

Актуальные проблемы поздней дисфункции почечного аллотрансплантата

(Обзор литературы)

А.В. Траилин

**Запорожская медицинская академия последипломного образования
г. Запорожье, Украина**

Actual problems of late kidney allograft dysfunction

Review

A.V. Traillin

Ключевые слова: почка, трансплантация, хроническая трансплантационная нефропатия, морфологическая диагностика, поздняя дисфункция почечного аллотрансплантата.

Трансплантация почки является в настоящее время методом выбора для большинства пациентов в терминальной стадии хронической почечной недостаточности.

Прогресс в трансплантации почки достигался параллельно с усовершенствованием методов иммуносупрессии, что позволило значительно улучшить годичное выживание почечного аллотрансплантата (ПАТ) и добиться к концу 90-х гг. прошлого столетия увеличения периода полужизни трупиной почки до 19,5 лет [1]. Вместе с тем долговременное выживание почечных аллотрансплантатов практически не изменилось за последние 10 лет [7, 10, 25].

Причиной этого, в первую очередь, является недостаточно исследованный патогенез поздней дисфункции ПАТ, в котором, по мнению большинства ученых, имеет место сложное взаимодействие иммунологических и неиммунологических составляющих [7, 33].

Ведущую роль среди иммунологических причин поздней дисфункции ПАТ играют острая реакция отторжения (ОРО) и хроническая реакция отторжения (ХРО) [1, 7, 17, 23, 24].

Патогенетической основой отторжения является повреждение ПАТ, обусловленное клеточным и/или гуморальным аллоиммунными механизмами: активное в случае ОРО и вялотекущее при ХРО.

О роли клеточных механизмов отторжения свидетельствуют обнаружение в биоптатах ПАТ при ОРО и ХРО активированных CD8+-лимфоцитов [13] и продуктов их активации – гранзима-Б и перфорина [30, 42], CD4+-Т-лимфоцитов [12, 42], макрофагов [12, 16, 18, 42]. Установлено, что степень мононуклеарной инфильтрации ПАТ достоверно коррелирует с тяжестью отторжения [41].

Участие гуморальных механизмов аллоиммунного ответа в патогенезе ОРО и ХРО подтверждается обнаружением линейных депозитов активированного компонента комплемента C4d и молекул иммуногло-

булинов, фиксированных в базальной мембране перитубулярных и гломерулярных капилляров [19, 21, 23, 24, 34, 36], а также антител против HLA-антигенов донора в крови реципиента [24, 32, 34, 36].

Морфологическими проявлениями острого антитело-опосредованного отторжения в ПАТ являются: 1) признаки острого тубулярного повреждения; 2) присутствие нейтрофилов и/или мононуклеаров в перитубулярных капиллярах и/или клубочках и/или капиллярные тромбы; или 3) интимальный артериит/фибриноидный некроз/интрамуральное или трансмуральное воспаление в артериях [34].

Кардинальными морфологическими признаками клеточной ОРО являются тубулит и артериит. I тип (тубулоинтерстициальная ОРО) диагностируется при наличии очагов тубулита на фоне значительной интерстициальной инфильтрации и при отсутствии поражения артерий. Для II (сосудистого) типа ОРО характерен интимальный артериит. III тип (тяжелая ОРО) характеризуется наличием трансмурального артериита и/или фибриноидных изменений стенки артерий с некрозом гладкомышечных клеток [35].

Вопрос о патогенетической роли и степени участия донор-реактивных аллоантител и Т-лимфоцитов в развитии отторжения не решен окончательно до настоящего времени. Так, I и II типы ОРО рассматриваются как клеточно-опосредованные, тогда как в патогенезе ОРО III и отчасти II типа предполагается участие гуморальных механизмов (в связи с преимущественным поражением сосудов), а отдельные авторы вовсе подвергают сомнению участие Т-лимфоцитов в развитии ОРО III типа [34, 35].

По данным S. Mauiyedi [23], гуморальная ОРО в 75% случаев является причиной несостоятельности ПАТ в первый год после операции. Считается, что по сравнению с клеточно-опосредованной гуморальная ОРО имеет худший прогноз, поскольку с большей вероятностью ведет к развитию ХРО [21, 23]. Преимуществен-

Адрес для переписки: 69096, Украина, г. Запорожье, бул. Винтера, д. 20. Запорожская медицинская академия последипломного образования, кафедра общей патологии

Телефон: 00380612-571719 (р). Траилин Андрей Вячеславович

E-mail: antral@list.ru

ное поражение сосудов при антителоопосредованной ОРО во многом объясняет такую тенденцию, поскольку фиброзирующая артериопатия является не только морфологическим признаком ХРО, но и ведущим элементом патогенеза склерозирования почечной паренхимы.

ХРО морфологически характеризуется трансплантационной артериопатией, проявляющейся фиброзом интимы, и трансплантационной гломерулопатией [19]. Прогрессирующая облитерация сосудов в ходе артериопатии ведет к развитию ишемической гломерулопатии, интерстициального фиброза и тубулярной атрофии [19].

Характерными электронно-микроскопическими признаками трансплантационной капилляропатии, присущей ХРО, являются множественные расщепления базальной мембраны (БМ) перитубулярных капилляров по всей окружности и ее многослойность [26]. Трансплантационная гломерулопатия проявляется утолщением капиллярной стенки, по меньшей мере, в 3 петлях вследствие расширения субэндотелиального пространства за счет образования новых слоев в БМ [20], а также за счет интерпозиции мезангия [35].

Среди неиммунных механизмов повреждения ПАТ ведущую роль играют токсические эффекты циклоспорина А [6], который вызывает длительную вазоконстрикцию в афферентной артериоле и повреждение эндотелия, что ведет к ишемии, коллапсу клубочков, интерстициальному фиброзу и тубулярной атрофии. Циклоспорин А также способен вызвать тромботическую микроангиопатию [27]. Характерным признаком хронического токсического эффекта циклоспорина А являются муцинозное утолщение интимы с интралюминальным тромбозом и нодулярные отложения гиалина в приносящих артериолах в противоположность наблюдаемому при диабете, гипертензии и старении субэндотелиальному отложению гиалина [5, 10, 27, 33]. Кроме того, циклоспориновая нефротоксичность характеризуется изометрической вакуолизацией канальцевого эпителия, образованием микрокальцификатов в канальцах, «полосовидным» фиброзом стромы [35].

Определенное морфологическое сходство ХРО и циклоспориновой нефротоксичности объясняет затруднения при дифференциальной диагностике этих двух состояний. Вместе с тем ее необходимость очевидна для изменения режима иммуносупрессии. Помимо тщательного морфологического исследования ПАТ, в диагностике ХРО полезным оказывается применение иммуногистохимических и молекулярно-биологических методов для идентификации эффекторов клеточного и/или гуморального иммунитета [14, 16, 30, 35, 40]. Циклоспориновой нефротоксичности, в отличие от ХРО, свойственен высокий уровень мРНК β_2 -ламинаина и трансформирующего фактора роста- β в ПАТ [22].

Неиммунные причины поздней дисфункции ПАТ включают также недостаточную массу действующих нефронов, полученных при трансплантации, гипертензию, нарушение липидного обмена, протеинурию, инфицирование ПАТ, нарушения уродинамики, лимфопрлиферативные заболевания, предсуществующую патологию донорской почки, персистенцию

у реципиента патогенетических механизмов повреждения собственных почек, *de novo* гломерулонефрит. В случае если повреждение почки под действием указанных факторов сопровождается развитием воспаления, в патогенез могут вовлекаться и иммунологические механизмы [14, 15].

В плане дифференциальной диагностики с ХРО наибольшее значение среди неиммунных причин имеют изменения почек при артериальной гипертензии.

Гипертензия у реципиентов достоверно ассоциирована с поздней дисфункцией ПАТ либо как ее причина, либо как следствие [37]. Согласно гипотезам R. Schindler et al. [37] и E. Nelson [29], гипертензия может инициировать воспаление, при котором прогрессивное повреждение и влияние цитокинов ведут к экспрессии паренхиматозными клетками почек, а также клетками тубулярного эпителия антигенов гистосовместимости 2-го класса. В результате чего утрачивается естественная толерантность и усугубляется клеточно-опосредованное повреждение.

Морфологические гипертензионные поражения почек проявляются в двух формах: гиалиновом и гиперпластическом артериолосклерозе [3].

При гиалиновом артериолосклерозе стенки артериол утолщены за счет концентрического субэндотелиального отложения в них оксифильных масс гиалина; просвет сужен. В результате нарушения трофики часть клубочков склерозирована, а другая – компенсаторно гипертрофируется, в строме развиваются фиброзные изменения, канальцы расширяются.

Гиперпластический артериолосклероз, характерный для злокачественных форм гипертензии, проявляется утолщением и расщеплением БМ сосудов, утолщением стенок артериол за счет размножения веретеновидных концентрически расположенных клеток и гладкомышечных клеток, что нередко сопровождается фибриноидным некрозом сосудистой стенки [3].

С открытием роли неиммунных механизмов в патогенезе поздней дисфункции ПАТ первоначальный термин «хроническое отторжение» был заменен на «хроническая трансплантационная нефропатия» (ХТН) в редакции Banff-классификации 1993 г. [39].

Этот термин используется в настоящее время, чтобы подчеркнуть мультифакторную природу повреждения, наблюдаемого в трансплантированных почках [10, 15, 33] вследствие:

- хронического отторжения,
- хронического токсического эффекта ингибиторов кальциневрина,
- гипертензивных сосудистых заболеваний,
- хронической инфекции, рефлюкса или их сочетания.

Таким образом, ХТН представляет собой финальную стадию поражений ПАТ иммунного и неиммунного генеза, которые усугубляют предсуществующие поражения донорской почки и ишемически-реперфузионные повреждения. Результатом воздействия указанных факторов является снижение массы действующих нефронов в ходе прогрессирующего гистологического и функционального изнашивания трансплантированной почки, необратимо ведущее к потере ПАТ и возвращению к диализу после трансплантации [7, 9, 15, 28, 31, 33].

Согласно В. Nankivell [28], в ранний посттрансплантационный период преобладает тубулоинтерстициальное повреждение вследствие ишемии-реперфузии, острого тубулярного некроза, острого отторжения и/или нефротоксичности ингибиторов кальциневрина на фоне предсуществующих повреждений донорской почки. В поздний посттрансплантационный период интенсивность воспалительных явлений уменьшается и они замещаются сосудистыми и гломерулярными повреждениями вследствие нефротоксичности ингибиторов кальциневрина, гипертензии, иммунологически опосредованной фиброзирующей артериопатии и гломерулопатии, полиомавирусных и возвратных поражений.

На основе имеющихся клинических и экспериментальных данных были сформулированы концепции патогенеза ХТН [15, 28, 38].

В первой концепции в качестве инициального и поддерживающего механизма ХТН выступает хроническая гиперпродукция цитокинов инфильтрирующими ПАТ лейкоцитами. Как следствие, развивается хроническое воспаление с исходом в виде фибротических изменений, затрагивающих среди прочих структур ПАТ и сосуды, что ведет к нарушению внутрипочечного кровотока и, в свою очередь, усугубляет фиброз.

Другая концепция основывается на факте, что повреждение аллопочки ведет к необратимому разрушению трехмерной структуры внеклеточного матрикса. В результате клетки тубулярного эпителия утрачивают связь с базальной мембраной и подвергаются либо апоптозу, либо трансформации в фибробласты. В последнем случае эпителиально-мезенхимальная трансформация заключается в том, что клетки тубулярного эпителия начинают экспрессировать виментин и актин и мигрируют в интерстиций.

Следующая интересная концепция вытекает из теории лимита делений клетки Хайфлика. Согласно этой концепции в трансплантированной почке, подвергнутой целому ряду повреждающих воздействий, имеет место преждевременное старение клеток. Об этом свидетельствует увеличение экспрессии в структурах нефрона и интерстиции ПАТ при ХТН ингибитора клеточного цикла $p16^{INK4a}$, что ассоциируется со старением клетки.

Очевидно, что ни одна из концепций сама по себе не в состоянии объяснить весь сложный патогенез ХТН и лучшим на сегодняшний день представляется синтетический подход, предполагающий, что все указанные факторы ведут единым путем к истощению репаративного потенциала почечной ткани, так называемому почечному старению. Оно проявляется прогрессирующей атрофией эпителия и повреждением эндотелия с вторичным фиброзом.

Кроме того, указанный синтетический подход позволяет объяснить значительное варьирование срока развития и исхода ХТН среди реципиентов [15]. Скорость изнашивания трансплантата определяется его возрастом, ассоциированными с возрастом заболеваниями на претрансплантационном этапе, перитрансплантационным повреждением, отторжением и посттрансплантационным повреждением вследствие гипертензии, вирусных инфекций, липидного дисбалан-

са и приема нефротоксических медикаментов. Суммарный эффект этих воздействий интегрируется с генетической программой донорских клеток, определяющей длительность их жизни.

Сложная структура ХТН во многом является одной из причин отсутствия прогресса в улучшении долговременного выживания ПАТ. Связано это с распространением термина ХТН для обозначения всех ее вариантов, что может блокировать постановку точного диагноза и назначение соответствующей терапии [10, 15]. По мнению большинства ученых, термином ХТН не должны быть заменены такие специфические диагностические категории, как ХРО, токсичность ингибиторов кальциневрина, возвратные поражения и возникшие *de novo* специфические заболевания, если они могут быть достоверно установлены [10]. В свою очередь, термин «хроническое отторжение» должен применяться только в случаях ХТН, обусловленных вовлечением иммунологических механизмов: клеточным или гуморальным аллоиммунным ответом [14].

Диагноз «ХТН» устанавливается при обнаружении неспецифической патологии в виде тубулярной атрофии, интерстициального фиброза и склероза клубочков различной степени выраженности [1, 8, 35]. По данным R. Colvin [10], такая морфологическая картина выявляется у 30% пациентов с поздней дисфункцией ПАТ, однако и эти случаи требуют дальнейших исследований для установления конкретных патогенетических механизмов.

С целью распознавания случаев ХРО в структуре ХТН в Banff-97-классификации [35] рекомендуется при определении степени ХТН определять отсутствие (индекс «а») либо наличие (индекс «б») фиброза интимы артерий, трансплантационной гломерулопатии, увеличения мезангиального матрикса, то есть специфических изменений, характерных для ХРО. Присутствие этих характерных признаков позволяет полноправно выставить диагноз «ХРО», выделяя тем самым его среди других вариантов поздней дисфункции, в том числе и ХТН.

Разнообразие причин и механизмов, приводящих к поздней дисфункции ПАТ, объясняет важность дифференциальной диагностики ее различных форм. Так, различные механизмы повреждения, как например клеточно- и антитело-опосредованные варианты отторжения, требуют различной терапии. Некоторые повреждающие воздействия на ПАТ неизбежны, другие – могут быть предотвращены и скорректированы. В частности, в случае специфических болезней почек или лекарственной токсичности быстрое распознавание причины и ее устранение могут замедлить прогрессирование.

Отдельные сообщения свидетельствуют о необходимости дифференцировки вариантов ХТН с преимущественным поражением клубочков или канальцев [4, 34], что важно в прогностическом плане. Так, для изолированного тубулоинтерстициального склероза характерна скудная клиническая картина, но высокие темпы прогрессирования ХТН [4]. В случае выраженных гломерулярных изменений, напротив, имеют место яркие клинические проявления ХТН (протеинурия, гематурия, артериальная гипертензия), что ассоциировано с неблагоприятным исходом.

Развитие трансплантационной гломерулопатии, по-видимому, обусловлено участием гуморальных аллоиммунных механизмов. Об этом, например, свидетельствует сильная корреляция трансплантационной гломерулопатии с присутствием C4d-компонента комплемента в БМ почечных капилляров [34]. Своевременная диагностика данной формы ХТН позволяет применить дифференцированную терапию. В частности, H. Regele et al. показали эффективность комбинации такролимуса и микофенолата мوفетила в плане уменьшения уровня донорспецифичных антител при хроническом гуморальном отторжении [36].

Ранняя диагностика, таким образом, приобретает первостепенное значение, и в сомнительных случаях является оправданным применение биопсии с использованием затем методов окраски препаратов по рекомендациям Banff-классификации, иммуногистохимических методов и электронной микроскопии. Необходимость ранней биопсии обусловлена и тем, что в поздней фазе патологического процесса биопсия ПАТ часто показывает лишь неспецифические изменения (интерстициальный фиброз, тубулярную атрофию и гломерулосклероз) и распознать истинную причину ХТН становится нелегко.

Вместе с тем R. Colvin [10], точку зрения которого мы разделяем, полагает, что даже в большинстве случаев поздней дисфункции ПАТ специфический диагноз может и должен быть установлен.

По данным работы Запорожского межрегионального центра трансплантации, применение полуколичественной оценки патологических находок в соответствии с рекомендациями Banff-классификации позволяет в большинстве случаев поздней дисфункции ПАТ установить специфический диагноз и определить ведущую причину ХТН.

Так, анализ результатов изучения биопсийного и операционного материала показал, что среди причин поздней дисфункции ПАТ, наряду с острым отторжением – 28,2% и хроническим гломерулонефритом – 6,4%, ведущую роль играет ХТН – 65,4% случаев.

ХРО составляет в структуре ХТН 32%, циклопориновая нефротоксичность – 6,4%, а в 9% случаев эти две формы патологии ПАТ сочетаются. Остальные случаи ХТН (18,0%) представлены неспецифическим тубулоинтерстициальным фиброзом и тубулярной атрофией, в этиологии которых, по-видимому, играют роль хронический неспецифический воспалительный процесс, ишемически-реперфузионные повреждения, а также гипертензивная нефропатия [2].

Качество диагностики различных форм ХТН повышается в случае сочетанного применения рутинных методов оценки ПАТ в соответствии с рекомендациями Banff-классификации и иммуногистохимических методов [12, 16, 18, 22, 30], в частности использования моноклональных антител к CD-маркерам макрофагов и активированных Т-лимфоцитов. Это позволяет не только качественно и количественно оценить клеточный состав инфильтрата, но и выявить корреляцию между отдельными рубриками Banff-классификации и картиной моноклеарной инфильтрации (*Траиллин А.В., неопубликованные результаты*). Данный подход позволяет также с высокой степенью достоверности выделить среди обшир-

ной группы больных с ХТН случаи хронического отторжения.

Кроме того, диагностика различных форм ХТН в нашем центре улучшилась после внедрения метода морфологического мониторинга ПАТ. Нами исследуются биопсийные образцы ПАТ (так называемые «0»-биопсии), полученные на донорском и интраоперационном этапах, а также не использованные для трансплантации донорские почки и собственные почки реципиента. Это позволяет своевременно распознать предсуществующие, возвратные и *de novo* разновидности поражения ПАТ при изучении биопсийного материала в случае нарушения его функции. Кроме того, этот метод помогает определить причину нарушения функции ПАТ в случае сочетания нескольких морфологических синдромов.

Таким образом, литературные данные и собственный опыт работы свидетельствуют о необходимости ранней диагностики дисфункции ПАТ и целенаправленного поиска ведущего патогенетического механизма повреждения ПАТ у конкретного реципиента с учетом данных о роли иммунных и неиммунных факторов, что будет способствовать дифференцированному подходу к терапии и продлению срока жизни ПАТ.

Литература

1. Константинов Б.А. Клиническая трансплантология. М.: Аир-Арт, 2004: 304.
2. Никоненко Т.Н. Структура и морфология пересаженной почки в отдаленные сроки после трансплантации. Трансплантология 2004; 7 (3): 160–163.
3. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия. М.: Медицина, 2001; 2, 3.
4. Столяревич Е.С. Клинико-морфологические корреляции при хронической трансплантационной нефропатии. Вестник трансплантологии и искусственных органов 2002; 3: 78–79.
5. Суханов А.В., Столяревич Е.С., Котенко О.Н. и др. Хроническая нефротоксичность циклопорина А: функционально-морфологическая характеристика и клинические проявления в поздние сроки после трансплантации почки. Нефрология и диализ 2004; 6 (2): 170–177.
6. Томилини Н.А., Ким И.Г., Столяревич Е.С., Суханов А.В., Федорова Н.Д. Отдаленные результаты трансплантации трупной почки. Вестник трансплантологии и искусственных органов 2005; 3: 11.
7. Томилини Н.А., Столяревич Е.С., Баранова Ф.С. и др. Факторы риска поздней дисфункции трансплантированной почки. Нефрология и диализ 2003; 5 (1): 70–75.
8. Шумаков В.И., Малов И.П., Ильинский И.М. и др. Виды патологии аллотрансплантированных трупных почек в позднем послеоперационном периоде по данным исследования функциональных биоптатов. Вестник трансплантологии и искусственных органов 2000; 1: 11–14.
9. Chapman J.R. Longitudinal analysis of chronic allograft nephropathy: clinicopathologic correlations. Kidney Int 2005; 99 (Suppl): S108–112.
10. Colvin R.B. Chronic Allograft Nephropathy. N Engl J Med 2003; 349: 2288–2290.
11. CTS Collaborative Transplant Study, Newsletter 2000, 2, June 1.
12. Doege C., Koch M., Heratizadeh A. et al. Chronic allograft nephropathy in athymic nude rats after adoptive transfer of primed T-lymphocytes. Transplant Int 2005; 18 (8): 981–991.
13. Hadley G. Role of integrin CD103 in promoting destruction of renal allografts by CD8 T-cells. Am J Transplant 2004; 4 (7): 1026–1032.
14. Halloran P.F. Call for revolution: A new approach to describing allograft deterioration. Am J Transplant 2002; 2: 195–200.

15. *Halloran P.F., Melk A, Barth C.* Rethinking Chronic Allograft Nephropathy The Concept of Accelerated Senescence. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 167–181.
16. *Hamar P, Szabo A, Muller V, Heemann U.* The involvement of activated T-cells and growth-factor production in the early and late phase of chronic kidney allograft nephropathy in rats. *Transplant Int* 2002; 15 (9–10): 446–454.
17. *Harlan W.R.Jr., Holden K.R., Williams G.M., Hume D.M.* Proteinuria and nephrotic syndrome associated with chronic rejection of kidney transplants. *N Engl J Med* 1967; 277: 769–776.
18. *Heidenhain C, Reutzel-Selke A, Bachmann U.* et al. The impact of immune-activating processes following transplantation on chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 2003; 64 (3): 1125–1133.
19. *Ivanyi B.* Transplant capillaropathy and transplant glomerulopathy: ultrastructural markers of chronic renal allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 655–660.
20. *Ivanyi B, Fahmy H, Brown H.* et al. Peritubular capillaries in chronic renal allograft rejection: a quantitative ultrastructural study. *Hum Pathol* 2000; 31: 1129–1138.
21. *Kang D., Kang S., Jeong H.J.* et al. Transplant graft vasculopathy: an emerging target for prevention and treatment of renal allograft dysfunction. *Yonsei Med J* 2004; 45 (6): 1053–1058.
22. *Koop K, Bakker R.C., Eikmans M.* et al. Differentiation between chronic rejection and chronic cyclosporine toxicity by analysis of renal cortical mRNA. *Kidney Int* 2004; 66 (5): 2038–2046.
23. *Mauillyedi S, Crespo M, Collins B.A.* et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 779–787.
24. *Mauillyedi S, Della Pelle P, 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: 574–582.
25. *Meier-Kriesche H.U., Schold J.D., Srinivas T.R., Kaplan B.* Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent years. *Am J Transplant* 2004; 4: 378–383.
26. *Monga G., Mazzucco G., Novara R, Reale L.* Intertubular capillary changes in kidney allografts: an ultrastructural study in patients with transplant glomerulopathy. *Ultrastruct Pathol* 1990; 14: 201–209.
27. *Mayers B.D., Newton L.* Cyclosporine-induced chronic nephropathy: An obliterative microvascular renal injury. *J Am Soc Nephrol* 1995; 2: S45–S52.
28. *Nankivell B.J., Chapman J.R.* Chronic allograft nephropathy: current concepts and future directions. *Transplantation* 2006; 81 (5): 643–654.
29. *Nelson E.G.* Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int* 1989; 35: 1257–1270.
30. *Nocera A, Tagliamacco A, Ferrante A.* et al. Cytotoxic molecule mRNA expression in chronically rejected human kidney allografts. *Transplant Proc* 2005; 37 (6): 2476–2478.
31. *Pascual M., Theruvath T, Kawai T.* et al. Strategies to Improve Long-Term Outcomes after Renal Transplantation. *N Engl J Med* 2002; 346: 580–590.
32. *Poggio E.D., Clemente M., Riley J.* et al. Alloreactivity in renal transplant recipients with and without chronic allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (7): 1952–1960.
33. *Ponticelli C.* Renal transplantation 2004: where do we stand today? *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (12): 2937–2947.
34. *Racusen L.C., Colvin R.B., Solez K.* et al. Antibody-mediated rejection criteria – an addition to the Banff-97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003; 3: 708–714.
35. *Racusen L.C., Solez K, Colvin R.B, Bonsib S.M.* et al. The Banff97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55 (2): 713–723.
36. *Regele H, Böhmig G.A, Habicht A.* et al. Capillary Deposition of Complement Split Product C4d in Renal Allografts is Associated with Basement Membrane Injury in Peritubular and Glomerular Capillaries: A Contribution of Humoral Immunity to Chronic Allograft Rejection. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2371–2380.
37. *Schindler R, Tanriver Y, Frei U.* Hypertension and allograft nephropathy – cause, consequence, or both? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 8–10.
38. *Schratzberger G, Mayer G.* Chronic allograft failure: a disease we don't understand and can't cure? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1384–1390.
39. *Solez K, Axelsen R.A, Benediktsson H.* et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993; 44: 411–422.
40. *Streblau J, Palvakis M, Lipman M.* et al. Quantitative detection of immune activation transcripts as a diagnostic tool in kidney transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 695–700.
41. *Torrealba J.R, Fernandez L.A, Kamnatz T.* et al. Immunotoxin-treated rhesus monkeys: a model for renal allograft chronic rejection. *Transplantation* 2003; 76 (3): 524–530.
42. *Veronese F.V., Noronha I.L., Manfro R.C.* et al. Prevalence and immunohistochemical findings of subclinical kidney allograft rejection and its association with graft outcome. *Clin Transplant* 2004; 18 (4): 357–364.