

Отдаленные результаты трансплантации почки и факторы риска хронической нефропатии отторжения

Ким И. Г., Стенина И. И., Ильинский И. М., Томилина Н. А.

НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ, отделение нефрологических проблем трансплантации почки, Москва

Адрес для переписки: 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, ГКБ № 52, Московский городской нефрологический центр

Телефон: (095) 196-19-73. Ким Ирина Геннадьевна

Ключевые слова: трансплантированная почка, отдаленные результаты, хроническое отторжение, антиген-зависимые и неспецифические факторы риска, артериальная гипертензия, протеинурия

Абстракт.

Изучены отдаленные результаты первичной аллотрансплантации трупной почки (АТП) и факторы риска хронического отторжения (ХОТ) на материале наблюдений 232 реципиентов аллогенной почки, оперированных в НИИТ и ИО в период с января 1989 г. по январь 1993 г. и прослеженных не менее 12 мес. после операции.

Отдаленные результаты АТП оценивались по выживаемости трансплантатов и периоду полужизни, а факторы риска ХОТ - по актуаральной функциональной выживаемости (АФВ), под которой понимали долю трансплантатов, обеспечивавших нормальный уровень креатинина плазмы крови.

Выживаемость трансплантатов через 5 лет после операции составила 57%, период полужизни - 8,1 г. Наиболее частой (в 59% случаев) причиной прекращения функции ренального аллотрансплантата (РАТ) было ХОТ. В многофакторной регрессионной модели Кокса выявилась значимая связь ХОТ с антиген-зависимыми (кризы отторжения, адекватность иммуносупрессии) и неспецифическими факторами (уменьшение массы действующих нефронов РАТ к 6 мес. после операции, артериальная гипертензия и протеинурия).

5-летняя АФВ РАТ при течении без кризов была равна 54%, после 1 криза отторжения - 40%, после повторных кризов - 18%. Отрицательное прогностическое значение имело неполное восстановление функции после криза. Последнее тесно коррелировало с дисфункцией РАТ через 6 мес. после АТП. Неадекватность иммуносупрессии констатирована в случаях недостаточной дозировки циклоспорина А и/или отмены азатиоприна. 5-летняя АФВ РАТ снижалась при этом на 43% и 27% соответственно.

Повышение АД и степень артериальной гипертензии (АГ) значимо коррелировали с АФВ РАТ, которая снижалась на 21% при умеренной и на 35% - при выраженной АГ. Последняя была тесно связана с протеинурией, но выступала при этом как независимый фактор. Полученные данные позволяют также считать, что оба указанных синдрома являются ранними предикторами ХОТ.

Long-term results of the first cadaveric kidney transplantation (KTr) and risk factors of chronic rejection (CR) nephropathy were studied in 232 recipients operated at the Research Institute of Transplantology and Artificial Organs from January 1989 to January 1993. The postoperative follow-up lasted for at least 12 months. Kidney graft half-life, graft survival, and functional graft survival (FGrS) were calculated using the Kaplan-Meyer method. FGrS was estimated by the percentage of grafts with normal kidney function. In the whole group of recipients graft survival was 57% after 5 years, and graft half-life - 8.1 years. Renal graft failure (RGF) was caused by CR in 59% of the cases. Multivariate Cox analysis identified both antigen-dependent and nonspecific mechanisms as significant factors of chronic rejection. Severe or repeated rejection episodes and immunosuppression inadequacy

affected the likelihood of FGrS. The recipients who had never had rejection episodes exhibited a 5-year FGrS rate of 54%, as compared with 40% for those who had one episode and 18% of cases with two or more acute rejections. Irreversible renal dysfunction after acute rejection predicted chronic rejection. In patients with inadequate immunosuppression, 5-year FGrS diminished by 43% among those with an underdosage of cyclosporin A, and by 27% among those with discontinuation of azathioprine. Reduction of renal mass, represented by blood creatinin levels above 0.13 mmol/l by the 6th month after KTr, proved to be the most significant antigen-independent mechanisms of chronic rejection. Hypertension and pro-teinuria were other important antigen-independent pathogenic factors of CR. In cases with moderate hypertension, 5-year FGrS lowered by 21%. In patients with severe hypertension, FGrS was 35% less than those with normal blood pressure. Hypertension was a nonspecific and independent risk factor of CR, but it was closely related with protein-uria. Both these syndromes are early CR predictors.

Отдаленные результаты АТП, как и патогенетические механизмы ХОТ, до настоящего времени остаются одной из центральных проблем клинической нефротрансплантологии [22,31,53]. Это объясняется тем, что прогресс в области иммуносупрессии, достигнутый в течение двух последних десятилетий, существенно повлиял, главным образом, на ближайшие результаты операции, но не отразился принципиально на отдаленной судьбе трансплантированного органа. Выживаемость трансплантатов через 1 год после операции повысилась примерно на 15-30% и достигла при использовании трупного донорского органа 82% и более [18,48]. В то же время отдаленная выживаемость РАТ все еще остается неудовлетворяющей и через 10 лет после операции составляет только около 42% [48].

Эта проблема становится еще более очевидной при анализе так называемого периода полужизни трансплантатов, т. е. периода времени, в течение которого прекращается функция 50% трансплантированных органов от того их количества, которое функционировало через 1 год после операции. Благодаря исключению так называемых ранних, в течение первого года, потерь трансплантатов, этот показатель точнее, чем данные о выживаемости, характеризует именно отдаленную судьбу трансплантированного органа. Величина периода полужизни трансплантированной почки за последние 20 лет увеличилась лишь приблизительно на 2 года [24].

Как показывает международный опыт, основной причиной прекращения функции РАТ в отдаленные сроки после операции является ХОТ [7,49 и др.]. В настоящее время эту патологию определяют как необратимое поражение донорского органа, основным проявлением которого является постепенно прогрессирующее снижение функции с исходом в хроническую почечную недостаточность (ХПН) при отсутствии других возможных причин последней.

Представления о природе и патогенетических механизмах ХОТ в последние годы претерпели значительные изменения. Если ранее полагали, что оно инициируется исключительно ответом иммунной системы реципиента на трансплантационные антигены донора, то в последние годы все более возрастает интерес к патогенетической роли неспецифических факторов, таких, как повреждение трансплантата вследствие ишемии и реперфузии, хронического нефротоксического воздействия циклоsporина (ЦиА) и других антиген-независимых воздействий. В качестве важнейшего из них рассматривается уменьшение массы действующих нефронов (МДН) РАТ, изначальное или приобретенное в связи с различной патологией. Снижение МДН с неизбежными при этом изменениями внутрпочечной гемодинамики - гиперперфузией клубочков, повышением в них гидростатического давления и развитием гиперфльтрации - признается важным фактором прогрессирующего гломерулосклероза [12,58].

Целью настоящей работы явилось изучение роли в развитии ХОТ ряда специфических (антиген-зависимых) факторов, таких, как режим и адекватность иммуносупрессии, кризы отторжения, а также неспецифических воздействий, связанных с возрастом и полом реципиента, первоначальным ишемическим повреждением донорского органа, дисфункцией РАТ к 6 месяцам после операции, артериальной гипертензией (АГ) и протеинурией.

Материалы и методы

Предметом исследования были материалы наблюдений 232 реципиентов аллогенной трупной почки (152 муж., 80 жен.), оперированных в НИИТиО МЗ РФ с 01.01.89 по 01.01.93 г. и прослеженных в течение не менее 12 и максимально 107 месяцев (в среднем 5327,6 мес.).

Во всех случаях АТП была первичной. Больные сахарным диабетом из исследования исключены. Возраст больных находился в диапазоне от 16 до 64 лет (в среднем 35,9 ± 10,8 г.).

У 164 больных применялся 3-компонентный режим иммуносупрессии, включавший преднизолон, ЦиА и азатиоприн. У 35 пациентов иммуносупрессия ограничивалась только преднизолоном и ЦиА (2-компонентный режим). В 33 случаях режим иммуносупрессии за время наблюдения был изменен. Показаниями к отмене азатиоприна были тяжелые вирусные инфекции (ЦМВ, гепатит) и/или упорная лейкопения. Независимо от варианта иммуносупрессии, начальная суточная доза преднизолона составляла 30-40 мг и снижалась к концу 1 года - до 10 мг. Доза ЦиА определялась по уровню препарата в крови (моноклональный RiA-тест), который поддерживался в диапазоне от 100 до 200 нг/мл. Доза азатиоприна равнялась 1-1,5 мг/кг/сут.

Кризисы отторжения диагностировались на основании общепринятых критериев и купировались пульсовым введением кортикостероидов в суммарной дозе 1,5-3,0 г. При рефрактерности к кортикостероидам использовались поликлональные (АТГ) или моноклональные (ОКТ-3) антитела, а также плазмаферез.

ХОТ констатировали при первом необратимом повышении уровня креатинина в плазме крови (Pcr) более до 0,13 ммоль/л при отсутствии других причин дисфункции ПАТ. У 45% пациентов диагноз был подтвержден морфологически.

Отдаленные результаты АТП оценивали на основании периода полужизни, а также актуаральной выживаемости ПАТ (по Kaplan-Meier) через 5 лет после операции. "Почечную смерть" констатировали при повышении Pcr до 1-0,5 ммоль/л и более. Случаи летальных исходов с функционирующим ПАТ рассматривали как потерянные из наблюдения.

Для выяснения роли отдельных факторов в возникновении ХОТ рассчитывали также АВФ, под которой понимали долю трансплантатов, функция которых к определенному сроку после операции обеспечивала нормальный уровень креатинина в плазме крови (не более 0,13 ммоль/л).

При анализе результатов использовали многофакторную регрессионную модель Кокса и таблицы сопряженности с расчетом коэффициентов корреляции. При этом были введены следующие градации изучавшихся факторов:

1. Кризисы отторжения:

- а) ранние (в течение первых 3 мес. после АТП);
- б) поздние (по истечении 3 мес.);
- с) обратимые - заканчивались снижением Pcr до 0,13 ммоль/л и ниже;
- д) частично обратимые - завершались стабилизацией Pcr на уровне более 0,13 ммоль/л.

2. Тяжесть ишемического повреждения донорского органа:

- а) умеренная - если функция ПАТ начиналась немедленно после реваскуляризации донорского органа;
- б) тяжелая - при олигоанурии ближайшего послеоперационного периода.

3. Артериальная гипертензия (АГ):

- а) отсутствует - АД ниже 140/90 мм рт. ст.;
- б) умеренная - АД 140/90 - 160/100 мм рт. ст.;
- с) выраженная - АД выше 160/100 мм рт. ст.

4. Протеинурия:

- а) минимальная - экскреция белка менее 0,5 г/сут.;
- б) умеренная - 0,5 - 1 г/сут.;
- с) выраженная - > 1,0 г/сут.

С целью получения однородных результатов влияние АГ было прослежено только в группе пациентов, получавших 3-компонентную иммуносупрессию.

Дисфункция РАТ через 6 мес. после операции оценивалась по Pcr и максимальной осмоляльности мочи в условиях 18-часовой дегидратации ($U_{osm\ max}$). Границами нормальных значений считали Pcr не выше 0,13 ммоль/л и $U_{osm\ max}$ не ниже 750 мосм/кг.

Значение адекватности иммуносупрессии как патогенетического фактора ХОТ оценивалось по АВФ РАТ в зависимости от режима последней и дозировки ЦиА. В целях получения однородных данных влияние дозы ЦиА было прослежено только в условиях 3-компонентной иммуносупрессии. О дозе препарата судили по уровню в крови. При этом были выделены 2 градации:

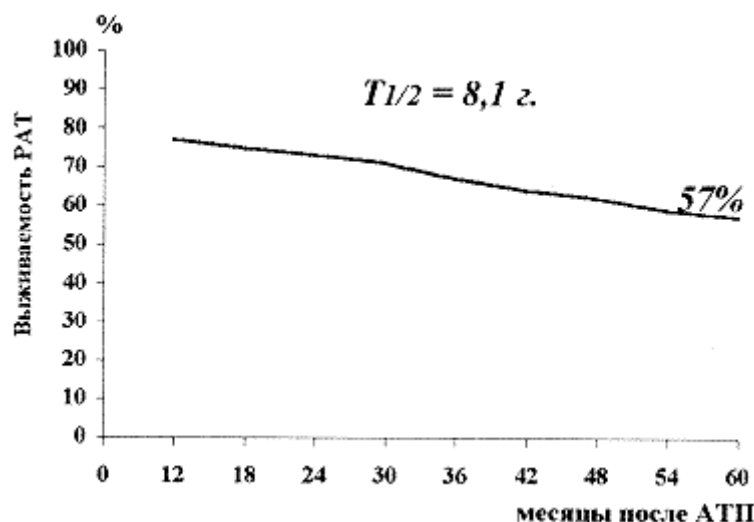
- а) ЦиА крови ниже 100 нг/мл;
- б) ЦиА крови стабилизирован в пределах рекомендуемого "терапевтического диапазона" (100-200 нг/мл).

Для обработки данных был использован статистический пакет программ SPSS.

Результаты исследования:

Выживаемость почечных трансплантатов через 5 лет после операции составила 57%. Период полужизни РАТ равнялся 8,1 г. (рис. 1).

Рис. 1. Выживаемость и период полужизни почечных трансплантатов



За период наблюдения ХОТ констатировано у 129 из 232 пациентов (в 56% случаев). Сроки его возникновения колебались в интервале от 3 до 70 мес. после АТП и в среднем были равны $26,6 \pm 21,3$ мес.

В регрессионной модели Кокса выявилась статистически значимая корреляция между ХОТ и 7 из изученных 11 факторов (табл. 1) - обратимостью и поздними кризами отторжения, дисфункцией

РАТ к 6 мес. после операции, характером иммуносупрессии, АГ и протеинурией. Связи между ХОТ и полом, возрастом реципиента, тяжестью ишемического повреждения РАТ, а также ранними обратимыми кризами отторжения выявить не удалось.

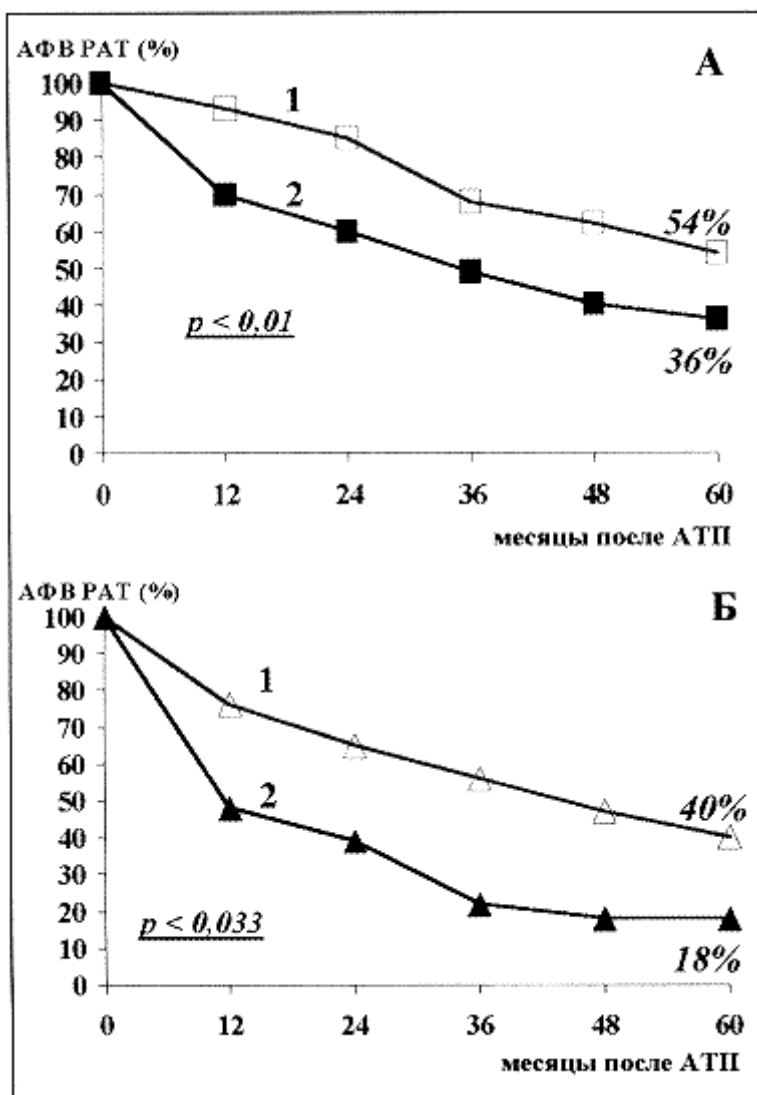
Табл. 1. Факторы риска ХОТ (модель Кокса, N=23)

Факторы	Значимость коэффициента корреляции, р
Пол реципиента	*
Возраст реципиента	*
Начальная дисфункция РАТ	*
Ранние кризы отторжения (суммарно)	*
Ранние кризы отторжения (частично обратимые)	<0.009
Поздние кризы отторжения	<0.0002
Рсг через 6 мес. после АТП	<0.00001
U osm max через 6 мес. после АТП	<0.002
Режим иммуносупрессии	<0.005
Артериальная гипертензия	<0.009
Протеинурия	<0.001

*Корреляция не выявлена ($p > 0.05$)

Кризисы отторжения в целом неблагоприятно влияли на 5-летнюю АБФ РАТ. При бескризовом течении она составляла 54%, при течении с 1 кризом отторжения была равна 40%, а после повторных кризов - только 18% ($p < 0,005$) (рис. 2). Однако, как только что было отмечено, ранние обратимые кризы практически не влияли на отдаленную судьбу РАТ. За весь период наблюдения частота ХОТ составила 49% в группе реципиентов, не имевших кризов отторжения, и 48% - среди пациентов, перенесших ранние обратимые кризы. В то же время оно выявилось у 92% реципиентов, перенесших хотя и ранние, но лишь частично обратимые кризы отторжения ($p < 0,0001$). Поздние обратимые кризы отторжения в наших наблюдениях отсутствовали. Все они оказались рефракторными к проводившейся терапии, и функция РАТ после их купирования стабилизировалась на уровне, не достигавшем предкризового.

Рис. 2. Связь между кризами отторжения и вероятностью ХОТ: отсутствие начальной ХПН через 5 лет после АТП - А1 - у 119 реципиентов с бескризовым течением, А2 - у 113 больных, перенесших кризы отторжения; Б1 - после 1 криза отторжения (90 больных), Б2 - после повторных кризов (23 больных)



Режим и адекватность иммуносупрессии: 5-летняя АВФ РАТ в условиях 3-компонентной иммуносупрессии составила 48%, а при применении 2-компонентного режима - лишь 21% ($p < 0,01$) (рис. 3). В течение 5-летнего срока после АТП ХОТ возникло у 48% реципиентов, у которых дозировка ЦиА обеспечивала стабилизацию его концентрации в крови в пределах требуемого "терапевтического" диапазона. Однако за тот же период оно констатировано в 91% случаев среди тех пациентов, у которых уровень препарата в крови, как правило, не достигал 100 нг/мл. 5-летняя АВФ РАТ составила у них лишь 9% ($p < 0,004$) (рис. 4).

Рис. 3. Влияние азатиоприна на вероятность ХОТ

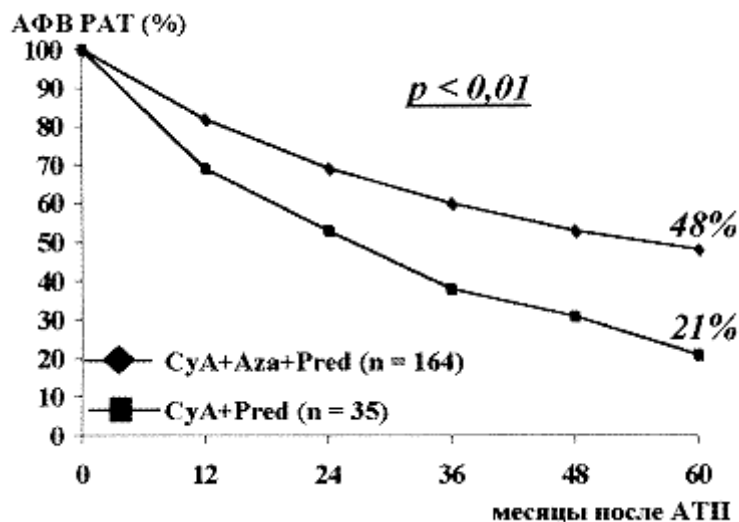
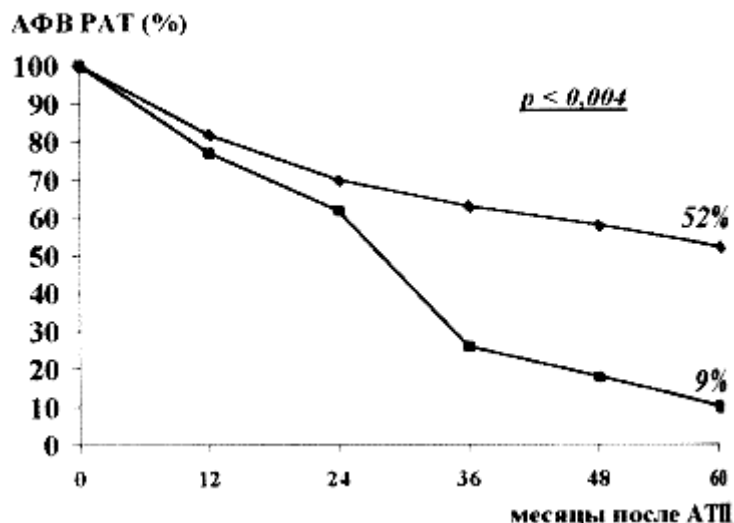
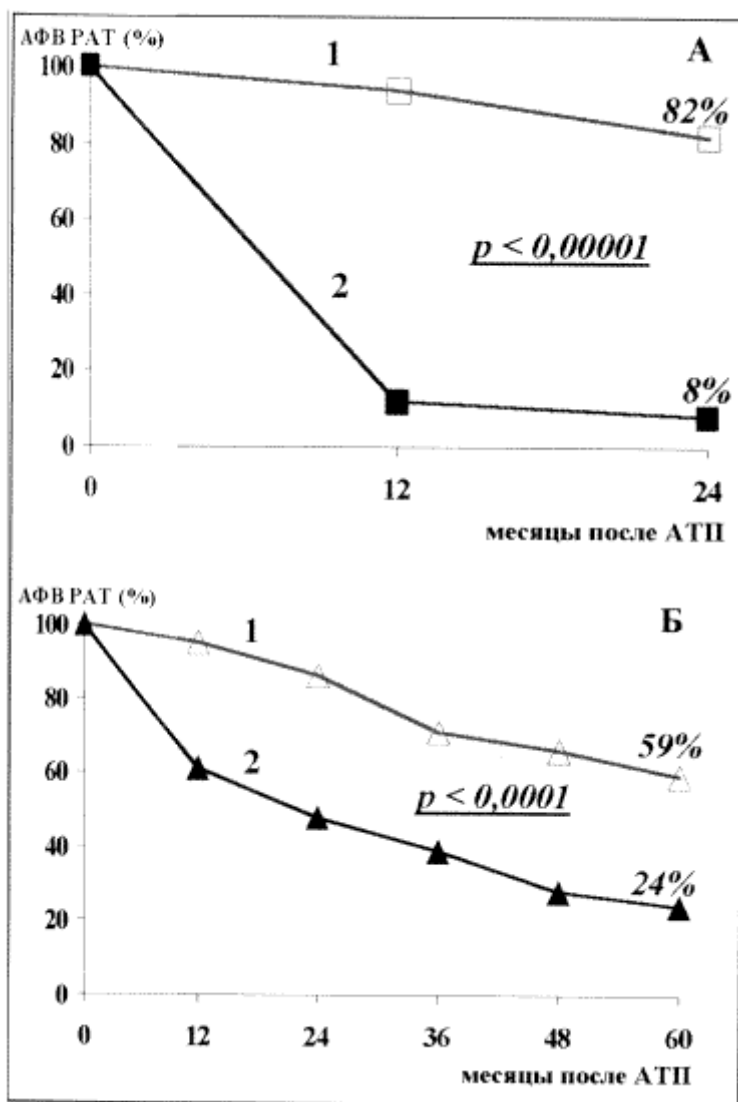


Рис. 4. Значение дозы ЦиА для профилактики ХОТ



Дисфункция РАТ через 6 месяцев после трансплантации. По истечении 6 месяцев после АТП у 84% реципиентов Pcr был нормальным, и только у 16% он превышал 0,13 ммоль/л. Именно у последних АВФ РАТ уже к концу 2 года наблюдения оказалась заметно сниженной и составила только 8%. В то же время у реципиентов, у которых к началу второго послеоперационного полугодия показатели Pcr были нормальными, признаки ХОТ в пределах того же периода, как правило, отсутствовали и 2-летняя АВФ РАТ была равна 82% (рис. 5).

Рис. 5. Связь между начальной функцией РАТ и вероятностью последующего ХОТ: отсутствие начальной ХПН через 2 года после АТП у реципиентов, у которых к 6 посттрансплантационному месяцу А1 Pcr был 0,13 ммоль/л (195 чел.) или А2 превышал 0,13 ммоль/л (37 чел.); Б - те же кривые функциональной выживаемости РАТ при показателях U osm max через 6 мес. после АТП > 750 мосм/кг (Б1, 153 реципиента) и 750 мосм/кг (Б2, 79 реципиента)



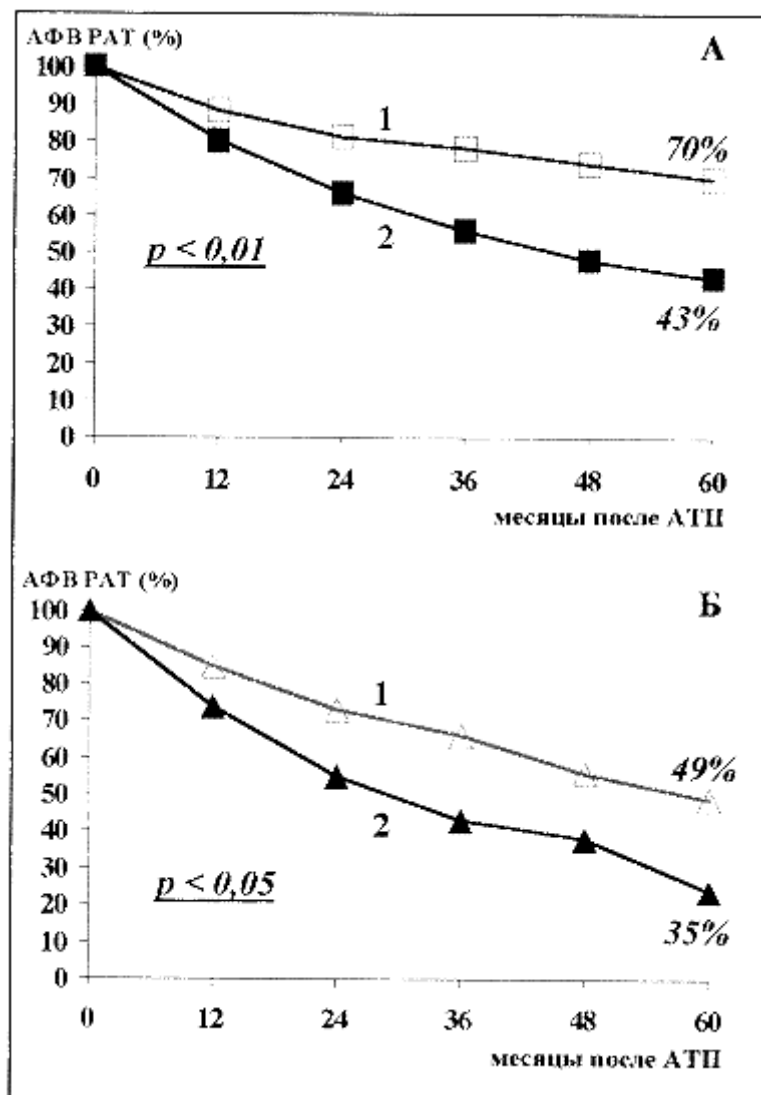
Подобная же связь выявилась между ХОТ и $U_{osm\ max}$. В группе реципиентов, у которых через 6 месяцев после АТП $U_{osm\ max}$ превышал 750 мосм/кг (66% случаев), 5-летняя АВФ РАТ достигала 59%. В то же время при сниженной способности к осмотическому концентрированию мочи АВФ к тому же сроку составляла только 24% ($p < 0,0001$) (рис. 5).

Дисфункция РАТ к 6 месяцам после АТП не коррелировала с тяжестью его ишемического повреждения, но находилась в определенной связи с ранними кризами отторжения (табл. 2). При бескризовом течении показатели R_{cg} к этому сроку были повышены только у 8% пациентов, в то время как среди пациентов, перенесших кризы отторжения - в 26% случаев ($p < 0,001$). По данным таблиц сопряженности, коэффициент корреляции между R_{cg} спустя 6 мес. после АТП и ранними кризами составил 0,25 ($p < 0,001$). Сопряженности между величиной $U_{osm\ max}$ к тому же сроку после операции и кризами отторжения выявить не удалось.

Артериальная гипертензия. АГ разной степени выраженности имела место у 74% реципиентов.

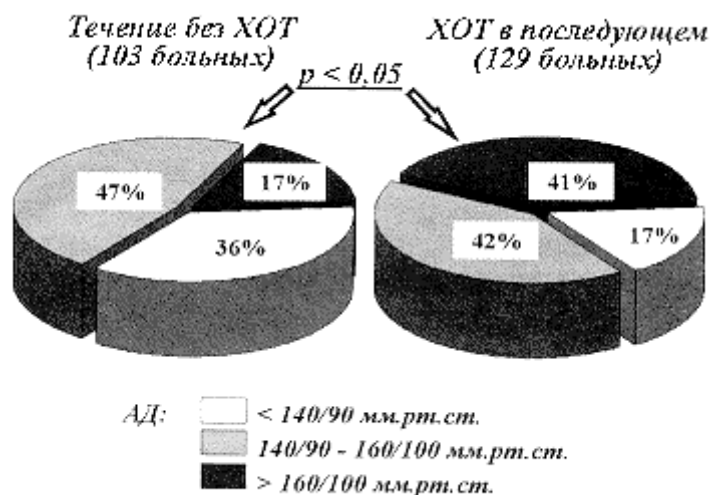
Как было отмечено выше, в регрессионной модели Кокса установлена значимая связь между АГ и ХОТ (табл. 1). Анализ этой связи показал, что 5-летняя АВФ РАТ была максимальной и составляла 70% при нормальном АД. При АГ этот показатель снижался до 43% ($p < 0,01$), причем при умеренной АГ он составлял 49%, а при выраженной - 35% ($p < 0,05$) (рис. 6).

Рис. 6. Связь между артериальной гипертензией и вероятностью ХОТ: отсутствие ХОТ через 5 лет после АТП - А1 - при АД < 140/80 мм рт. ст. (33 больных), А2 - при АД Ю 140/90 мм рт. ст. (131 больной), Б1 при АД 140/90 - 160/100 мм рт. ст.(79 больных), Б2 - при АД > 160/100 мм рт.ст.(52 больных)



Далее мы попытались выяснить, в какой мере повышение АД можно рассматривать как прогностический признак ХОТ. В связи с этим частота АГ была определена на фоне стабильной удовлетворительной функции РАТ в 2 подгруппах больных, различавшихся дальнейшим течением. У 103 пациентов (1-я подгруппа) на протяжении всего периода наблюдения признаки ХОТ отсутствовали, тогда как у 129 (2-я подгруппа) оно выявилось через различные промежутки времени. Оказалось, что во 2-й подгруппе еще при нормальных показателях Pcr АГ наблюдалась примерно на 20% чаще (у 83% больных), чем в 1-й подгруппе (у 64% больных, $p=0,05$). Выяснилось также, что выраженная АГ при течении, не осложненном ХОТ, имела место лишь у 17% пациентов, в то время как во 2-й подгруппе она наблюдалась значительно чаще (у 41% реципиентов, $p<0,05$) (рис. 7).

Рис. 7. Артериальная гипертензия как предиктор ХОТ



При изучении взаимосвязи отдельных факторов в регрессионной модели Кокса и в таблицах сопряженности удалось установить тесную корреляцию между АД и протеинурией (см. табл. 2), причем АД выступала как более независимый фактор. Это означает, что у большинства реципиентов АД не сопровождалось заметной протеинурией. Умеренная АД, при которой экскреция белка была менее 0,5 г/сут., наблюдалась у 89% реципиентов, выраженная - в 71% случаев. Значимая связь определялась также между АД и возрастом пациентов.

Корреляцию АД с другими изученными факторами установить не удалось (см. табл. 2).

Протеинурия. Существенное (более 0,5 г/сут) усиление экскреции белка отмечено нами не столь часто, как АД, - только у 15% больных. При этом в отличие от последней протеинурия редко (только у 9% пациентов) была изолированной и не сопровождалась повышением АД.

Как уже было сказано, в регрессионной модели Кокса между протеинурией и ХОТ определялась значимая связь (см. табл. 1). Удалось также выявить корреляцию между повышением экскреции белка и кризами отторжения (табл.2). При анализе связи между протеинурией и обратимостью кризов отторжения оказалось, что повышенная экскреция белка наблюдается в исходе приблизительно половины частично обратимых кризов (в 49% случаев) и существенно реже (у 24% пациентов, $p < 0,008$), если кризы были полностью обратимыми.

Табл. 2. Взаимосвязь факторов риска ХОТ

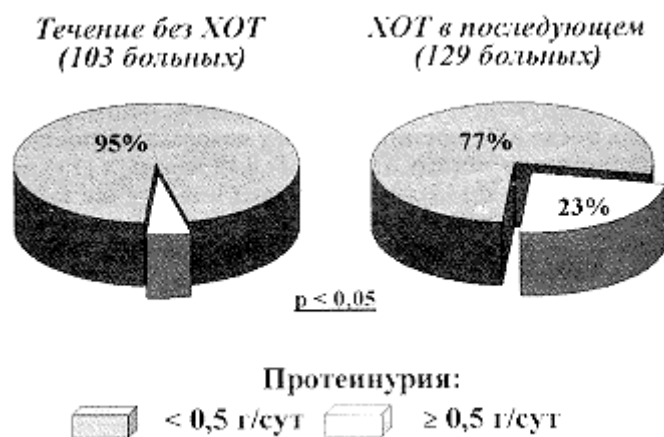
	Возраст	Начальная функция РАТ	Ранние отторжения кризы		Поздние кризы отторжения	Иммуносупрессия	Дисфункция РАТ через 6 мес.	АД	Протеинурия
			суммарно	частично обратимые					
Возраст			$r = -0,18$ $p = 0,001$	*	*	*	*	$r = 0,17$ $p < 0,001$	*
Начальная функция РАТ									
Ранние кризы отторжения (суммарно)			$r = -0,18$ $p < 0,001$	*				$r = 0,25$ $p < 0,0001$	$t = 0,15$ $p < 0,05$
Ранние кризы отторжения (частично обратимые)			$r = -0,2$ $p < 0,02$				$r = -0,54$ $p < 0,0001$	$r = 0,16$ $p < 0,05$	$r = 0,22$ $p < 0,008$
Поздние кризы отторжения							$r = -0,22$ $p < 0,001$		
Иммуносупрессия				$p < 0,006$	$r = -0,23$ $p < 0,00$		$r = -0,22$		
Дисфункция РАТ через 6 мес			$r = 0,25$ $p < 0,0001$	$r = 0,54$ $p < 0,0001$	$r = 0,22$ $p < 0,001$		$r = -0,22$ $p < 0,001$	$r = 0,14$ $p < 0,03$	$r = 0,18$ $p < 0,007$

АД	r=0,17 p < 0,001			t = 0,16 p < 0,05			r=0,14 p < 0,03		r = 0,21 p < 0,001
Протеинурия			t=0,15 p < 0,05	r = 0,22 p < 0,008			r=0,18 p < 0,007	r=0,21 p < 0,001	

r - коэффициент корреляции, p - статистическая значимость коэффициента корреляции, ' - статистически значимая корреляция отсутствует.

Представляло интерес выяснить, в какой мере усиленная протеинурия может рассматриваться как предиктор или ранний симптом ХОТ. Для ответа на этот вопрос мы изучили частоту протеинурии в тех же 2 подгруппах больных, выделенных при анализе прогностической значимости АГ. При этом был применен тот же подход: во 2-й подгруппе, отличавшейся от первой дальнейшим развитием ХОТ, частота протеинурии оценивалась до манифестации последнего в периоде стабилизации удовлетворительной функции РАТ. Оказалось, что в 1-й подгруппе, т. е. при течении, не осложненном ХОТ, протеинурия выявлялась лишь у 5% реципиентов, в то время как во второй - значимо чаще: у 23% больных от общего числа тех, у которых оно выявилось позднее (p<0,05) (рис. 8).

Рис. 8. Протеинурия как предиктор ХОТ



Обсуждение

В последние годы в литературе все шире обсуждается вопрос о факторах риска и патогенетических механизмах ХОТ. При этом рассматривается значение как иммунологических, антиген-зависимых, так и неспецифических факторов [31,53 и др.].

В пользу патогенетической роли иммунологических механизмов приводятся данные о влиянии на возникновение ХОТ кризов отторжения, неадекватной иммуносупрессии и степени гистосовместимости [7,20,52].

Представление о значении гистосовместимости для отдаленных результатов при трансплантации трупной почки неоднозначно. Оно отвергается данными отдельных трансплантационных центров [37, 60], но с очевидностью выявляется в материалах многоцентровых исследований. Последние демонстрируют связь между отдаленной выживаемостью трансплантатов и числом несовпадений по антигенам локусов HLA-A, -B, а также по DR [10,48,52,59,63]. Значение гистосовместимости для судьбы трансплантированной трупной почки подтверждается также данными о ее менее продолжительном (8,6 г.) в сравнении с родственным трансплантатом (14,7 г.) периоде полужизни [15].

Более убедительно роль иммунологических факторов в патогенезе ХОТ доказывается исследованиями, демонстрирующими отрицательное влияние неадекватной иммуносупрессии на выживаемость трансплантатов. Наши собственные наблюдения, как и материалы других авторов, показывают, что вероятность постепенного прекращения функции трансплантата возрастает при

отмене ЦиА, особенно если конверсия препарата не сопровождается превентивным усилением дозировок традиционных иммуносупрессантов [2,14 и др.].

В настоящем исследовании отчетливо выявилось снижение 5-летней выживаемости трансплантатов при недостаточной дозировке ЦиА, когда его уровень в крови на протяжении длительного срока не превышал 100 нг/мл. Эти данные полностью согласуются с результатами исследований других авторов [46,53,54]. Кроме того, в наших наблюдениях выяснилось также, что на отдаленные результаты трансплантации почки значимо влияет применение азатиоприна. 5-летняя АВФ РАТ при 3-компонентном режиме иммуносупрессии составила 48%, в то время как при исключении азатиоприна и использовании только ЦиА и кортикостероидов - 21% ($p < 0,01$) (рис. 3). Полученные нами данные в известной мере противоречат результатам других исследователей, не наблюдавших подобных различий [6,33,38]. Однако следует отметить, что, в отличие от упомянутых авторов, после отмены азатиоприна мы не стремились поддерживать более высокий уровень ЦиА крови. Возможно, как раз этот фактор, а именно недостаточная в отсутствие азатиоприна доза ЦиА и сказалась отрицательно на отдаленных результатах АТП у наблюдавшихся нами больных. С другой стороны, полученные данные согласуются с результатами исследований Opelz [46], 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 ХОТ рассматривается связь между его возникновением и кризами отторжения [36,64, 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 (рис. 2). Вместе с тем, как и ряд других авторов [16,22,41], 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. Ранние обратимые кризы отторжения на частоте ХОТ существенно не сказывались. В этих случаях за прослеженный промежуток времени она оказалась практически такой же, как у реципиентов с бескризовым течением (48 и 49% соответственно). Вместе с тем за тот же временной период ХОТ развилось у 92% больных, перенесших лишь частично обратимые кризы. Таким образом, для развития ХОТ более значимым оказался не сам факт возникновения криза отторжения, а его обратимость.

Согласно литературным данным, прогностически наиболее неблагоприятными являются поздние кризы отторжения [8,22,34]. Наши наблюдения в известной мере согласуются с этим представлением. У прослеженных нами больных именно поздним кризам была особенно присуща неполная обратимость, неизбежным следствием которой явилось ХОТ. Вместе с тем эта же особенность наблюдавшихся нами поздних кризов не позволяет с определенностью высказаться о значении срока их возникновения для последующего развития ХОТ. Оно развивалось в равной мере как после поздних, так и после ранних кризов, если последние не были полностью обратимыми.

Другим аспектом значения кризов отторжения как пускового механизма ХОТ является их повторяемость. Мнения исследователей по этому вопросу неоднозначны. Сеска и соавт. [16], Lindholm и соавт, [35] 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 г., в то время как у тех из них, кто перенес 1 или более кризов, - 6,6 г. ($p < 0,0001$). С другой стороны, Vanrenterghem [64], Matas и соавт. [37] 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 18% (рис. 2). 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.

Из полученных нами данных следует, что у 92% больных ХОТ явилось исходом тяжелых кризов отторжения, закончившихся стабилизацией сниженной функции РАТ. В связи с этим нельзя исключить двоякий механизм последующей прогрессирующей патологии трансплантата. С одной стороны, в ее основе может лежать иммунологически обусловленный хронический эндопролиферативный васкулит, присущий ХОТ [39,56 и др.]. С другой стороны, очевидно, что неполное восстановление функции РАТ означает необратимое уменьшение МДН. Последнее, в свою очередь, как уже упоминалось, сопровождается изменениями внутривисочечной

гемодинамики и связанным с этим формированием гломерулосклероза [12]. Таким образом, в наших наблюдениях связь между кризами отторжения и развитием ХОТ может определяться действием как антиген-зависимых, так и неспецифических, антиген-независимых факторов.

В качестве одного из антиген-независимых факторов риска ХОТ в настоящее время рассматривается первоначальное ишемическое повреждение РАТ.

Однако литературные данные по этому вопросу противоречивы, Ojo и соавт. [45], Koning и соавт. [32] отмечают достоверное, хотя и весьма умеренное снижение 4-5-летней выживаемости РАТ при тяжелом ишемическом повреждении донорского органа и ранней послеоперационной олигоанурии. В то же время другие исследователи отрицают это влияние [28,36,62]. Нам также не удалось выявить связи между тяжестью ишемического повреждения РАТ и его отдаленной судьбой. Очевидно, что тяжелое ишемическое воздействие может приводить к необратимой утрате части почечной паренхимы и способствовать таким образом последующему нефросклерозу, скорость прогрессирования которого определяется степенью снижения МДН [12,19]. У большинства прослеженных нами больных функция РАТ по завершении послеоперационного восстановления была вполне удовлетворительной. Показатели Pcr и U osm max у подавляющего большинства из них были нормальными. Можно полагать, следовательно, что в наших наблюдениях ишемия РАТ не приводила к необратимому снижению МДН, по крайней мере в той степени, которая могла бы способствовать развитию нефросклероза за прослеженный относительно короткий период времени. Возможно, что именно этот фактор - разная степень постишемической необратимой убыли МДН - и определяет противоречия литературных данных.

В публикациях последних лет все чаще обсуждается вопрос о другом предикторе ХОТ - дисфункции РАТ через 4 - 6 месяцев после АТП [20,44 и др.]. В наших исследованиях, как и в работах Flechner и соавт. [22], Nicol и соавт. [43], Cosio и соавт. [20], выявилась высокозначимая корреляция между уровнем Pcr спустя 6 мес. после операции и последующим ХОТ ($p < 0,0001$). Как известно, показатели Pcr находятся в прямой зависимости от величины клубочковой фильтрации - признанного мерила МДН как собственных почек, так и почечного трансплантата [1,3,4,5]. Повышение Pcr, таким образом, отражает уменьшение МДН, и тесную высокозначимую корреляцию между Pcr и отдаленной судьбой РАТ, по-видимому, можно рассматривать как аргумент в пользу значения этого неспецифического фактора в патогенезе ХОТ. Приведенные данные, казалось бы, противоречат нашему выводу об отсутствии связи между первоначальным ишемическим повреждением РАТ и отдаленными результатами АТП. Однако следует иметь в виду, что показатели Pcr к 6 месяцам после АТП в наших наблюдениях коррелировали с ранними кризами отторжения (табл. 2), но не с дисфункцией РАТ в ближайшем послеоперационном периоде. Можно полагать, следовательно, что повышение Pcr через 6 месяцев после АТП у прослеженных нами больных отражает не тяжесть первоначального ишемического повреждения РАТ, но, главным образом, неполное восстановление МДН после ранних кризов отторжения. Эти данные, с одной стороны, еще более подчеркивают значение необратимости последних в патогенезе ХОТ. С другой стороны, они полностью согласуются с высказанным выше предположением о возможном двойном механизме прогрессирования ХОТ. В частности, неспецифический гемодинамический эффект снижения МДН может сочетаться с патологией, обусловленной хроническим эндопролиферативным васкулитом, персистирующим после неполного купирования криза отторжения.

При анализе факторов риска ХОТ особое внимание привлекает к себе АГ. Мы наблюдали ее примерно так же часто (в 74% случаев), как и другие авторы [17],

АГ после АТП отличается сложным генезом. В ее основе могут лежать отторжение, стеноз артерии РАТ, прессорный эффект собственных почек реципиента, побочное действие иммуносупрессантов [13,17]. Независимо от механизма, АГ неизбежно влияет на судьбу РАТ, подобно тому, как это происходит при поражениях собственных почек. Известно, что 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 [12,56]. 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 и соавт. [47], которые на большом клиническом материале установили высокозначимую зависимость отдаленной судьбы РАТ от уровня АД. В свою очередь, Ritz [56] продемонстрировал важное значение даже минимального повышения диастолического АД: среди реципиентов, которые к концу 1-го 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 кого последнее достигало 90 мм рт. ст.

Изложенные данные позволяют рассматривать АГ как один из патогенетических механизмов ХОТ. С другой стороны, очевидно, что повышение АД является и одним из его 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 в зависимости от его последующей судьбы. Среди реципиентов, у которых далее было констатировано ХОТ, 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.

По общему признанию АГ является одним из наиболее характерных синдромов клинически манифестного ХОТ [26,55 и др.]. Однако, как уже упоминалось, АД после АТП может возрастать не только в связи с развивающимся отторжением, но и вследствие действия других, в том числе антиген-независимых факторов. В наших наблюдениях корреляция между АГ и ранними кризами отторжения отсутствовала, но она выявлялась в группе реципиентов, у которых последние были лишь частично обратимы (табл. 2). Точно так же Opelz и соавт. [47] не выявили изменений в связи между ХОТ и АГ при течении с ранними кризами отторжения. По мнению авторов, при бескризовом течении антиген-зависимые факторы не играют существенной роли в генезе АГ. Тем не менее это не улучшает отдаленную функцию РАТ у реципиентов-гипертоников. Таким образом, приведенные данные дают основание рассматривать АГ как независимый, неспецифический патогенетический фактор ХОТ.

Другим симптомом, присущим ХОТ, является протеинурия [11,36]. Рядом авторов она рассматривается также и как фактор риска последнего [9]. В наших наблюдениях повышенная экскреция белка (более 0,5 г/сут.) отмечена только в 15% случаев. Тем не менее между повышенной экскрецией белка и последующим ХОТ удалось выявить высокозначимую корреляцию (табл. 1). На фоне стабильной удовлетворительной функции РАТ и при течении, не осложненном ХОТ, на протяжении всего периода наблюдения протеинурия наблюдалась лишь у 5% реципиентов. В то же время она возникала в 23% случаев среди тех пациентов, у которых позднее выявилось ХОТ ($p < 0,05$). Таким образом, протеинурия, как и АГ, может рассматриваться как один из предикторов ХОТ.

Механизм протеинурии после АТП, за исключением случаев, когда она является симптомом гломерулопатий, рецидивирующих или возникающих *de novo*, не вполне ясен. Экспериментально и клинически продемонстрировано, что гломерулосклероз, возникающий при уменьшении МДН, сопровождается повышением проницаемости клубочкового фильтра для сывороточных белков [30,40]. Поэтому можно было бы предполагать, что наблюдаемая нами протеинурия является клиническим проявлением формирующегося гломерулосклероза. Однако мы не обнаружили корреляции между дисфункцией РАТ через 6 мес. после АТП и повышенной экскрецией белка. С другой стороны, в отличие от АГ, протеинурия значимо коррелировала с кризами отторжения (табл. 2) и существенно чаще возникала в случаях их рефрактерности к терапии. Таким образом, представляется весьма вероятным, что повышенная экскреция белка возникает как симптом гломерулопатии, обусловленной действием антиген-зависимых 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 [40]. В связи с этим можно полагать, что протеинурия, возникая в результате действия антиген-зависимых механизмов отторжения и являясь клиническим выражением вызванной ими гломерулопатии, выступает далее как антиген-независимый, неспецифический фактор риска и прогрессирования ХОТ, подобно тому, как это имеет место при первичных гломерулонефритах.

Выводы

1. Хроническое отторжение аллотрансплантированной почки обусловлено действием как иммунологических, антиген-зависимых, так и неспецифических, антиген-независимых механизмов.

Среди первых важную роль играют механизмы, инициируемые неадекватной иммуносупрессией и/или связанные с кризами отторжения.

Важнейшим антиген-независимым патогенетическим фактором хронического отторжения является уменьшение массы почечной паренхимы, возникающее вследствие как иммунологически обусловленных, так и неспецифических воздействий.

2. Адекватность иммуносупрессии может быть обеспечена стабилизацией уровня ЦиА крови в диапазоне от 100 до 200 нг/мл при условии обязательного сочетания препарата с кортикостероидами и азатиоприном.

3. Фактором риска хронического отторжения трансплантированной почки является не сам факт криза отторжения, а обратимость или повторяемость последнего.

4. Тяжелое ишемическое повреждение донорского органа не повышает вероятность хронического отторжения, если его постишемические повреждения регрессировали и показатели экскреторных почечных функций соответствуют нормальному уровню.

5. Дисфункция почечного трансплантата через 6 месяцев после операции является фактором риска хронического отторжения и обусловлена, главным образом, предшествующими кризами отторжения.

6. Артериальная гипертензия является предиктором, фактором риска и независимым, неспецифическим патогенетическим механизмом хронического отторжения трансплантированной почки. Вероятность хронического отторжения находится в прямой зависимости от уровня АД: она минимальна при нормотонии и максимальна при выраженной артериальной гипертензии.

7. Протеинурия является предиктором и фактором риска хронического отторжения трансплантированной почки. Ее появление тесно коррелирует с повышением АД. Однако в отличие от артериальной гипертензии протеинурия не может рассматриваться как независимый фактор. Чаще всего она является проявлением антиген-зависимой, инициируемой кризами отторжения гломерулопатии трансплантата.

Список литературы:

1. Белорусов О.С., Горяйнов В.А. Некоторые аспекты аллотрансплантации почек от живых родственных доноров. Трансплантология и искусственные органы 1997; №4: 60-63.
2. Белорусов О.С., Горяйнов В.А., Егорова И.А. Опыт применения иммуносупрессанта сандиммуна (циклоспорина А) при трансплантации почек в клинике. Хирургия 1986; №3: 20-24.
3. Бирюкова Л.С. Осморегулирующая функция аллотрансплантированной почки и некоторые механизмы ее нарушения на разных этапах посттрансплантационного периода. Автореф. дис. канд. мед. наук. М. 1988; 25 стр.
4. Ватазин А.В., Пасов С.А., Щербакова Е.О., и др. Применение циклоспорина А у больных после пересадки трупной почки Трансплантология и искусственные органы 1998; №1: 3-8.
5. Ратнер М.Я. Оценка почечных функций и классификация их расстройств при заболевании почек. В кн.: Ратнер М.Я, Серов В.В., Томилина Н.А. Ренальные дисфункции. Медицина, М. 1977; стр. 32-42.
6. Столяревич Е.С., Ильинский И.М., Варшавский В.А., и др. Факторы прогрессирования хронической нефропатии отторжения: клинко-морфологический анализ. Нефрология 1998; №2:45-51.
7. Томилина Н.А. Нефропатия отторжения (диагностика, клинические варианты течения, антикоагулянтно-антиагрегантная терапия). Автореф. дис. докт. мед. наук. М. 1988; 25 стр.
8. Томилина Н.А. Расстройства функций почечного аллотрансплантата. В кн.: Ратнер М.Я., Серов В.В., Томилина Н.Д. Ренальные дисфункции. Медицина, М. 1977; стр. 221-250.
9. Томилина Н.А. Механизмы прогрессирования хронической почечной недостаточности. Сборник материалов международного нефрологического симпозиума М 1988; стр.7-13.
10. Тареев Е.М. Нефриты. Медицина. М. 1958; стр. 239-240.
11. Шумаков В.И., Левицкий Э.Р., Порядин Н.Ф. Синдром отторжения при трансплантации почки. Медицина, М. 1982; стр.106-107,190-191.
12. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Томилина Н.А., Ермакова И.П. Трансплантация почки. В кн.: Шумаков В.И., ред. Трансплантология. Медицина, М. 1995; стр. 194-196.
13. Albrechtsen D., Berg R.J., Rugstad H.E., et al. Blood and Plasma Cyclosporine Levels in Renal Transplantation. Transplant Proc 1986; 18:44-46.

14. Amenabar J.J., Gomez-Ullate P., Garcia-Lopez F.J., et al. A randomized trial comparing cyclosporine and steroids with cyclosporine, azathioprine, and steroids in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1998; 65:653-661.
15. Almond H.S., Matas A., Gillingham K., et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993; 55:752-757.
16. Basadonna G.P., Matas A.J., et al. Early versus late acute renal allograft rejection: Impact on chronic rejection. *Transplantation* 1993; 55:993-995.
17. Barnas V. and Mayer G. Glomerular proteinuria in renal transplant patients: mechanisms and treatment. *Kidney Int* 1997; 52: (Suppi. 63) 78-80.
18. Beik A.I., Higgins R.M., Lam F.T. and Morris A.G. Steroid withdrawal and donor-specific hyhoreactivity after cadaveric renal allotransplantation on maintenance triple therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1949-1955.
19. Berloco P., Alfani D., Famulari A., et al. Utilization of Living Donor Organs for Clinical Transplantation. *Transplant Proc* 1985; 17: 13-17.
20. Bia M.J., Raamos E.L., Danovitch M., et al. Evaluation of living renal donors. *Transplantation* 1995; 60: 322-327.
21. Borchhardt K., Haas M., Yilmaz N., Mayer G., et al. Low dose angiotensin converting enzyme inhibition and glomerular permselectivity in renal transplant recipients. *Kidney Int* 1997; 52: 1622-1625.
22. Brenner B.M., Milford E.L. Nefron underdosing: a programmed cause of chronic renal allograft failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 21:66-72.
23. Brenner B.M. and Mackenzie H.S. Nephron endowment and pathogenesis of chronic renal failure. In: Touraine J.L.,Traeger J., Betuel H. et al., eds. *Late graft loss*. Dordrecht, Boston, London 1997; pp.93-100.
24. Briggs J.D. and B.J.R. Junor. Long-term results and complications. In: Davison A.M., Cameron J.S., Grunfeld J-P. et al. eds., *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo 1998. Vol.3: pp. 2177-2204.
25. Bock H.A. Chronic rejection and hypertension: a chicken-and-egg problem. *Editorial Comments*. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:1126-1128.
26. Busson M., Prevost P., Bignon J.D., et al. Multifactorial analysis of the outcome of 6430 cadaver kidney grafts. *Transplant Int* 1992; 5:162-164.
27. Chapman J.R. Changing the regimen. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: (Suppi 1) 51-57.
28. Chapman J.R., Alien R.B., Ekberg H. Elective CyA conversion from triple therapy. *Transplant Proc* 1989; 21: 1631-1632.
29. Chertow G.M., Brenner B.M., Mackenzie H.S. and Milford E.L. Non-immunologic predictors of chronic renal allograft failure: Data from the United Network of Organ Sharing. *Kidney Int* 1995; 48:48-51.
30. 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; 52: (Suppi 6?) 84-86.
31. Cecka J.M., Terasaki P.I. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. In: Cecka J.M., Terasaki P.I., eds. *Clinical Transplants 1995*. Los Angeles: UCLA Tissue Laboratory; 1996: pp. I-18.
32. Cecka J.M., Terasaki P.I. Early rejection episodes In: Terasaki P.I. ed. *Clinical Transplants 1989*. Los Angeles UCLA Tissue Laboratory; 1989: pp. 425-434.
33. Curtis J.J. Treatment of hypertension in renal allograft patients: Does drug selection make a difference? *Kidney Int* 1997; 52: 75-77.
34. Cosio F.G., Pelletier R.P., Falkenhain M.E., et al. Impact of acute rejection and early allograft function on renal allograft survival *Transplantation* 1997; 63:1611-1615.
35. Dunn J., Golden D., C.T. van Buren, Levis R.M., Laven J. and Kahan B.D. Causes of graft loss beyond two years in the cyclosporine era. *Transplantation* 1990; 49: 349-353.
36. Dunn J., Grevel J., Napoli K., et al. The impact of steady-state cyclosporine concentrations on renal allograft outcome *Transplantation* 1990; 49:30-34.
37. Fellstrom B., Backman U., et al.. *Transplantation atherosclerosis: Definition and pathogenesis*. In: Touraine J.L.,Traeger J., Betuel H. et al., eds. *Late graft loss*. Dordrecht, Boston, London 1997; pp. 38 48.
38. Flechner S.M., C.S. Modlin, D.P. Serrano, D.A. Goldfarb, D. Papajck, B. Mastroianni, M. Goormastic and A.C. Novick. Determinants of chronic renal allograft rejection in cyclosporine-treated recipients. *Transplantation* 1996; 62: 1235-1241.
39. First M.R. Renal allograft survival after 1 and 10 years: comparison between precyclosporine and cyclosporine data. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 90-97.
40. First M.R., Vaidya P.N., et al. Proteinuria following transplantation. *Transplantation* 1984; 38:607-612.
41. Gelder T., Klassen R.J.L. et al. Mycophenolate mofetil and prednisolone as maintenance treatment after kidney transplantation. *Transplantation* 1997; 63:1530-1531.

42. Gjertson D.W. Survival trends in long-term first cadaver-donor kidney transplants. In: Cecka J.M., Terasaki P.I. eds. *Clinical transplants*. Los Angeles 1992; pp. 225-235.
43. Gjertson D.W., Cecka J.M., Terasaki P.I. The relative effects of FK 506 and cyclosporin on short- and long-term kidney graft survival. *Transplantation* 1995; 60:1384-1388.
44. Grinyo J.M., S.Gil-Vernet, Moreso F., et al. Ischemia-reperfusion injury as a risk factor for late kidney graft failure. In: Touraine J.L., Traeger J., Betuel H. et al., eds. *Late graft loss*. Dordrecht, Boston, London 1997; pp.77-83.
45. Hardie L., Strong R., Wall D., et al. Results of 1000 Kidney Transplants in Brisbane. *Transplant Proc* 1989; 21: (Suppl.5) 3775-3776.
46. Helderman J.H. and Goral S. Cyclosporin withdrawal: to be or not to be! *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 31-33.
47. Hollander A.A.M.J., Saase J.L.C.M van, Kootte A.M., et al Beneficial effects of conversion from cyclosporine to azathioprine after kidney transplantation. *Lancet* 1995; 22: 610-614.
48. Hoistma A.J., van Lier H.J.J., Wetzels J.F.M., Berdti J.H.M., Koene R.A.P. Cyclosporine treatment with conversion at three months versus conventional immunosuppression in renal allograft recipients. *Lancet* 1987; 14: 584-586.
49. Hong J.H., Sumrany N., Delaney V., et al. Causes of Late Renal Allograft Failure in the Cyclosporin Era. *Nephron* 1992; 62: 272-279.
50. Hiesse C., Neyret N., Deglise-Favre A., et al. Randomised prospective trial of elective cyclosporine withdrawal from triple therapy at 6 months after cadaveric renal transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23:987-988.
51. Hostetter T.H. Chronic transplant rejection. *Kidney Int* 1994; 46:266-279.
52. Isoniemi H., Lehtonen S., Salmela K., Ahonen J. Does delayed kidney graft function increase the risk of chronic rejection? *Transplant Int* 1996; 9: (Suppl.1) 5-7.
53. Isoniemi H.M., Ahonen J., Tikkanen M.J., et al. Long-term consequences of different immunosuppressive regimens for renal allografts. *Transplantation* 1993; 55: 494-499.
54. Johnson R.W.G. Primary regimens in immunosuppression. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: (Suppl.1) 161-164.
55. Jeroms G., Panagiotopoulos S., et al. Why proteinuria such an important risk factor for progression in clinical trials? *Kidney Int* 1997; 52: (Suppl.63) 87-92.
56. Kahan B.D. and Grevel J. Optimization of cyclosporine therapy in renal transplantation by a pharmacokinetic strategy. *Transplantation* 1988; 46:631-644.
57. Kahan B.D. Summary on Therapeutic Drug Monitoring for Renal Transplantation. *Transplant. Proc.* 1990; 22: 1348-1351.
58. Kahan B.D. Pharmacokinetics of cyclosporin formulations and their relationship to clinical outcome. *Focus on medicine* 1998; N 13:3-6.
59. Kaplan N.M. *Clinical Hypertension* 1998: 181-273.
60. Kasiske B.L. Clinical correlates to chronic renal allograft rejection *Kidney Int* 1997; 52: (Suppl.63) 71-74.
61. Kasiske B.L., Heim-Duthoy K., Ma J.Z. Elective Cyclosporine Withdrawal after Renal Transplantation: A Meta-Analysis. *JAMA* 1993; 269 (3): 395-400.
62. 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.
63. Kliem V., Tiroke T., Ehlerding G., et al. Long-term benefit of additional azathioprine in cyclosporine/prednisolone-treated patients with chronic renal allograft dysfunction. In: Touraine J.L., Traeger J., Betuel H. et al., eds. *Late graft loss*. Dordrecht, Boston, London 1997; pp. 195-198.
64. Kootte A.M.M., Lensen L.M., van Es L.A., and Paul L.S. Controlled cyclosporine conversion at three month after renal transplantation. *Transplantation* 1988; 46:677-680.
65. Koning O.H.J., Ploeg R.J., J.H. van Bockel, et al. Risk factors for delayed graft function in cadaveric kidney transplantation. *Transplantation* 1997; 63:1620-1628.
66. Kunz R. and Neumayr H.H. Maintenance therapy with triple versus double immunosuppressive regimen in renal transplantation. *Transplantation* 1997; 63:386-392.
67. Leggat J.E., Ojo A.O., Leichtman A.B., Port F.K., et al. Long-term renal allograft survival. *Transplantation* 1997; 63: 1268-1272.
68. Lennard T.W., Venning M., Donnely P.K. et al. Conversion of immunosuppression in renal allograft recipients from CsA to Aza and prednisolone 6 months after transplantation. *Transplant Proc* 1987; 20:3594-3596.
69. Lindholm A., Ohlmsfn S. et al. The impact of acute rejection episodes on long-term graft function and out-come in 1347 primary renal transplants treated by 3 cyclosporine regimens. *Transplantation* 1993; 56:307-315.
70. Mackenzie H.S., Azurna H., Rennke 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.

71. Mahony J.F. Long Term Results and Complications of Transplantation: The Kidney. *Transplant Proc* 1989; 21: 1433-1434.
72. Massy Z.A., Gujjarro C. and Kasiske B.L. Clinical predictors of chronic renal allograft rejection. *Kidney Int* 1995; 48: 85-88.
73. Massy Z.A., Guijarro C. et al. Chronic renal allograft rejection: Immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney Int* 1996; 49:518-524.
74. Matas A.J., GilUngham 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; 57: 857-860.
75. 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.
76. Mayer D., Dmitrevski J., Squifflet J.-P. et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK 506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection. *Transplantation* 1997; 64: 436-443.
77. Montagnino G., Tarantino A., Banfi G. et al. A randomized trial comparing triple-drug and double-drug therapy in renal transplantation. *Transplantation* 1994; 58:149-154.
78. Morris R.J. Transplant immunology. In: Davison A.M., Cameron J.S., Grunfeld J-P. et al., eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo 1998; Vol.3: pp. 2137-2145.
79. Morris P. J., Alien R.D., Thompson J.F., Chapman J.R., Ting A., Wood R.F.M. Cyclosporine conversion versus conventional immunosuppression: long-term follow-up and histological evaluation. *Lancet* 1987; 14:586-591.
80. Mihatsch M.J., Riffel B., and Gudat F. The differential diagnosis between rejection and cyclosporine toxicity. *Kidney Int* 1995;48: (Suppl.52) 63-69.
81. Nahas A.M.E. Mechanisms of experimental and clinical renal scarring. In: Davison A.M., Cameron J.S., Grunfeld J-P. et al., eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo 1998; Vol.3: pp. 1749-1776.
82. Najarian J.S., Gillingham K.J. et al. The impact of quality of initial graft function on cadaver kidney transplants. *Transplantation* 1994; 57:812-816.
83. Nankivell B.J., Allan R.D.M., O'Connell P.J., and Chapman J.R. Renal dysfunction in acute rejection. *Transplantation* 1995; 60:28-36.
84. Neugarten J. and Silbiger S.R. The impact of gender on renal transplantation. *Transplantation* 1994; 58: 1145-1152.
85. Newstead C.G., Johnston P.A., Will E.J., and Davison A.M. The case for withdrawal of cyclosporin after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998;113: 28-31.
86. Nicol D., MacDonald A.S., Lawen J., Belitsky P. Early prediction of renal allograft loss beyond one year. *Transplantation* 1993; 6:153-157.
87. Ojo A.O., Wolfe R.A., Held P.J., Port F.K. and Schmodder R.L. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation* 1997; 63: 968-974.
88. Opelz G. For the Collaborative Transplant Study. Collaborative Transplant Study- 10-year report. *Transplant Proc* 1992;24: 2342-2355.
89. Opelz G. Effect of maintenance immunosuppressive drug regimen on kidney transplant outcome. *Transplantation* 1994; 58: 443-446.
90. Opelz G. Influence of treatment with cyclosporine, azathioprine and steroids on chronic allograft failure. *Kidney Int* 1995; 48 (Suppl. 52) 89-92.
91. Opelz G., Wujciak T. and Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int* 1998; 53: 217-222.
92. Opelz G. for the Collaborative Transplant Study. Chronic graft loss in kidney and heart transplant recipients. In: Touraine J.L., Traeger J., Betuel H. et al., eds. *Late graft loss*. Dordrecht, Boston, London 1997; pp.3-12.
93. Opelz G. For the Collaborative Transplant Study. *Newsletter* 3 1998; 5 ps.
94. Paraiso A.R., Ona E.T., Alano F.A., Ramos C.P. and Luna M. Immunosuppressive conversion from CyA to Aza in renal transplant patients. *Transplant Proc* 1989; 21: 1627.
95. Paredes D., Sola R. et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) on the progressive graft failure and proteinuria in kidney transplant patients with chronic rejection. In: Touraine J.L., Traeger J., Betuel H. et al., eds. *Late graft loss*. Dordrecht, Boston, London 1997; PP.197-198.
96. Paul L.C. and Benediktsson H. Post-transplant hypertension and chronic renal allograft failure. *Kidney Int* 1995; 48: 34-37.
97. Paul L.C., Muralidharan et al. Immunological mechanism of chronic rejection. In: Touraine J.L., Traeger J., Betuel H. et al., eds. *Late graft loss*. Dordrecht, Boston, London 1997; pp.51-61.
98. Paul L.C. Chronic renal transplant loss. *Kidney Int* 1995; 47: 1491-1499.
99. Pedersen E.B., Hansen H.E., Komenip H.J. et al. Long-term Graft Survival after Conversion from Cyclosporine to Azathioprine 1 Year after Renal Transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:250-254.

100. Pirsch J.D. Effect of new immunosuppressive drugs on chronic rejection. In: Touraine J.L., Traeger J., Betuel H. et al., eds. Late graft loss. Dordrecht, Boston, London 1997; pp.127-133.
101. Pirsch J.D., Ploeg R.J., Gange S. et al. Determinants of graft survival after renal transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1581-1586.
102. Pirsch J.D., Alessandro A.M., Sollinger H.W. et al. The effect of donor age, recipient age, and HLA match on immunologic graft survival in cadaver renal transplant recipients. *Transplantation* 1992; 53: 55-59
103. Peeters J. Roels Land Vanrenterghem. Chronic renal allograft failure: Clinical overview. *Kidney Int* 1995; 48 (Suppl.52) 97-101.
104. Ponticelli C. and Tarantino A. Immunosuppressive protocols for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:45-50.
105. Raine A.E.G. Hypertension and ischaemic heart disease in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10: (SupplI) 95-100.
106. Remuzzi G. and Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules ? *Kidney Int* 1990; 38: 384-394.
107. Ritz E. Hypertonie und Niere. *Arzneim.-Forsch. Drug Res* 1997; 47 (11): 1297-1301.
108. Russ G.R. Immunosuppression in transplantation. *The medical J Australia* 1992; 157:198-203.
109. Salvatierra O. Advantages of Continued Use of Kidney Transplantation From Living Donors. *Transplant Proc* 1985; 17: 18-22.
110. Sanders C.E., Jr. and J.J. Curtis. Role of hypertension in renal allograft dysfunction. *Kidney Int* 1995; 48: (Suppl.52) 43-47.
111. Savodi S., Maiorica R., Maderna R. et al. Low inpatient variability of blood cyclosporin levels is correlated with excellent graft survival. *Transplant Proc* 1997; 29: 288-289.
112. Seron D., Moreso F., Bover J. et al. Evaluation of biopsy changes in early diagnosis of chronic transplant nephropathy. In: Touraine J.L., Traeger J., Betuel H. et al., eds. Late graft loss. Dordrecht, Boston, London 1997; pp.25-30.
113. Shaw L.M., Audet P.R. et al. Adjustment of Cyclosporine Dosage in Renal Transplant Patients Based on Concentration Measured Specifically in Whole Blood: Clinical outcome Results and Diagnostic Utility. *Transplant Proc* 1990; 22: 1267-1275.
114. Shen S.Y. and Weir M.R. Renal allograft biopsy and conversion of CsA to Aza. *Transplantation* 1989; 47: 223-229.
115. Sibley K. Histopathology of chronic rejection. In: Touraine J.L., Traeger J., Betuel H. et al., eds. Late graft loss. Dordrecht, Boston, London 1997; PP.13-23.
116. Smith S.R., Minda S.A., Samsa G.P. et al. Late Withdrawal of Cyclosporine in Stable Renal Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis* 1995; 487-494.
117. Sollinger H.W. for the U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 1995; 58:225-232.
118. Soles K., Axelsen RA, Benediktsson H. et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993; 44:411-422.
119. Soles K. Renal allograft histopathology. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:44-50.
120. SPSS Advanced Statistics 7.5. 1997; pp.285-310.
121. Strom T.V. and Suthanthrian M. Therapeutic approach to renal transplantation. In: Davison AM., Cameron J.S., Grunfeld J-P. et al., eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo 1998; Vol.3: pp. 2147-2151.
122. Striker L.J. Nephron reduction in man- lessons from the Os mouse. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 543-545.
123. Sutherland F., Burgess E., Klassen J. et al. Post-transplant Conversion from Cyclosporine to Azathioprine: Effect on Cardiovascular Risk Profile. *Transplant Int* 1993; 6:129-132.
124. Sumrani N., Cacclarelli T.V. et al. Contribution of acute rejection to renal allograft loss from chronic rejection. *Transplant Proc* 1993; 25: 2259-2260.
125. Takiff H., Cook D.J. et al. Dominant effect of histocompatibility on ten-year kidney transplant survival. *Transplant* 1988; 45: 410-415.
126. Tenness A. M., Son W. L., Maar E.F. Elective conversion from CyA to Aza and prednisolone in patients after cadaver renal transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21: 1635-1637.
127. Terasaki P.L., 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; pp. 501-512.
128. Terasaki P.L., Cecka J.M., Gjertson et al. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *The New England Journal of Medicine* 1995; 333-336.

129. Tesi R.J., Henry M.L. et al. Predictors of long-term primary cadaveric renal transplant survival. *Clin Transplant* 1993; 7: 345.
130. Thorogood J., Van HouweUngenJ.C.,Perslng G.G. et i\ . Prognostic indices to predict survival of first and second renal alto-grafts. *Transplantation* 1991; 52:831-836.
131. Thorogood J., Van Houwelingen J.C., Van Rood J.J. et al. Factors Contributing to Long- Term Kidney Graft Survival in Eurotransplantat. *Transplantation* 1992; 54(1): 152-158.
132. Touchard G., Hauet T. et al. Maintenance cyclosporin monotherapy after renal transplantation- clinical predictors of long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1956-1960.
133. Traindi O., Falger S., Reading S., Kovarik J. et al. The effects of lisinopril on renal function in proteinuric renal transplant recipients. *Transplantation* 1993; 55: 1309-1313.
134. 1The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1996; 61:1029-1037.
135. 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; 61:1331-1337.
136. Vanrenterghem Y.F.C. Acute rejection and renal allograft out-come. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: (Suppl.I) 29-31.
137. Vanrenterghem Y.F.C. Impact of new immunosuppressive agents on late graft outcome. *Kidney Int* 1997; 52: (Suppl.63) 81-83.
138. Vanrenterghem Y.F.C. and Peeters J. for the Leuveii Collaborative Group for Transplantation. The impact of acute rejection in the longterm outcome after renal transplantation. In: Touraine J.L,Traeger J., Betuel H. et al, eds. Late graft loss. Dordrecht, Boston, London 1997; PP.85-89.
139. Venning M.C., Lennard T.W., Stenens M. E. and Proud G. CsA treatment with successful conversion after 6 months in 70 renal allograft recipients. *Transplant Proc* 1989; 21:1633-1634.
140. Watsn M.A., Briggs J.D., Junor B.J.R., McMilan M.A., Macplerson S.G., Murray G. and Stewart. Randomised trial of conversion from cyclosporine to at one year after renal transplanta. tion. *Transplant Proc* 1989; 21:1583-1584.
141. Weber M. and Candinas D. Immunologic maching between donor and recipient for solid organ transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation* 1997; 62:151-156.
142. Woodle E.S., Thomas G., Heffron T.G., Stuart J.K, Thistiethwait J.R. and Stuart F.P. Effect of discontinuing oi restricting cyclosporine on late renal allograft rejection and function. *Transplant Proc* 1989; 21: 1641-1642.
143. Yilmaz S., Hayry P. The impact of acute episodes of rejection on the generation of chronic rejection in rat renal allografis. *Transplantation* 1993; 56:1153-1156.