

РЕЗЮМЕ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАТИВНЫХ МОЧЕТОЧНИКОВ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ ПРИВОДИТ К ЗНАЧИТЕЛЬНОМУ УМЕНЬШЕНИЮ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ НЕФРОПАТИИ.

Изучение частоты встречаемости хронической трансплантационной нефропатии (ХТН) было проведено в группе, состоящей из 21 пациента, у которых при трансплантации почки был применен анастомоз нативного мочеточника и лоханки трансплантата, и которым было выполнено 38 биопсий. Контрольная группа была сформирована из ранее оперированных пациентов путем компьютерного подбора пары для каждого пациента исследуемой группы по количеству биопсий и сроку после трансплантации при выполнении биопсии. У всех пациентов контрольной группы применялся анастомоз донорского мочеточника и мочевого пузыря реципиента. При сопоставлении результатов биопсий обнаружено, что в исследуемой группе ХТН встречалась только в одной биопсии, в то время как в контрольной группе – в 9 биопсиях из 38 ($p < 0,05$).

Ключевые слова: нативный мочеточник, уретеропиелоанастомоз, хроническая трансплантационная нефропатия.

ABSTRACTS

USE OF NATIVE URETERS FOR UROLOGICAL RECONSTRUCTION IN KIDNEY TRANSPLANTATION LEADS TO SIGNIFICANT DECREASE IN PREVALENCE OF CHRONIC ALLOGRAFT NEPHROPATHY.

Chronic allograft nephropathy (CAN) prevalence investigation was undertaken in the group of 21 patients with ureteropyeloanastomosis during kidney transplantation. In this group 38 graft biopsies were performed. The control group was formed from the earlier operated patients by computed selection of the pair to individual patient from investigated group according to number of graft biopsies and the duration of follow up to the date of biopsy. All patients in control group had an ureterocystoanastomosis. In the investigated group CAN was found only in one biopsy, while in the control group CAN was found in 9 biopsies of 38 ($p < 0,05$).

Key words: native ureter, ureteropyeloanastomosis, chronic allograft nephropathy.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАТИВНЫХ МОЧЕТОЧНИКОВ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ ПРИВОДИТ К ЗНАЧИТЕЛЬНОМУ УМЕНЬШЕНИЮ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ НЕФРОПАТИИ.

Каабак М.М., Зокоев А.К., Морозова М.М., Ильинский И.М.

Отдел трансплантации органов (руководитель - профессор С.В.Готье), патологоанатомическое отделение (заведующий – профессор Г.Ф.Шереметьева) Научного центра хирургии РАМН (директор - академик РАМН Б.А.Константинов).

Отдел патоморфологии НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ (директор – академик РАН В.И.Шумаков)

Несмотря на прогресс в хирургической технике, урологические осложнения после трансплантации почки встречаются с неизменным постоянством (6, 20). Если потери трансплантатов в результате урологических осложнений стали казуистикой, то влияние затруднения оттока мочи на формирование хронической трансплантационной нефропатии остается мало изученным.

Существует мнение, что использование донорского мочеточника для отведения мочи от трансплантата в большинстве случаев сопровождается развитием периуретерального фиброза с более или менее выраженным нарушением пассажа мочи (22). Имеющиеся на сегодняшний день морфологические критерии хронической трансплантационной нефропатии практически полностью совпадают с проявлениями интерстициального нефрита, то есть процесса, сопровождающего нарушения пассажа мочи. (1, 9, 4, 5, 10, 11, 20). По мнению ведущих специалистов в области урологии, для нормального заживления зоны анастомоза необходимы полноценное крово- и лимфоснабжение, а также иннервация тканей (2). Это послужило основанием для перехода некоторых трансплантационных центров на использование нативных мочеточников для восстановления оттока мочи от трансплантированной почки (3, 7, 13).

Как по литературным, так и по нашим данным, использование нативного мочеточника, также как и донорского, сопровождается такими осложнениями, как острая непроходимость мочеточника в результате твиста, кинкинга или окклюзии инородным телом (7, 8, 13).

Несостоятельность анастомоза нативного мочеточника и лоханки трансплантата, как правило, встречается только при нижележащей обструкции. Хроническое нарушение оттока мочи с формированием гидронефроза трансплантата при использовании нативного мочеточника встречается гораздо реже и в нашей серии не наблюдалось.

Мы не нашли в литературе анализа частоты встречаемости хронической трансплантационной нефропатии в зависимости от использования донорского или нативного мочеточника. Настоящая статья посвящена именно такому анализу.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы стремились к использованию нативных мочеточников при трансплантации почки у всех пациентов, исходное заболевание которых не являлось следствием заболевания мочеточников, то есть при отсутствии уретерогидронефроза или пузырно-мочеточникового рефлюкса. Окончательное

решение принималось во время операции, после изучения проходимости нативного мочеточника гидродинамическим тестом, который заключался в следующем: после удаления собственной почки реципиента и реваскуляризации трансплантата в дистальную культю нативного мочеточника нагнетался физиологический раствор поваренной соли с постоянной скоростью 200 мл/час. Одновременно проводилось измерение давления нагнетаемой жидкости. По нашим наблюдениям давление колебалось от 5 до 30 см водяного столба. У двух пациентов потребовалось проведение бужирования нативного мочеточника (2 и 6 лет анурии перед трансплантацией почки).

С января 2001 по май 2002 года сделано 29 трансплантаций почки с формированием анастомоза нативного мочеточника и лоханки трансплантата. Кроме этого, у двух пациентов в течение первой недели после трансплантации сформированный ранее анастомоз с использованием донорского мочеточника был преобразован в анастомоз с лоханкой трансплантата. Из этой группы был выбран 21 пациент, которым выполнялась пункционная биопсия трансплантата. Биопсия выполнялась для выяснения причины дисфункции трансплантата, а также в плановом порядке всем пациентам через год после трансплантации. Всего выполнено 38 биопсий в сроки от 9 до 594 (179 ± 166) дней.

Сформированная таким образом группа из 21 пациента (12 мужчин, 9 женщин), оперированных с апреля 2000 по май 2002 года, была подвергнута анализу с целью изучения частоты встречаемости хронической трансплантационной нефропатии. Возраст пациентов колебался от 8 до 60 лет и в среднем составлял 39 ± 11 лет. Срок наблюдения за пациентами после трансплантации почки колебался от 46 до 824 дней (319 ± 193 дня). В исследуемой группе 6 трансплантаций были повторными (пять - вторыми, одна – третьей). У одной пациентки была выполнена комбинированная трансплантация печени и почки.

При формировании контрольной группы в компьютерной базе данных были оставлены только те пациенты, у которых был анастомоз донорского мочеточника и мочевого пузыря реципиента. Затем каждому пациенту исследуемой группы подбирались пара в компьютерной базе данных – пациент, которому выполнено то же число пункционных биопсий приблизительно в те же сроки после трансплантации. Например, для пациента исследуемой группы, которому было выполнено 4 биопсии на 12, 30, 136 и 460 день после трансплантации, была подобрана пара – пациент, оперированный в 1997 году и которому было выполнено 4 биопсии на 41, 92, 372 и 532 день после трансплантации почки.

В контрольную группу вошел 21 пациент, трансплантации почки которым выполнялись с октября 1995 по февраль 2000 года. Срок наблюдения за пациентами составил от 54 до 1857 (924 ± 550) дней. Комбинированных трансплантаций в контрольной группе не было. Пациентам контрольной группы было сделано 38 пункционных биопсий в сроки от 7 до 532 (189 ± 170) дней после трансплантации.

Оценивались биопсии по международной классификации Banff, версии 1997 года. Статистическая достоверность различия оценивалась с использованием критериев Стьюдента и Фишера, различие считалось достоверным при $p < 0,05$.

Заболевания, приведшие к терминальной стадии ХПН у больных исследуемой и контрольных групп, приведены в таблице 1. Основные демографические характеристики пациентов исследуемой и контрольной групп приведены в таблице 2.

Таблица 1. Заболевания, вызвавшие терминальную ХПН у пациентов исследуемой и контрольной групп.

Разумеется, в исследуемой группе не встречались заболевания нативных мочеточников (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, уретерогидронефроз).

Среди демографических характеристик статистически достоверно различались возраст пациентов и продолжительность программного гемодиализа до трансплантации. Более молодой возраст пациентов не является фактором риска развития хронической трансплантационной нефропатии, в то время как продолжительность гемодиализа до трансплантации имеет прямую корреляционную связь с дисфункцией трансплантата как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде. Следовательно, предполагаемый анализ влияния способа восстановления мочевых путей трансплантата на хроническую трансплантационную нефропатию является корректным.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемой группе один пациент погиб на 62 сутки после трансплантации в результате гангрены слепой кишки и последовавшего за ней сепсиса. Больному была выполнена правосторонняя гемиколэктомия, две санационные лапаротомии, отменена иммуносупрессия. Функция трансплантата на фоне всех лапаротомий оставалась стабильно удовлетворительной, рост азотемии начался за две недели до смерти в составе синдрома полиорганной недостаточности, максимальный уровень креатинина – 3,1 мг%. Морфологический диагноз – «шоковая почка». У остальных пациентов функция трансплантатов остается удовлетворительной. Годичное актуариальное выживание трансплантатов и пациентов составило 95,2%.

В контрольной группе три пациента погибли на 137, 476, 817 сутки после трансплантации, двое от рецидива терминальной ХПН, один – от осложнений нефротического синдрома при нормальной азотемии. Два трансплантата удалены в связи с некупируемым острым отторжением на 54 и 72 сутки, один трансплантат утратил функцию вследствие рецидива нефрита и был удален на 446 сутки. Годичное актуариальное выживание трансплантатов составило 83,3±0%, двухлетнее – 72,2±15,2%, трехлетнее – 66,2±15,6%, от четырех до шести лет – 66,2±0%. Шестилетнее выживание трансплантатов 66,2% вполне соответствует современному мировому уровню, что свидетельствует о репрезентативности контрольной группы и корректности сделанных выводов.

Поскольку в контрольной группе срок наблюдения за пациентами был значительно бóльшим (924±550 vs 319±193 дня, $p < 0,05$), мы не сравнивали такие показатели, как выживание трансплантатов и пациентов, ограничившись сопоставлением результатов биопсий. Следует помнить, что контрольная группа формировалась таким образом, что сроки после трансплантации на момент выполнения биопсии были практически одинаковыми.

Результаты биопсий приведены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты биопсий пациентов двух групп.

Морфологический диагноз	Исследуемая группа		Контрольная группа		p*
	Число биопсий	Срок после трансплантации, дни (M±m)	Число биопсий	Срок после трансплантации, дни (M±m)	
ХТН 1	1	190	6	51-416 (277±168)	<0,05
ХТН 2			1	365	
ОО	17	9-460 (128±149)	18	7-234 (66±52)	Ns

ОО, ХТН 1			2	368-372 (370±3)	
Гломерулонефрит	1	594	1	229	Ns
Норма	8	16-400 (232±164)	10	12-532 (299±195)	Ns
CsA- артериолопатия	6	81-380 (237±139)			
CsA-токсичность	3	14-363 (134±198)			
Ишемические повреждения	1	10			
«Шоковая почка»	1	57			

* = достоверность различия по частоте встречаемости, но не по сроку после трансплантации

ХТН = хроническая трансплантационная нефропатия

ОО = острое отторжение

CsA = циклоспорин А

CsA-артериолопатия = артериолопатия, ассоциируемая с циклоспорином А

CsA-токсичность = острая нефротоксичность циклоспорина А

При анализе таблицы 3 обращают на себя внимание большая частота встречаемости хронической трансплантационной нефропатии у пациентов контрольной группы. Различие статистически достоверно даже при сопоставлении частоты встречаемости ХТН первой степени. Всего хроническая трансплантационная нефропатия в контрольной группе встречалась 9 раз, в то время как в исследуемой группе – 1 раз.

Следует отметить, что пациенту исследуемой группы, у которого на 190 сутки была обнаружена ХТН, на 363 сутки была выполнена повторная биопсия, при которой признаков ХТН обнаружено не было (см таблицу 5). Поскольку обратное развитие ХТН без устранения ее причины представить себе трудно, вероятно при первой биопсии были обнаружены признаки интерстициального нефрита, имевшегося у донора вследствие неадекватной функции донорских мочеточников. После трансплантации, в ходе которой донорский мочеточник был замещен мочеточником реципиента, имевшие место морфологические изменения претерпели обратное развитие, что нашло свое подтверждение при двух пункционных биопсиях.

Кроме существенно меньшей частоты встречаемости ХТН, в исследуемой группе достаточно часто встречаются морфологические признаки токсичности CsA – острая нефротоксичность в трех случаях, и в шести случаях - ассоциируемая с CsA артериолопатия. В контрольной группе такая патология не встретилась ни в одном случае, и мы видим только одно возможное объяснение этому наблюдению. Пациентам контрольной группы трансплантация почки выполнялась в 1995-2000 годах, когда единственным видом циклоспорина А был Сандиммун-Неорал. Пациенты исследуемой группы, оперированные в 2000-2002 годах, получали циклоспорин А в виде генериков индийского или чешского производства. Влиянию использования генерических форм циклоспорина на результаты трансплантации почки уделено не мало внимания в современной литературе и подобный анализ не является целью настоящей публикации, однако мы не могли обойти вниманием бросающуюся в глаза разницу в частоте встречаемости морфологических признаков токсичности циклоспорина А и в качестве единственной возможной причины такого расхождения видим разницу в качестве оригинального препарата и его генерических форм.

Острое отторжение встречается в исследуемой и контрольной группе с одинаковой частотой, но в контрольной группе острое отторжение было более тяжелым и выявлялось раньше, чем в исследуемой группе (таблица 4).

Таблица 4. Распределение острого отторжения по степени тяжести и пациентов двух групп.

Морфологический диагноз	Исследуемая группа		Контрольная группа	
	Число биопсий	Срок после трансплантации, дни	Число биопсий	Срок после трансплантации, дни
ПИ	7	12-84 (50±29)		
ОО 1a	3	393-460 (417±38)	4	10-110 (58±49)
ОО 1b	4	9-189 (71±82)	3	48-234 (127±96)
ОО 2a	1	136	6	41-92 (69±24)
ОО 2b	2	32-233 (133±142)	2	29-36 (33±5)
ОО 3			3	7-57 (38±27)

ПИ = пограничные изменения

ОО = острое отторжение

Если в исследуемой группе острое отторжение в основном представлено пограничными изменениями (7 из 17 случаев), и не встречается острое отторжение 3 степени, то в контрольной группе с максимальной частотой встречалось острое отторжение 2a (6 наблюдений из 18), и не наблюдалось острого отторжения в стадии пограничных изменений. В исследуемой группе острое отторжение выявлялось в более поздние сроки (128±149 дней) после трансплантации, чем в контрольной (66±52 дня), хотя различие по этому параметру не достигло статистической достоверности ($p > 0,05$). Совершенно очевидно, что различие в степени тяжести острого отторжения и в сроках его выявления объясняется более совершенной иммуносупрессией, применявшейся у пациентов, оперированных в 2000-2002 годах (исследуемая группа), по сравнению с пациентами, оперированными в 1995-2000 годах (контрольная группа). Главным отличием современной иммуносупрессии является широкое использование Селл-Септа и антител к рецептору интерлейкина-2.

Общеизвестно, что не только факт наличия острого отторжения, но и срок выявления первого отторжения, а также степень его тяжести являются факторами риска развития хронической нефропатии (15, 16, 19). Поэтому снижение частоты встречаемости хронической нефропатии в исследуемой группе могло бы быть объяснено более совершенной профилактикой и лечением острого отторжения, но только в том случае, если бы речь шла именно о снижении частоты встречаемости ХТН. В нашем случае речь идет о практически полном отсутствии хронической трансплантационной нефропатии в исследуемой группе при достаточно значительном сроке наблюдения - 319±193 дня (179±166 дней на момент выполнения биопсии).

При анализе таблицы 5, в которой приведены результаты повторных биопсий у пациентов двух групп, можно сделать следующие выводы.

Во первых, в контрольной группе развитие ХТН можно связать патогенетически с острым отторжением только в 5 случаях: пациент №1 биопсия 1, пациент №2 биопсия 2, пациент №4 биопсия 2 и 3, пациент №10 биопсия 2. Следовательно, в 4 оставшихся случаях можно полагать, что развитие ХТН не связано с острым отторжением, причем у пациента №7 это морфологически документировано: первая биопсия на 214 сутки выявила нормальное строение почечной ткани, повторная биопсия на 416 сутки обнаружила ХТН 1 степени.

Во вторых, некупируемое острое отторжение встречается в исследуемой и контрольной группе почти с одинаковой частотой: пациенты №№ 3, 5 и 9 исследуемой группы и пациенты №№ 3, 6 11 и 12 контрольной группы.

В третьих, применение у пациентов контрольной группы таких же современных иммуносупрессантов, как и у пациентов исследуемой группы, иллюстрируется возможностью подавить через полтора года после трансплантации острое отторжение, сопровождавшееся признаками развития ХТН: пациенты №№ 1 и 3 контрольной группы.

По литературным данным в контрольных пункционных биопсиях, выполняемых приблизительно в эти же сроки, что и у наших пациентов, ХТН встречается с частотой от 24 до 80% и является основной причиной потерь трансплантатов в отдаленные сроки после операции (12, 14, 17, 18). В нашей серии пункционные биопсии выполнялись не только в плановом порядке, но и при дисфункции трансплантата для выяснения ее причины. Тем не менее, в исследуемой группе мы наблюдаем практически полное отсутствие ХТН – единственный случай ХТН при повторной биопсии у того же больного через 173 дня не подтвердил наличия этой патологии (таблица 5, пациент №7 исследуемой группы).

Выбранный нами способ формирования контрольной группы сделал ее вполне репрезентативной, что подтверждается цифрами отдаленного выживания трансплантатов, соответствующими современному мировому уровню – по данным UNOS пятилетнее выживание трупных трансплантатов для 468 пациентов в возрасте 11-17 лет составляет $50,6 \pm 2,6\%$ (21). Частота встречаемости ХТН в контрольной группе (38%) также соответствует мировому уровню, в том числе и пациентам, оперированным с применением Селл-Септа и антител к рецептору интерлейкина-2.

Следовательно, обнаруженный нами практически нулевой уровень частоты встречаемости хронической трансплантационной нефропатии в исследуемой группе может быть объяснен лишь способом восстановления мочевых путей при трансплантации почки, а именно полным замещением донорского мочеточника нативным мочеточником реципиента.

Мы далеки от предположения, что использование нативных мочеточников приведет к решению проблемы хронической трансплантационной нефропатии, однако наши результаты не позволяют игнорировать тот факт, что несовершенное отведение мочи от трансплантированной почки играет существенную роль в патогенезе ХТН.

ВЫВОДЫ

Использование нативного мочеточника для восстановления верхних мочевых путей при трансплантации почки не сопровождается увеличением количества урологических осложнений и приводит к значительному уменьшению частоты встречаемости хронической трансплантационной нефропатии.

Таблица 5. Повторные биопсии у пациентов двух групп.

№ пациента (группа)	Срок после Тх	Биопсия 1	Срок после Тх	Биопсия 2	Срок после Тх	Биопсия 3	Срок после Тх	биопсия 4
1 (И)	393	ОО 1а	594	Гломерулонефрит				
2 (И)	182	CsA артериолопатия (ah0-1)	369	CsA артериолопатия (cv1, ah1)				
3 (И)	12	ОО 1а	30	ПИ	136	ОО 1b	460	ПИ
4 (И)	32	ОО 2а	84	ПИ	291	Норма		
5 (И)	9	ОО 1а	18	ПИ	397	ПИ + CsA артериолопатия		
6 (И)	10	Ишемические повреждения	275	Норма				
7 (И)	190	ХТН 1	363	CsA токсичность				
8 (И)	26	CsA токсичность	326	CsA артериолопатия (ah1-2)				
9 (И)	78	ПИ	189	ОО 1а	233	ОО 2а		
10 (И)	22	ОО 1а	48	Норма				
11 (И)	62	Норма	81	CsA артериолопатия				
12 (И)	14	CsA токсичность	82	CsA артериолопатия				
1 (К)	368	ОО 2а, ХТН 1	501	Норма				
2 (К)	234	ОО 1b	365	ХТН 2				
3 (К)	41	ОО 2а	92	ОО 2а	372	ОО 2а, ХТН 1	532	Норма
4 (К)	29	ОО 2b	71	ХТН 1	369	ХТН 1		
5 (К)	10	ОО 1а	88	ОО 1а	229	гломерулонефрит		
6 (К)	23	ОО 1а	110	ОО 1а				
7 (К)	214	Норма	416	ХТН 1				
8 (К)	48	Норма	344	Норма				
9 (К)	36	ОО 2b	98	ОО 1b	441	Норма		
10 (К)	7	ОО 3	51	ХТН 2				
11 (К)	45	ОО 2а	78	ОО 2а				
12 (К)	44	ОО 2а	89	ОО 2а				

И = исследуемая группа, К = контрольная группа

ЛИТЕРАТУРА

1. Ким.И.Г., Стенина И.И., Ильинская И.М., Томилина Н.А. Отдаленные результаты трансплантации почки и факторы риска хронической нефропатии отторжения. Нефрология и диализ. 1999, Т1, №1, с. 27-38.
2. Пытель Ю.А. Роль мочевого пузыря в обеспечении пассажа мочи из мочеточников. В кн. «11 областная научно-практическая конференция урологов». Тула, 1992, с. 4-9.
3. Скатын Л.И., Полозов А.Б., Россоловский А.Н. Пиелоуретероанастомоз при пересадке почки. Урология и нефрология. 1995, №4, с. 20-24.
4. Томилина Н.А., Балакирев Э.М., Ким И.Г. Отдаленные результаты трансплантации почки. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2001, №3-4, с. 65-75.
5. Томилина Н.А., Ким И.Г. Факторы риска позднего прекращения функции трансплантата. Нефрология и диализ. 2000, №4, с. 260-272.
6. Трапезников М.Ф., Уренков С.Б., Кулачков С.М. и др. Ультразвуковая диагностика и лечение урологических осложнений после трансплантации почки. Актуальные вопросы урологии и оперативной нефрологии. Сборник научных трудов. М, 1994, с. 110-113
7. Трапезникова М.Ф., Казимиров В.Г., Перлин Д.В., Уренков С.Б. Сравнительная оценка применения пиелоуретеростомии и уретероцистостомии при лечении урологических осложнений после трансплантации почки. Урология и нефрология. 1997, №6, с. 20-24.
8. Уренков С.В., Перлин Д.В. Чрескожные оперативные вмешательства и дистанционная литотрипсия в лечении урологических осложнений больных после пересадки почки. Урология и нефрология. 1995, №4, с. 45-49
9. Цветков Д.В., Шаршаткин А.В., Милосердов И.А., Мойсюк Я.Г. Некоторые факторы влияющие на выживаемость почечных трансплантатов. Трансплантология и искусственные органы. 1998, №1, с. 30-37.
10. Kasiske B.L. Clinical correlates to chronic renal allograft rejection. *Kidney Int.* 1997, Vol 52, Suppl. 63, p. 71-74.
11. Kreis N.A. and Ponticelli C. Causes of late renal allograft loss: chronic allograft dysfunction, death, and other factors. *Transplantation.* 2001, Vol. 71, SS.5, №11.
12. Lahlou A., Peraldi M-N., Thervet E., Flahault A., Delarue F., Soubrier F., Rossert J., Hertig A., Rondeau E. Chronic graft dysfunction in renal transplant patients: potential role of plasminogen activator inhibitor type 1. *Transplantation.* 2002, Vol 73, №8, p. 1290-1295.
13. Lapointe S.P., Charbit M., Jan D., Lortat-Jacob S., Michel J-L., Beurton D., Gagnadoux M-F., Niaudet P., Broyer M., Révillon Y. Urological complications after renal transplantation using ureteroureteral anastomosis in children. *J Urol.* 2001, Vol 166, №3, p. 1046-1048
14. Nankivell, Brian J., Fenton-Lee, Carol A., Kuypers, Dirk R.J., Cheung, Elaine, Allen, Richard D.M. O'Connell, Philip J., Chapman, Jeremy R. Effect of histological damage on long-term kidney transplant outcome. *Transplantation.* 2001, Vol 71, №4, p. 515-523.
15. Paul, L. C. Chronic allograft nephropathy: An update. *Kidney International.* 1999, Vol 56, № 3, p. 783-793.
16. Paul, Leendert C. New insights in chronic allograft rejection. *Current Opinion in Urology.* 2002, Vol 12, №2, p. 89-93.

17. Pilmore, Helen L. Dittmer, Ian D. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: reduction in dose results in marked improvement in renal function in patients with coexisting chronic allograft nephropathy. *Clinical Transplantation*. Vol 16, №3, p. 191-195.
18. Seron D., Moreso F., Fulladosa X., Hueso M., Carrera M., Grinyo J.M. Reliability of chronic allograft nephropathy diagnosis in sequential protocol biopsies. *Kidney International*. 2002, Vol 61, №2, p. 727-733.
19. Shoskes, Daniel MD. Renal transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation*. 2002, Vol 7, №2, p. 144.
20. Sibley K. Histopathology of chronic rejection // Late graft loss/ ed. Touraine J.L., Traeger J., Betuel H. et al.- Dordrecht/Boston/London. 1997. p. 13-23.
21. United Network for Organ Sharing. Organ: Kidney Kaplan-Meier 3 month, 1, 3 and 5 Year Graft Survival Rates For Cadaveric Transplants Performed between 01/01/95 and 12/31/99. Personal inquiry reply. <http://www.unos.org>. Based on OPTN Data as of June 14, 2002.
22. Zavos G, Constantinides C, Manousakas T, Kakisis J, Bokos J, Kostakis A: Ureteropyelostomy with the recipient's native ureter: a safe and efficacious alternative in managing urological complications of renal transplantation. *Dialysis and transplantation*. 2000, Vol 29, №12, p. 783-894.