–10.
57. *Hostetter T.H.* Chronic transplant rejection. Kidney Int. 1994; 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; 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; 33: 1213–1214.
60. *Isoniemi H., Nurminen H., Tikkanen M.J.* et al. Risk Factors Predicting Chronic Rejection of Renal Allografts. Transplantation 1994; 57; 1: 68–72.
61. *Isoniemi H., Taskinen E., Hayry P.* Histological chronic allograft damage index accurately predicts chronic renal allograft rejection. Transplantation 1994; 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; 40: 514–524.
64. *Kasiske B.L.* Clinical correlates to chronic renal allograft rejection. Kidney Int. 1997; 52; Suppl. 63: 71–74.
65. *Kasiske B.L., Heim-Duboy K.L., Tortorice K.L.* The variable nature of chronic declines in renal allograft function. Transplantation 1991; 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; 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; 12; 2: 104–108.
68. *Koo D.D.H., Welsb K.J., McLaren A.J.* et al. Cadaver versus living donor kidney: impact of donor factors on antigen induction before transplantation. Kidney Int. 1999; 56: 1551–1559.
69. *Kreis N.A., Ponticelli C.* Causes of late renal allograft loss: chronic allograft dysfunction, death, and other factors. Transplantation 2001; 71; S. 5; 11: 2–10.
70. *Laine J., Krogerus L., Jalanko H.* et al. Renal allograft histology and correlation with function in children on triple therapy. Nephrol. Dial. Transplant. 1995; 10: 95–102.
71. *Legendre C., Thervet E., Skhiri H.* et al. Histologic features of chronic allograft nephropathy revealed by protocol biopsies in kidney transplant recipients. Transplantation 1998; 65; 11: 1506–1509.
72. *Lemstrom K., Koskinen P., Hyary P.* Molecular mechanisms of chronic renal allograft rejection. Kidney Int. 1995; 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; 56: 307–315.
74. *Mackenzie H.S., Azuma H., Renke H.G.* et al. Renal mass as a determinant of late allograft outcome: Insights from experimental studies in rats. Kidney Int. 1995; 48: 538–542.
75. *Mannon R.B., Kopp J.B., Ruiz P.* et al. Chronic rejection of mouse kidney allografts. Kidney Int. 1999; 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; 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 C4D deposits in peritubular capillaries. J. Am. Soc. Nephrol. 2001; 12; 3: 574–582.
78. *Massy Z.A., Guijarro C., Kasiske B.L.* Clinical predictors of chronic renal allograft rejection. Kidney Int. 1995; 48: 85–88.
79. *Massy Z.A., Guijarro C.* et al. Chronic renal allograft rejection: Immunologic and nonimmunologic risk factors. Kidney Int. 1996; 49: 518–524.
80. *Matas A.J.* Chronic rejection in renal transplant recipients – risk factor and correlates. Clin. Transplant. 1994; 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; 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; 33: 1113–1114.
83. *Meier-Kriesche H.U., Ojo A.O., Leavey S.* et al. Gender differences in the risk for chronic renal allograft failure. Transplantation 2001; 71; 3: 429–32.
84. *Miles A.M., Sumrany N., John S.* et al. The effect of kidney size on cadaveric renal allograft outcome. Transplantation 1996; 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; 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; 14; 4: 256–64.
87. *Monga G., Mazucco G., Messina M.* et al. Intertubular capillary changes in kidney allografts: a morphologic investigation on 61 renal specimens. Mod. Pathol. 1992; 5: 125–130.
88. *Moreso F., Seron D., Anunciada A.J.* et al. Recipient body surface area

as a predictor of posttransplant renal allograft evolution. *Transplantation* 1998; 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; 28: 2822.

90. Nabas A.M.E. Mechanisms of experimental and clinical renal scarring // Oxford Textbook of Clinical Nephrology. ed. Davison, Cameron, Grunfeld et al. 1998; 3: 1749–1776.

91. Nankivell B.J., Kuypers D.R.J., Fenton-Lee C.A. Histological injury and renal transplant outcome: the cumulative damage hypothesis. *Transplant. Proc.* 2001; 33: 1149–1150.

92. Neilson E.G. Tubulointerstitial injury and its role in progressive renal damage: summary and concluding remarks. *Kidney Int.* 1994; 45: Suppl. 45: S116–S117.

93. Neumayer H.H., Huls S., Schreiber M. Kidney from pediatric donor: risk versus benefit. *Clin. Nephrol.* 1994; 41; 2: 94–100.

94. 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; 83; 8: 1082–5.

95. Nicholson M.L., Bailey E., Williams S. Computerized histomorphometric assessment of protocol renal transplant biopsy specimens for surrogate markers of chronic rejection. *Transplantation* 1999; 68: 236–241.

96. Oh C.K., Jeong H.J., Kim Y.S. et al. Clinical validity of Banff grading of chronic rejection in renal transplantation. *Transplant. Proc.* 1996; 28; 1441–1442.

97. Opelz G., Wujciak T., Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int.* 1998; 53: 217–222.

98. Opelz G. for the Collaborative Transplant Study. Chronic graft loss in kidney and heart transplant recipients. Late graft loss. ed. Touraine J.L., Traeger J., Betuel H. et al. Dordrecht/Boston/London. 1997: 3–12.

99. Pallardo L.M., Sanchez J., Puig N. et al. Chronic rejection in 500 kidney transplant patients treated with cyclosporine: incidence and risk factor. *Transplant. Proc.* 1995; 27: 2215–2216.

100. Paul L.C. Chronic allograft nephropathy: an update. *Kidney Int.* 1999; 56; 3: 783–93.

101. Paul L.C., Benediktsson H. Posttransplant hypertension and chronic renal allograft failure. *Kidney Int.* 1995; 48: 34–37.

102. Paul L.C., Muwalidbaran et al. Immunological mechanism of chronic rejection. Late graft loss. ed. Touraine J.L., Traeger J., Betuel H. et al. Dordrecht/Boston/London. 1997: 295–296.

103. Paul L.C. Chronic renal transplant loss. *Kidney Int.* 1995; 47: 1491–1499.

104. Paul L.C., Sijpkens Y.W.J. Early biomarkers for late graft loss. *Transplant. Proc.* 2001; 33: 1149–1150.

105. Paul L.C. Immunologic risk factor for chronic renal allograft dysfunction. *Transplantation* 2001; 71; 11; Suppl. 5: 17–24.

106. Peddi V.R., Dean D.E., Haribaran S. Proteinuria following renal transplantation: correlation with histopathology and outcome. *Transplant. Proc.* 1997; 29: 101–103.

107. Puyoo O., Rostaing L., Benard E. et al. Risk factor of chronic rejection after renal transplantation: retrospective study of 201 patients. *Transplant. Proc.* 1998; 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; 33: 478–480.

109. Poli F., Scalapogna M., Mascaretti M. Genomic HLA-DR compatibility in long surviving transplants. *Transplantation* 1993; 56; 1: 97–100.

110. Ponticelli C. Progression of renal damage in chronic rejection. *Kidney Int.* 2000; 57; Suppl. 75: 62–70.

111. Peeters J., Roels L., Vanrenterghem Y.F.C. Chronic renal allograft failure: Clinical overview. *Kidney Int.* 1995; 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; 57; Suppl. 75: 71–76.

114. Roodnat J.J., Mulder P.G.H. Proteinuria and death risk in renal transplant population. *Transplant. Proc.* 2001; 33: 1170–1171.

115. Rosenkrantz A.R., Mayer G. Proteinuria in the transplanted patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15: 1290–1292.

116. Sanchez-Fruitoso A.L., Prats D., Marques M. et al. Does renal mass exert an independent effect on the determinants of antigen-dependent injury? *Transplantation* 2001; 71; 3: 381–6.

117. Sanders C.E., Curtis J.J. Role of hypertension in renal allograft dysfunction. *Kidney Int.* 1995; 48; Suppl. 52: 43–47.

118. Sayegh M. Why do we reject a graft? Role of indirect allorecognition in graft rejection. *Kidney Int.* 1999; 56: 1967–1979.

119. Seron D., Moreso F., Ramon J.M. et al. Protocol renal allograft biopsies and the design of clinical trials aimed to prevent or treat chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 2000; 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. Touraine J.L., Traeger J., Betuel H. et al. Dordrecht/Boston/London. 1997: 25–30.

121. Sibley K. Histopathology of chronic rejection. Late graft loss. ed. Touraine J.L., Traeger J., Betuel H. et al. Dordrecht/Boston/London. 1997: 13–23.

122. Sijpkens Y.W.J., Bruijn J.A., Paul L.C. Chronic allograft nephropathy categorised in chronic interstitial and vascular rejection. *Transplant. Proc.* 2001; 33: 1153.

123. Soles K., Axelsen R.A., Benediktsson H. et al. International standardisation of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int.* 1993; 44: 411–422.

124. Soles K. Graft atherosclerosis and chronic rejection in the kidney. *Transplant. Proc.* 1997; 29: 2541.

125. Soles K. Renal allograft histopathology. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995: 44–50.

126. Striker L.J. Nephron reduction in man – lessons from the Os mouse. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 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; 71; 4: 577–80.

128. Terasaki P.I., Koyama H., Cecka J.M. et al. The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation. *Transplantation* 1994; 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 Eurotransplant. *Transplantation* 1992; 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; 220; 4: 425–35.

131. Tullius S.G., Hancock W.W., Heemann U., Azuma H., Tilney N.L. 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; 58; 1: 93–99.

132. Vanrenterghem Y.F.C. Role of acute rejection in chronic rejection. *Transplant. Proc.* 1998; 30: 1240–1211.

133. Vanrenterghem Y.F.C., Peeters J. for the Leuven Collaborative Group for Transplantation. The impact of acute rejection in the long-term outcome after renal transplantation. Late graft loss. ed. Touraine J.L., Traeger J., Betuel H. 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; 9; 2–3: 162–8.

135. Vatshala A., Verani R., Schoenberg L. et al. Proteinuria in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1990; 49; 1: 35–41.

136. Vella J.P., 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; 64; 6: 795–800.

137. Wada J., Shibata K., Makino H. Novel approaches to unravel the genesis of glomerulosclerosis by new methodologies in molecular genetics. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 2551–2553.

138. Walls J. Role of proteinuria in progressive renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 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; 62: 151–156.

140. Wortington J.E., Martin S., Dyer P.A. An association between posttransplant antibody production and renal transplant rejection. *Transplant. Proc.* 2001; 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; 57; 2618–2625.