© Коллектив авторов, 1998
УДК 616.61-089.844-036.87-037

Е.С.Столяревич, И.М.Ильинский, В.А.Варшавский, И.И.Стенина, Н.А.Томилина

ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ ОТТОРЖЕНИЯ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

E.S.Stolyarevich, I.M.Ilyinsky, V.A.Varshavsky, I.I.Stenina, N.A.Tomilina

FACTORS OF PROGRESSING CHRONIC REJECTION NEPHROPATHY: CLINICO-MORPHOLOGICAL ANALYSIS

Отделение нефрологических проблем трансплантации почки Научно-исследовательского института трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

Цель работы — изучение роли ряда факторов в прогрессировании хронической нефропатии отторжения (ХНО). Проанализированы материалы наблюдений 29 больных в возрасте 14—54 лет, наблюдавшихся в течение 16—84 мес (в среднем — 39,2±3,4 мес) после трансплантации почки. Все больные страдали ХНО, диагноз которой был подтвержден морфологически. У 9 больных имело место быстрое, у 20 — медленное прогрессирование ХНО. Изучено влияние пола и возраста реципиента, особенностей течения и длительности послеоперационного периода, артериальной гипертонии , протеинурии, характера морфологической картины биоптата, а также степени ренальной дисфункции к моменту биопсии. Установлено, что среди клинических факторов прогрессирования первостепенное значение имеет артериальная гипертония. Имеется тесная зависимость между скоростью прогрессирования нефропатии и вариабельностью размеров клубочков. Выраженный тубулоинтерстициальный склероз является важным прогностическим фактором в тех случаях , когда он сочетается с артериальной гипертонией.

Ключевые слова: трансплантированная почка, хроническое отторжение, факторы прогрессирования, гломерулосклероз, артериальная гипертония, протеинурия.

ABSTRACT

The aim of the work was to study the role of a number of factors in progressing chronic rejection nephropathy (CRN). Under analysis were the materials of observation of 29 patients aged 14—54 years during 16—84 months (at an average 39,2±3,4 months) after kindey transplantation. All the patients had morphologically confirmed CRN. In 9 patients the progressing of CRN was rapid, in 20 patients it was slow. The influence of sex and age of the recipient, features of the course and duration of the postoperative period, arterial hypertension, proteinuria, character of the bioptate morphological picture were studied as well as the degree of renal disfunction by the moment of biopsy. It was found that among the clinical progressing factors of primary importance was arterial hypertension. There is a close correlation between the rate of progressing nephropathy and variability of glomeruli sizes. Pronounced tubulo-interstitial sclerosis is thought to be an important prognostic factor when combined with arterial hypertension.

Key words: transplanted kidney, chronic rejection, progressing factors, glomerulosclerosis, arterial hypertension, proteinuria.

ВВЕДЕНИЕ

По общему признанию хроническая нефропатия отторжения (ХНО) является одной из основных причин рецидива терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) после аллотрансплантации почки (АТП) [12]. Однако механизмы развития и прогрессирования этой патологии до сих пор не ясны. В настоящее время большинство авторов склонны считать, что в развитии данного процесса принимают участие как иммунные, так и антиген-независимые факторы, такие как снижение массы действующих нефронов (МДН), внутриклубочковая и системная гипертензия.

Целью нашей работы было изучить роль ряда факторов в прогрессировании ХНО. Было проанализировано влияние пола и возраста реципиента, характера начальной функции ренального аллотрансплантата (РАТ) и ранних кризов отторжения, длительности послеоперационного периода, артериальной гипертонии, протеинурии, а также характера морфологиче-

ской картины биоптата РАТ и степени ренальной дисфункции к моменту биопсии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 29 больных (20 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 14 до 54 лет (в среднем — 31,0±2,17 года). Длительность наблюдения после АТП составляла 16—84 мес (в среднем — 39,2±3,4 мес). Иммунодепрессия включала: циклоспорин-А (в дозе, обеспечивавшей его концентрацию в крови в пределах от 100 до 200 нг/мл), преднизолон (0,1—0,2 мг/кг · сут) и азатиоприн (1,0—1,5 мг/кг · сут). Все больные страдали ХНО. Последнюю диагностировали на основании постепенного падения функции РАТ, о котором судили по повышению концентрации креатинина в плазме крови. Диагноз ХНО во всех случаях был подтвержден морфологически.

Биоптат считался репрезентативным, если в нем имелось не менее 5 клубочков. При анализе гистологических признаков, наряду с общепринятыми светооптическими методами, использовали полуколичественную и морфометрическую оценку. Морфометрию производили при помощи окулярного микрометра МОВ-1-15*.

При статистическом анализе данных использовали критерий Стьюдента, логистическую регрессию (вариант простой регрессии, применяемый в тех случаях, когда оцениваемый параметр определяется категориальной величиной), коэффициент корреляции, факторный анализ и полупараметрическую регрессионную модель Кокса. Применение последней позволило оценить влияние каждого из изучаемых факторов на течение нефропатии с учетом разной длительности наблюдения. Данные были обработаны при помощи статистического пакета программ SPSS. Результаты считались статистически достоверными при $p<0,05$.

Для применения статистических методик были введены следующие градации изучаемых признаков:

а) артериальная гипертония (АГ):

1 — АД в пределах нормы;

2 — АД<140/90 мм рт. ст. на фоне терапии 1 гипотензивным препаратом;

3 — 140/90<АД<160/100 мм рт. ст. на фоне лечения 2 и более гипотензивными препаратами;

4 — не корригируемая медикаментозно артериальная гипертония.

б) протеинурия:

1 — <0,5 г/сут;

2 — 0,5—1,0 г/сут;

3. — 1,0—3,0 г/сут;

4 —>3,0 г/сут.

в) выраженность тубулоинтерстициального склероза (ТИ-склероза) и атрофии канальцев:

1 — минимальная;

2 — умеренная;

3 — выраженный ТИ-склероз и атрофия канальцев [1];

4 — клубочки заключены в поля соединительной ткани.

При проведении морфометрии определяли:

а) внешние размеры клубочков — по наружному диаметру клубочка (включая диаметр полости боуменовой капсулы);

б) внутренние размеры клубочков — непосредственно по диаметру клубочка (по границе капиллярных петель);

в) коэффициент вариации размеров клубочков: рассчитывался как $C=\sigma\times 100/Xср.$, где σ-стандартное отклонение, а Хср. — среднее значение величины клубочка для каждого больного;

г) коэффициент окклюзии сосудов микроциркуляторного русла: определялся как отношение диаметра просвета сосуда к внешнему диаметру сосуда.

Морфологические симптомы острого отторжения оценивались в соответствии с критериями международной классификации [13].

О скорости прогрессирования ХНО судили по срокам наступления терминальной ХПН, а также по кривым дожития, полученным в рамках модели Кокса. В качестве градаций исхода нефропатии рассматривались: отсутствие ХПН, начальная ХПН и терминальная ХПН («почечная смерть») к концу наблюдения. Скорость прогрессирования ХНО оценивали как быструю, если «почечная смерть» наступала менее чем через 1 год с момента биопсии, и медленную — при стабилизации начальной ХПН либо ее постепенном прогрессировании с исходом в терминальную ХПН более чем через 1 год после биопсии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования, полученные с помощью модели Кокса, приведены в табл. 1. Из представленных в табл. 1 данных следует, что среди прослеженных клинических факторов максимальное влияние на прогноз ХНО оказывает АГ, а из морфологических признаков — вариабельность размеров клубочков. Не столь значительную, однако, статистически значимую роль играет молодой возраст пациентов. Влияние таких признаков, как протеинурия и морфологические признаки активности отторжения менее значимо.

С целью более детального анализа прогностического значения каждого из указанных фа-

кторов полученные данные были оценены в двух группах больных, различавшихся скоростью прогрессирования ХНО. В 1-ю группу были включены 9 больных, у которых течение ХНО отличалось быстрым прогрессированием; во 2-ю группу отнесены 20 пациентов с медленным прогрессированием нефропатии (табл. 2).

Распределение больных по возрасту, полу, длительности наблюдения и особенностям раннего послеоперационного периода, а также основные клинико-функциональные параметры больных обеих групп представлены в табл. 2 и 3. Пациенты обеих групп не различались значимо по возрасту и длительности послеоперационного периода к моменту биопсии (см. табл. 2). Частота отсроченной начальной функции и уровень креатинина плазмы крови к моменту биопсии также были сопоставимы в обеих группах. Не удалось выявить статистической значимости различий и в частоте ранних кризов отторжения.

В то же время клиническая картина ХНО в зависимости от скорости его прогрессирования имела определенные различия (см. табл. 3).

В 1-й группе практически у всех пациентов отмечалась выраженная стойкая АГ, в то время как для больных 2-й группы более характерными были нормотония либо легко корригируемая умеренная АГ (рис. 1, а). Следует также подчеркнуть, что максимально выраженная АГ наблюдалась только у пациентов 1-й группы. Таким образом, можно полагать, что стойкое и значительное повышение АД является прогностически неблагоприятным фактором прогрессирования ХНО.

Экскреция белка больше 1 г/сут наблюдалась одинаково часто в обеих группах. Однако минимальная протеинурия в 1-й группе выявлялась редко — только у 2 из 9 больных. В то же время у пациентов 2-й группы она преобладала. Соответственно средние значения экскреции белка в 1-й группе оказались статистически достоверно выше (см. табл. 3). Можно полагать, следовательно, что протеинурия, как и АГ, является фактором, позволяющим прогнозировать скорость прогрессирования ХНО.

Для проверки высказанных предположений мы сопоставили выраженность каждого из рассмотренных факторов со скоростью прогрессирования ХНО, для чего был применен метод логистической регрессии. Оказалось, что прогностическая значимость выраженной АГ действительно очень высока: вероятность точного прогноза составляет 94,4%. В то же время прогностическую значимость протеинурии подтвердить не удалось: статистически значимой зависимости между экскрецией белка и скоростью прогрессирования ХНО установить не удалось. Вместе с тем корреляционный анализ позволил установить достаточно тесную корреляцию (коэффициент корреляции 0,484, p=0,008) между АГ и протеинурией. Эти данные, как и отсутствие закономерного усиления протеинурии при быстром прогрессировании (см. рис. 1, б), ставят под сомнение самостоятельное прогностическое значение протеинурии и позволяют предполагать, что повышение экскреции белка является вторичным и опосредуется АГ.

Морфологическая картина ХНО у больных выделенных групп имела как общие черты , так и некоторые различия (табл. 4).Так у многих пациентов независимо от характера течения

Таблица 1

Влияние различных факторов на скорость прогрессирования ХНО (метод Кокса)

Признаки	Коэффициент регрессии	p
АГ	11,7	0,0006
Возраст, лет	9,91	0,0016
Коэффициент вариации внешних размеров клубочков	9,69	0,0018
Коэффициент вариации внутренних размеров клубочков	10,45	0,0012
Активность отторжения	6,98	0,0082
Протеинурия	6,77	0,0093

Таблица 2

Распределение больных по возрасту, полу, длительности наблюдения и особенностям раннего послеоперационного периода

Показатели	1-я группа	2-я группа	p
Количество больных	9	20	
Пол:			
Ж	1	8	
М	8	12	
Возраст, лет	28,6±3,45	32,1±2,84	p>0,1
Срок от АТП к моменту биопсии, мес	24±2,85	26,1±4,2	p>0,1
Срок после АТП к моменту начальных проявлений, мес	15,9±3,3	22,2±3,85	p>0,05
Ранние кризы отторжения	6 человек (66%)	9 человек (45%)	p>0,1
Отсроченная функция	3 человека (33%)	7 человек (35%)	p>0,1
Длительность наблюдения после биопсии, мес	3,4±0,6	18,0±1,6	p<0,01

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: 1-я группа — быстрое прогрессирование ХНО; 2-я группа — медленное прогрессирование.

Таблица 3

Основные клинико-функциональные параметры в группах больных с быстрым и медленным прогрессированием ХНО

Признаки	1-я группа	2-я группа	p
Pcr на момент биопсии, ммоль/л	0,29±0,03	0,26±0,02	p>0,1
Протеинурия, г/сут	2,58±0,52	1,28±0,29	p<0,05
Протеинурия, распределение больных:			
<1 г/сут	5 человек (56,6%)	16 человек (80%)	p>0,05
>1 г/сут	4 человека (44,4%)	4 человека (20%)	
АГ:			
I—II ст.	1 человек (11%)	18 человек (90%)	p<0,01
III—IV ст.	8 человек (89%)	2 человека (10%)	

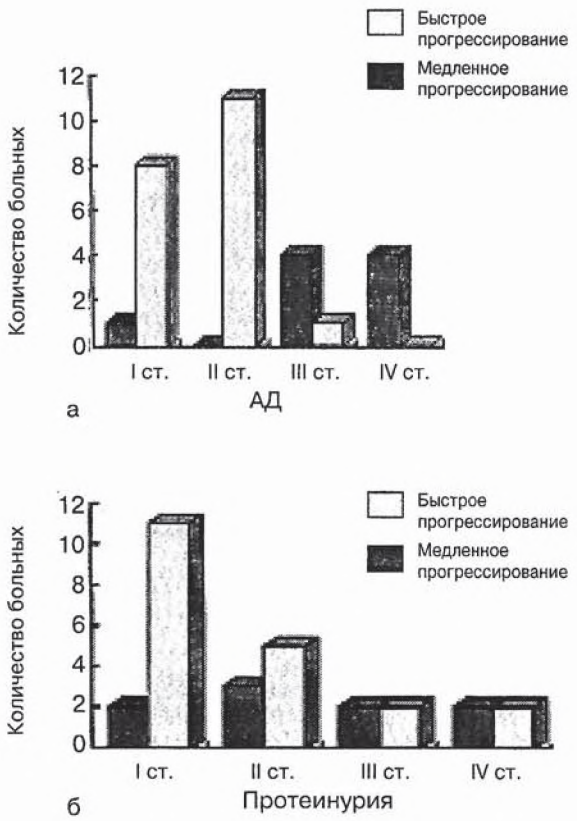

Рис 1. Гистограмма распределения больных в группах быстро и медленно прогрессирующей ХНО в зависимости от выраженности АГ (а) и протеинурии (б).

нефропатии отмечались расширение мезангия клубочков, пролиферация мезангиоцитов, утолщение БМК, реже — очаговый склероз мезангия и гиалиноз клубочков. Поражение сосудов проявлялось картиной пролиферативного васкулита либо гипертонической артериолопатии и/или артериолосклерозом. Степень окклюзии сосудов достоверно не различалась у больных в обеих группах (см. табл. 4). Практически у всех пациентов отмечались ТИ-склероз, атрофия канальцев и очаговая инфильтрация интерстиция лимфоцитами. В 8 случаях инфильтрация носила диффузный характер с повреждением стенок канальцев и/или артериол. Эта картина расценивалась как криз отторжения трансплантата на фоне ХНО [13]. Между признаками активности отторжения и степенью окклюзии сосудов наблюдалась статистически значимая корреляция ($r=-0,5295$; $p=0,005$).

Различия морфологической картины касались прежде всего размеров клубочков. Хотя при этом статистически значимых различий средних выявить не удалось, все же в 1-й группе обращали на себя внимание тенденция к их уменьшению, а также значительная вариабельность размеров (см. табл. 4). У больных этой группы коэффициент вариации внутреннего диаметра клубочков (показателя истинного объема их капиллярных петель) оказался статистически значимо выше, чем во 2-й.

Кроме того, создавалось впечатление, что у больных 1-й группы имеется тенденция к более тяжелому ТИ-склерозу. В то же время при выраженном ТИ-склерозе прогрессирование могло быть как быстрым, так и медленным, хотя для последнего медленное прогрессирование было более характерным (рис. 2).

Морфологические черты криза отторжения на фоне ХНО встречались несколько чаще у пациентов 1-й группы. Однако это отличие не было статистически значимым, что может быть обусловлено малым количеством наблюдений.

Несмотря на то, статистически значимых различий средних показателей по группам установить не удалось, все же, на основании полученных данных, создается впечатление, что в целом в 1-й группе удельный вес больных с ярко выраженной клинической картиной, более выраженным ТИ-склерозом и морфологическими признаками острого отторжения выше, чем во 2-й (рис. 3). Этот вопрос подлежит дальнейшему изучению.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы все более утверждается концепция, согласно которой уменьшение МДН играет важную роль в развитии и прогрессировании гломерулосклероза [3, 7, 12]. Экспериментально было доказано, что снижение МДН само по себе, независимо от его природы, вызывает нефропатию, клинически и морфологически сходную с таковой при ХНО [17, 18]. Предполагается, что основными звень-

ями патогенеза такой нефропатии являются компенсаторная гипертрофия оставшихся функционирующих клубочков, повышение в них внутриклубочкового давления, гиперфильтрация, механическое повреждение эндотелия и, как следствие, локальная продукция цитокинов, факторов роста и других веществ, что ведет к формированию гломерулосклероза и дальнейшему уменьшению МДН [6, 7, 10, 12, 16]. Клинически такая нефропатия проявляется протеинурией, артериальной гипертонией и прогрессирующим снижением функции почек. Основным же морфологическим ее эквивалентом является вторичный фокально-сегментарный гломерулосклероз [4, 7], хотя отмечается также артериолосклероз, ТИ-склероз и очаговая инфильтрация мононуклеарами [2, 18].

По мнению ряда авторов, ранним проявлением гломерулопатии, вызванной только уменьшением МДН ранее интактной почки, является увеличение вариабельности размеров клубочков [7]. При этом отмечается также тенденция к увеличению их средних размеров [4].

У всех наблюдавшихся нами больных отмечена вариабельность размеров клубочков. Особенно значительной она была в группе, отличавшейся быстрым прогрессированием. Эти данные согласуются с упомянутыми исследованиями и могут трактоваться как морфологическое выражение гломерулопатии, прогрессирование которой обусловлено действием упомянутых выше внутрипочечных гемодинамических механизмов. Однако в наших наблюдениях мы не смогли отметить увеличения средних размеров клубочков. Это отличие может быть объяснено различной природой первичного уменьшения МДН: в цитируемом экспериментальном материале оно вызывалось хирургическим удалением части интактной почки, у наших же пациентов — было следствием предшествующей патологии.

В литературе последних лет все более утверждается представление о важной роли системной АГ в механизме развития и прогрессирования гломерулосклероза [4, 12, 13]. Полагают, что при длительно существующей АГ за счет истощения компенсаторных механизмов, регулирующих тонус приносящей и уносящей артериол, возникают нарушения ауторегуляции внутрипочечной гемодинамики, следствием чего является передача повышенного гидростатического давления на капилляры клубочка [3, 12]. Результаты наших исследований с очевидностью демонстрируют роль АГ в прогрессировании ХНО (см. табл. 1; рис. 1, 3). Если принять, что вариабельность размеров клубочков отражает процессы, непосредственно связанные с гломерулосклерозом и компенсаторной

Таблица 4

Морфологическая характеристика биоптатов при быстром и медленном прогрессировании ХНО

Признаки	1-я группа	2-я группа	p
Размеры клубочков (внешние), мкм	389,8±11,32	399,2±13,92	p>0,1
Размеры клубочков (внутренние), мкм	296,5±17,07	312,96±10,65	p>0,1
Коэффициент вариации внешних размеров клубочков, %	18,4±2,68	15,0±1,2	p>0,1
Коэффициент вариации внутренних размеров клубочков, %	24,3±3,06	17,9±1,46	p<0,05
Коэффициент окклюзии сосудов	0,34±0,037	0,36±0,017	p>0,1
Выраженность тубулоинтерстициального склероза:			
I—II ст.	3 человека (33,3%)	12 человек (60%)	p>0,05
III—IV ст.	6 человек (66,6%)	8 человек (40%)	
Морфологические признаки активности отторжения	4 человека (44%)	4 человека (20%)	p>0,05

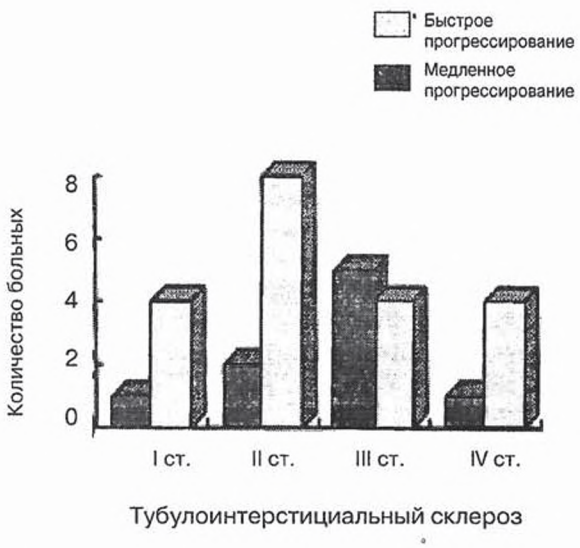

Рис 2. Гистограмма распределения больных с быстрым и медленным прогрессированием ХНО в зависимости от выраженности тубулоинтерстициального склероза.

гипертрофией оставшихся нефронов, в механизме которых важную роль играет внутриклубочковая гипертония [7], то можно думать о взаимосвязи этого показателя и системной АГ. Действительно, между ними выявляется статистически значимая корреляция ($r=-0,39$; $p=0,043$).

Общепризнанно, что одним из проявлений повреждения клубочков является протеинурия, возрастающая по мере прогрессирования гло-

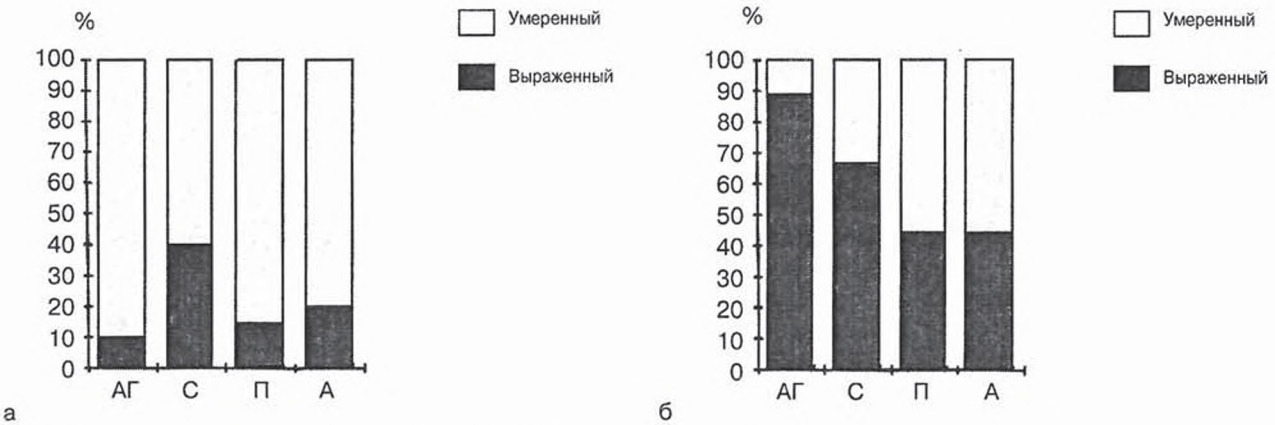

Рис 3. Выраженность артериальной гипертонии (АГ), протеинурии (П), ТИ-склероза (С) и наличие признаков активности отторжения (А) при медленном (а) и быстром (б) прогрессировании ХНО.

мерулосклероза. По мнению ряда авторов, повышенная экскреция белка может быть самостоятельным фактором развития и прогрессирования ХНО [5]. Полученные нами данные дают основание предполагать, что протеинурия может иметь прогностическое значение. Однако кажется более вероятным, что она является лишь проявлением гломерулопатии, в механизме которой первичную роль играет АГ.

По современным представлениям, в механизме уменьшения МДН важную роль играет атрофия клубочков в результате процессов, происходящих в интерстиции [1]. При проведении факторного и корреляционного анализа выяснилось, что размеры клубочков взаимосвязаны с выраженностью ТИ-склероза (коэффициент корреляции равен −0,392; p=0,043). В целом, можно сказать, что выраженный ТИ-склероз связан с быстрым прогрессированием только в тех случаях, когда он сопровождается достаточно высокой АГ.

Заслуживает внимания вопрос о связи между возрастом и скоростью прогрессирования ХНО. Однако противоречивые данные, полученные в рамках настоящего исследования, свидетельствуют о необходимости его дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В механизме прогрессирования ХНО преобладающую роль играют неспецифические (антиген-независимые) факторы.

2. Среди клинических факторов прогрессирования первостепенное значение имеет артериальная гипертензия.

3. Выраженная протеинурия может рассматриваться как прогностически неблагоприятный признак. Однако она может быть лишь проявлением гломерулопатии, первичную роль в генезе которой играет АГ.

4. Имеется тесная зависимость между скоростью прогрессирования нефропатии и вариабельностью размеров клубочков, которую можно рассматривать как морфологический эквивалент ранней стадии гломерулопатии, вызванной уменьшением МДН.

5. Значимой корреляции между выраженностью ТИ-склероза и скоростью прогрессирования ХНО выявить не удалось, однако выраженный ТИ-склероз является важным прогностическим фактором в тех случаях, когда он сочетается с АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bohle A., Mackensen-Haen S., Gise H. et al. The consequence of tubulointerstitial changes for renal function in glomerulopathies: a morphometric and cytological analysis // Tubulo-interstitial nephropathies: Proceedings of the 4th Bari seminar in nephrology. Bari. Italy. April 1990.—P. 29—36.

2. 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.—Vol. 54, № 4. —P. 710—716.

3. Dirks J.H., Brenner B.M. Mechanisms of injury in progressive renal disease: Insights from experimental data: Summary and concluding remarks // Kidney Int.—1994.—Vol. 45, Suppl. 45.—P. 22—24.

4. Herrera-Acosta J. The role of systemic and glomerular hypertension in progressive glomerular injury // Kidney Int.—1994.—Vol. 45, Suppl. 45.—P. 6—10.

5. Laine J., Krogerus L., Jalanko H. et al. Renal allograft histology and correlation with function in children on triple therapy // Nephrol. Dial. Transplant.—1995.—Vol. 10.—P. 95—102.

6. Lemstrom K., Koskinen P., Hayry. Molecular mechanisms of chronic renal allograft rejection // Kidney Int.—1995.—Vol. 48, Suppl.·52.

7. Mackenzie H.S., Azuma H., Revvke H. et al. Renal mass as a determinant of late allograft outcome: Insights from experimental studies in rats // Kidney Int.—1995.—Vol. 48, Suppl. 52.

8. Massy Z.A., Guijarro C., Wiederkehr M.R. et al. Chronic renal allograft rejection: immunologic and nonimmunologic risk factors // Kidney Int.—1996.—Vol. 49.—P. 518—524.

9. Matas A. Chronic rejection in renal transplant recipients-risk factors and correlates // Clin. transplant.—1994.—Vol. 8, № 3 (Pt. 2).—P. 332—335.

10. Paul L.C. Functional and histologic characteristics of chronic renal allograft rejection // Clin. transplant.—1994.—Vol. 8, № 3 (Pt. 2).—P. 319—323.

11. Paul L.C. Chronic renal transplant loss factors // Kidney Int.—1995.—Vol. 47.—P. 1491—1499.

12. Paul L.C., Benediktsson H. Post-transplant hypertension and chronic renal allograft failure // Kidney Int.—1995.—Vol. 48, Suppl. 52.—P. 34—38.

13. Sanders C.E., Curtis J.J. Role of hypertension in chronic renal allograft dysfunction // Kidney Int.—1995. — Vol. 48, Suppl. 52.—P. 43—47.

14. Solez K., Axelsen R.A., Benediktsson H. et al. International standartization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology // Kidney Int.—1993. — Vol. 44.—P. 411—422.

15. Solez K. International standardization of criteria for histologic diagnosis of chronic rejection in renal allografts // Clin. transplant.—1994.—Vol. 8.—P. 345—350.

16. Terasaki P.I., Koyama H., Cecka J.M. et al. The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation // Transplantation.—1994.—Vol. 57, № 10.—P. 1450—1454.

17. Tullius S.G., Hancock W.W., Heemann U. et al. 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.—Vol. 58 , № 1.—P. 93—99.

18. Tullius S.G., Heemann U., Hancock W.W. et al. Long-term kidney isografts develop functional and morphologic changes that mimic those of chronic allograft rejection // Annals of Surgery.—1994.—Vol. 220, № 4.—P. 425—435.

Поступила в редакцию 13.03.98 г.