

ЗНАЧЕНИЕ НА РЕЗИСТЕНТНИЯ ИНДЕКС ПРИ ЦИКЛОСПОРИНОВА НЕФРОТОКСИЧНОСТ ПРИ БЪБРЕЧНОТРАНСПЛАНТИРАНИ ПАЦИЕНТИ

Е. Паскалев

Клиника по нефрология и трансплантация, УМБАЛ "Александровска" – София

VALUE OF RESISTANCE INDEX FOR CYCLOSPORINE NEPHROTOXICITY IN RENAL TRANSPLANT PATIENTS

E. Paskalev

Clinic of Nephrology and Transplantation, UMHAT "Alexandrovskia" – Sofia

<p>Резюме:</p>	<p>Лечението с циклоспорин А (СуА) е основен елемент от имunosупресията при бъбречна трансплантация. То е свързано с важен страничен ефект – нефротоксичност. Тя има висока честота – в 15% от всички биопсии на трансплантиран бъбрек. За успешното ранно диагностициране на СуА интоксикация е необходимо рутинно да се използват протоколни биопсии на трансплантирания бъбрек. Това предопределя интереса от използването на допълнителни диагностични методи за определяне на СуА нефротоксичност. Целта на проучването е да определи диагностичната значимост на резистентния индекс при хронична циклоспоринова нефротоксичност. Проучването включва 70 бъбречнотрансплантирани пациенти с доказана СуА нефротоксичност чрез патоморфологично изследване на материал от пункционна биопсия на трансплантиран бъбрек. Пациентите са разделени на две групи: група А – 34 пациенти с чиста или водеща СуА нефротоксичност и група Б – 36 пациенти, биопсирани по повод на друга причина – хронична реакция на отхвърляне или връщане на основното заболяване в трансплантирания бъбрек. Установи се изразено процентно увеличение на резистентния индекс в двете групи. Промяната му в група А е от 0.61 до 0.74, или повишение с $21.3 \pm 2.1\%$. В група Б тя е от 0.56 до 0.63, или $12.5 \pm 1.4\%$. Doppler-сонографията може успешно да подпомогне диагностицирането на СуА нефротоксичност. Когато се касае за СуА нефротоксичност, промяната на резистентния индекс е повишение с над 15% от изходната му стойност при предшестващо стабилно състояние на бъбречната функция. Тези резултати налагат използване на Doppler-сонографията в редовния контрол на бъбречнотрансплантираните пациенти.</p>
<p>Ключови думи:</p>	<p>бъбречна трансплантация, циклоспоринова нефротоксичност, резистентен индекс</p>
<p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>Доц. д-р Емил Паскалев, Клиника по нефрология и трансплантация, УМБАЛ „Александровска“, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София, тел.: 9230 240, e-mail: emilpaskalev@abv.bg</p>
<p>Summary:</p>	<p>Treatment with cyclosporine A (CyA) is a basic ingredient in immunosuppression at kidney transplantation. It is complicated by an important side effect – nephrotoxicity. CyA nephrotoxicity has a high frequency – it is found in 15% of all renal allograft biopsies. Successful identification of CyA nephrotoxicity needs use of protocol renal biopsies. All that determines the interest in use of another methods to define CyA nephrotoxicity. The goal of the study was to determine the diagnostic value of resistance index for chronic cyclosporine A nephrotoxicity. Our study included 70 renal allograft recipients with renal biopsy proven CyA nephrotoxicity. They were divided into two groups – group A – 34 patients with CyA nephrotoxicity and group B – 36 patients with other reasons for renal biopsy – chronic rejection or recurrence of basic disease in kidney allograft. We determined a manifested percentage increase of resistance index in both groups. The change</p>

<p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>in group A was from 0.61 to 0.74 – 21.3 ± 2.1%. The change in group B was from 0.56 to 0.63 – 12.5 ± 1.4%. Doppler sonography can successfully support diagnostic procedure in CyA nephrotoxicity. In case of CyA toxicity, the change of resistance index is an increase by more than 15% compared with basic stable condition before deterioration of renal function. These results determine necessity of using Doppler sonography as a successful method for control of renal allograft recipients.</p> <p>kidney transplantation, cyclosporin A nephrotoxicity, resistance index</p> <p><i>Assoc. Prof. Emil Paskalev, M. D., Clinic of Nephrology and Transplantation, UMHAT "Alexandrovska", 1, Sv. G. Sofiiski Str., Bg – 1431 Sofia, tel.: +359 2 9230 240, e-mail: emilpaskalev@abv.bg</i></p>
--	---

ВЪВЕДЕНИЕ

През последните две десетилетия важен момент при използването на имunosупресорите е свеждане до минимум на техните страничните действия. При бъбречната трансплантация това е минимизиране на риска от нефротоксичност при използването на калциневриновите инхибитори. Нефротоксичност е установена най-напред при лечение с циклоспорин А, отбелязана за първи път от Calne и съавт. 1978 г. [6, 9, 10]. Тя е основно дозозависима. Има много фактори, които я модулират – индивидуална чувствителност, комбинации с други лекарствени средства, възраст на донора, продължителност на лечението с СуА и различни допълнителни рискови фактори. СуА нефротоксичност може да се развие при ниски дози или нива, ако индивидуалната чувствителност е висока или ако са налице допълнителни рискови фактори. Тя може да се прояви като функционална токсичност, остра бъбречна недостатъчност с олигоанурия, тубулна токсичност и съдовоинтерстициална токсичност [7, 8]. Функционалните промени, предизвикани от СуА, не са свързани с морфологични бъбречни промени и могат да се появят дори при терапевтични нива и дози. Клинично те се характеризират със слабо повишение на серумния креатинин, намаляване на гломерулната филтрация и прояви на тубулна дисфункция. При високи дози може да се развие структурно обусловена токсичност – тубулопатия или микроангиопатия. Докато функционалните промени и тубулопатията са обратими, то микроангиопатията може да доведе до необратими бъбречни промени [2, 4]. В около 50% от биопсиите, направени при бъбречнотрансплантирани пациенти, са установени лезии, причинени от СуА. Около половината от биопсиите, проведени по повод реакция на отхвърляне, показват промени, характерни за СуА нефротоксичност [1].

Молекулните механизми на СуА нефротоксичност в известна степен се преплитат с тези

на имunosупресията. При високи концентрации СуА може да разруши мембраните на митохондриите с последващи нарушения в калциевата им хомеостаза, както и да се инкорпорира в липофилни структури като клетъчните мембрани с резултат нарушаване на транспорта и мембранна дисфункция. СуА води до дозозависима редукция на гломерулната филтрация и реналния плазмоток (функционална токсичност), морфологични промени в съдовоинтерстициалното пространство (малките съдове) и тубулите. Гломерулната филтрация е основно редуцирана в резултат на прегломерулна вазоконстрикция. Артериоларният вазоспазъм е мултифакторен, в това число чрез директен токсичен ефект на СуА върху гладкомускулните клетки. Той може да предизвика във високи концентрации директен цитотоксичен ефект върху тубулните епителии и много по-важно – върху ендотелните и гладкомускулните клетки. Това води до тромбоцитна агрегация, алтерация на гломерулните капилляри и облитерация на съдовия лумен [1, 3, 5].

За диагнозата на СуА интоксикация значение има комбинирането на промените, характеризиращи нарушението на бъбречната функция. Резултати от наши проучвания показват, че при всеки седми от биопсираните пациенти се откриват прояви на СуА интоксикация, или приблизително в 15% от пункционните биопсии на трансплантиран бъбрек, направени от нас. В половината от случаите с налични патохистологични данни за СуА интоксикация водеща причина за провеждане на биопсия е друга, различна от СуА интоксикация – обострена хронична реакция на отхвърляне, връщане на основното заболяване. Само при половината основна причина за провеждането на биопсия е СуА интоксикация. В случаите с чиста СуА интоксикация се доказва липса на протеинурия или нискостепенна такава – под 1.0 g/24 ч. При тези пациенти основната клинична изява е бавно, постепенно

повишаване нивото на серумния креатинин, респ. понижаване на креатининовия клирънс и тенденция към влошаване на наличната артериална хипертония. В другата група – на биопсиите, проведени по други причини, протеинурията е значително по-висока – винаги над 1.5 g/24 ч. От тези данни може да се приеме изводът, че чистата циклоспоринова интоксикация не се усложнява със значима протеинурия.

Повлияването на етиологичния момент за СуА интоксикация не води до пълно възстановяване на изходното ниво на бъбречна функция. За ранно диагностициране на циклоспоринова интоксикация е необходимо да се използват протоколни биопсии на трансплантирания бъбрек [8, 9].

Тези неоспорими факти определят интереса на изследователите за търсенето на други методи, които да подобрят диагностицирането на СуА нефротоксичност. И един разбираем стремеж – тези методи да не са инвазивни. В клиничната практика такъв метод е определянето на резистентния индекс при Doppler-ехография на трансплантирания бъбрек [6, 10].

В резултат на проведени от нас проучвания се установи, че резистентен индекс над 0,80 на бъбречния трансплантат при изследване на сегментни артерии има значение на предикторен фактор за по-ниска преживяемост на трансплантата. Резистентният индекс показва висока корелация с много фактори, някои от които са и сърдечно-съдови рискови фактори – възраст на реципиента, наличие на сърдечно-съдово заболяване, систолно кръвно налягане, понижена бъбречна функция. Тези резултати са доказателство за предиктивното значение на резистентния индекс за повишена сърдечно-съдова смъртност. Използването на резистентния индекс има своята значимост и особености. Той не е специфичен параметър и зависи от много допълнителни фактори. Някои от тях нямат значение, т. е. не са свързани със заболяване. Например разположението на трансплантата и интраабдоминалното налягане повлияват резистентния индекс. Пулсова честота под 50 уд./мин може да повиши резистентния индекс, а пулс под 70 уд./мин може да го понижи. Друга важна особеност е, че по-голяма възраст може да повиши резистентния индекс, особено при наличие на артериална хипертония. От бъбречните заболявания две са свързани с изразено повишаване на резистентния индекс – диабет и хипертензивна нефросклероза. Други заболявания, повишаващи индекса, са обструкция на пикочните пътища, хидронефроза, остра бъбречна недостатъчност. Корелацията на резистентния индекс с някои специфични промени при хисто-

логичното изследване на пункционен биопсичен материал от трансплантата доказва категорично неговата значимост. В същото време установеното по-голямо значение на резистентния индекс като предиктор за по-малка преживяемост на трансплантата в сравнение с много други фактори, подкрепено категорично от корелацията му с патохистологичните промени, го прави преимуществено значим при изследването на тези пациенти [4, 6].

Един интересен резултат от проучването е установяването на по-висок резистентен индекс при пациенти на имunosупресивно лечение, включващо СуА, и особено в съчетание с артериална хипертония. Доказано е, че СуА повишава активността на симпатиковата система [10]. Това дава основание да се приеме, че въпросният механизъм на действие участва в патогенезата на хипертонията при тези пациенти. Като продължение е логично да се предположи, че приложението на медикаменти, инхибиращи симпатиковата нервна активност, е целесъобразно при лечението на артериалната хипертония на такива пациенти.

Всички резултати и изводи дават основание да се приеме, че Doppler-сонографското изследване има безспорно значение в проследяването на бъбречнотрансплантираните пациенти. Неговата неинвазивна характеристика го прави по-достъпен и значим метод. В резултат на тези данни може да се приеме, че продължителното Doppler-сонографско изследване на бъбречния трансплантат може да даде много информация и е необходимо да се използва при редовния мониторинг на пациентите. Нашето проучване доказва значението на резистентния индекс като предиктор за преживяемостта на бъбречния трансплантат. Пациентите с резистентен индекс над 0.80 имат статистически достоверно по-голям процент летален изход или достигат по-бързо до диализно лечение или до редуция на бъбречната функция с над 50%. Установи се много висока честота на изразена и тежка интерстициална фиброза – 91%, при пациентите с резистентен индекс над 0.80, което потвърждава предиктивното му значение.

Всичко това дава основание да се изследва значимостта на Doppler-сонографията, респ. на резистентния индекс на сегментни артерии при пациенти с СуА нефротоксичност.

Целта на проучването е да определи диагностичната значимост на резистентния индекс на сегментни артерии за хронична циклоспоринова нефротоксичност при бъбречнотрансплантирани пациенти.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучването е проведено в Клиниката по нефрология и трансплантация на УМБАЛ „Александровска“ – София, и включва 70 бъбречно-трансплантирани пациенти с доказана СуА нефротоксичност посредством патоморфологично изследване на материал, взет при пункционна биопсия на трансплантирани бъбреци. Основните данни за пациентите, включени в проучването, са представени на табл. 1.

Пациентите са разделени на две групи: група А – 34 пациенти с чиста или водеща СуА нефротоксичност, характеризираща се с повишение на серумния креатинин, респ. намаляване на креатининовия клирънс, нискостепенна протеинурия – под 1 g/24 ч, и влошаване на наличната артериална хипертония; група Б – 36 пациенти, биопсирани по повод на друга причина – хронична реакция на отхвърляне или връщане на основното заболяване в трансплантирания бъбрек (хроничен гломерулонефрит), при които в биопсията не са установени наред с основните промени и изменения за СуА нефротоксичност. При тези пациенти водеща е изразената протеинурия – над 1.5 g/24 ч. Основните характеристики за пациентите от двете групи са представени сравнително на табл. 2.

Пункционните бъбречни биопсии (ПББ) на трансплантиран бъбрек са осъществени планово и при съответните показания в Клиниката по нефрология и трансплантация под задължителен ехографски контрол с конвенционална коремна ехография, която е използвана заедно с Doppler-ехография за проследяване на евентуални усложнения след биопсията. Използвани са напълно автоматични биопсични игли за еднократна употреба, осигуряващи най-висока прецизност и сигурност на техническото изпълнение. Целта при биопсиите е да се вземат два

или повече корови цилиндрични биопсични материала с дължина над 16 mm при големина на лумена на биопсичната игла G16 или G15. В биопсичния материал е необходимо да има девет и повече гломерула, достатъчни за поставяне на патоморфологична диагноза. След съответната подготовка биопсичният материал се изследва чрез светлинна микроскопия, имунофлуоресценция и електронна микроскопия.

Основни показания за провеждане на ПББ на трансплантирания бъбрек са тенденцията за намаление на креатининовия клирънс или повишение на серумния креатинин в две и повече последователни контроли в сравнение с предходни такива, при които двата показателя са имали стабилни стойности при съответния пациент до този момент. Това включва както понижаване на креатининовия клирънс под нормата, така и тенденция за повишаване на серумния креатинин дори в рамките на референтните му стойности. Други показания са новопоявила се протеинурия, съмнение за връщане на основното заболяване, еритроцитурия при изключени възможни други причини.

Пациентите са наблюдавани клинично чрез преглед с измерване на ръста и телесното тегло, лабораторни изследвания за бъбречна функция, ехографско изследване – конвенционално и Doppler-ехография на трансплантирания бъбрек с определяне на резистентен и пулсативен индекс на сегментните артерии.

Основните лабораторни изследвания за бъбречната функция са серумна урея и креатинин, общ белтък и албумин, пикочна киселина, калий, натрий, калций, фосфор, холестерол, 3-глицериди, кръвна картина, чернодробни ензими, изследване на 24-часова урина за креатинин, урея, количество белтък, както и микробиология на урината.

Таблица 1. Основни данни за изследваните пациенти

Брой пациенти	Съотношение М : Ж	Средна възраст (год.)	Време на провеждане на ПББ*	Съотношение жив : трупен донор
70	01 : 01.06	30 ± 7	4.7 ± 0.9 год.	01 : 01.12

*ПББ – пункционна бъбречна биопсия

Таблица 2. Основни характеристики на пациентите от двете групи

Група	Брой пациенти	Съотношение М : Ж	Средна възраст (год.)	Време на провеждане на ПББ	Съотношение жив : трупен донор
А	34	1 : 01,1	28 ± 8	4.4 ± 0.8	1 : 1,27
Б	36	1,0 : 1,0	33 ± 9	4.9 ± 0.9	1 : 1,25

Основни параметри на наблюдение са ниво на СуА в кръвта съответно на протокола на Клиниката по нефрология и трансплантация, клирънс на ендogenous креатинин на база 24-часова урина или изчисление по формула (MDRD).

Провеждана е конвенционална ехография на коремни органи с таргет трансплантиран бъбрек. Наред с нея е осъществявана Doppler-сонография с ехографски апарат Madison с 3,5 MHz трансдюсер с конвексна повърхност. В-модалните измервания, характеризиращи хемодинамиката на трансплантирания бъбрек, са осъществявани по време на сонографията чрез компютърната програма на апарата. Определянето на резистентния индекс беше осъществявано на базата на две или три репрезентативни проксимални сегментни артерии, които представляват първите съдови разклонения в бъбречния паренхим на основната бъбречна артерия. Бяха определяни пиковата систолна скорост (V_{max}) и минималната диастолна скорост (V_{min}) и въз основа на тях е определян резистентен индекс на сегментни артерии автоматично от компютърна програма на апарата при две или три последователни измервания и е приемана като окончателна средната стойност. За нормални граници на резистентния индекс ние приехме интервала 0.50–0.70 (0.72).

Doppler-ехографията на трансплантирания бъбрек с определяне на резистентен и пулсативен индекс и техните промени се основава на промените в съдовете, предизвикани от СуА – артериолоспазъм и различна по степен облитерация на артериолите.

Статистическата обработка е осъществена на персонален компютър с използване на програмите Microsoft Excel и Microsoft Word, вариационен и корелационен анализ, рангов анализ за рязко отличаващите се случаи.

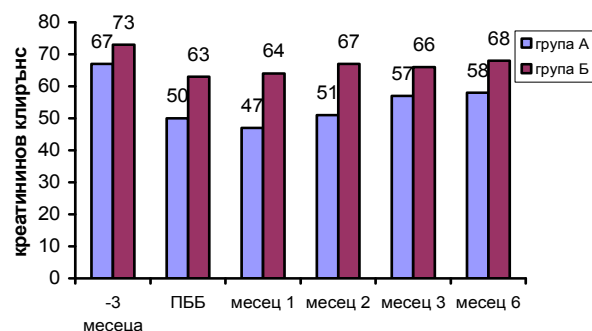
РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

При проведените ПББ на трансплантиран бъбрек се установи среден брой на гломерули в биопсичния материал 17 ± 5 , което е сравнително висок резултат, напълно достатъчен за поставяне на точна диагноза. Не се установи значима разлика в средния брой на гломерули в двете групи, което обуславя необходимата съпоставимост на резултатите: група А – 16 ± 6 и група Б – 19 ± 5 ($p - n.s.$).

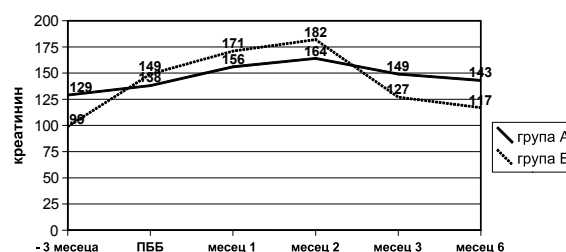
Основните показания за провеждане на ПББ – намаление на креатининовия клирънс или повишение на креатинина в две и повече последователни контроли в сравнение с предходни,

при които показателите са имали стабилни стойности, новопоявила се протеинурия, съмнение за връщане на основното заболяване, еритроцитурия при изключени възможни други причини, са установени за период от един до шест месеца – средно 3.4 ± 0.8 месеца. Тази продължителност на промените се определя преди всичко от хроничния им характер, поради което те настъпват постепенно, т. е. не правят така силно впечатление, както острите. Това затруднява тяхното диагностициране, като се изисква по-голям опит и последователност на наблюдението.

При обработката на данните по отношение на промените в креатининовия клирънс и серумния креатинин се установи, че при случаите с налична СуА интоксикация (група А) и последващо спиране на лечението с СуА или намаляване на неговата доза с поддържане на по-ниски кръвни нива се постига значително подобряване на бъбречната функция, без да се достигат изходните стойности за двата показателя. Това се обяснява с необратимостта на много от патоморфологичните промени. Промените в нивата на креатининовия клирънс и серумния креатинин в двете групи за периода на наблюдение – от стабилни предшествващи контроли, времето на биопсията и постигане на стабилни резултати след лечението, са представени на фиг. 1 и 2.

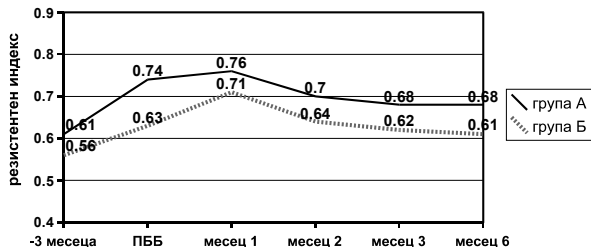


Фиг. 1. Промени в нивото на креатининовия клирънс в двете групи



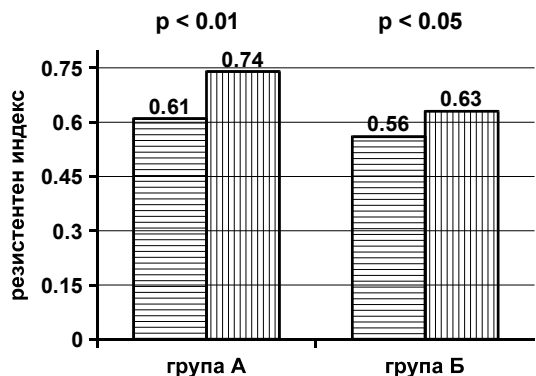
Фиг. 2. Промени в нивото на серумния креатинин в двете групи

Особено важни са резултатите по отношение на промените в определения резистентен индекс при пациентите в двете групи. Това е представено образно на фиг. 3.



Фиг. 3. Промени в резистентния индекс при пациентите в двете групи

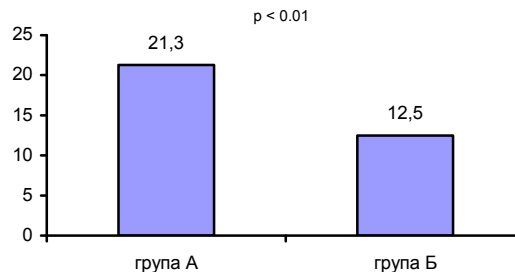
От особен интерес е разглеждането на процентното изражение на увеличението на резистентния индекс в двете групи. Това увеличение има своята значимост, ако се характеризира за времето от стабилна бъбречна функция – момента на последните стабилни лабораторни контроли, до момента на провеждането на ПББ. Логично е да е така, тъй като това е времето на влошената бъбречна функция, съчетано с наличието на индикации за осъществяване на биопсията. Този период е средно 3.4 ± 0.8 месеца, без да има статистически достоверни различия между двете групи. Промяната на резистентния индекс в група А е от 0.61 ± 0.035 до 0.74 ± 0.03 или налична промяна 0.13 ± 0.05 . Тази промяна, изразена в проценти, е $21.3\% \pm 2.1\%$ (17.4-26.5%). Същата промяна на резистентния индекс в група Б е от 0.56 ± 0.03 до 0.63 ± 0.035 , или средна промяна 0.07 ± 0.03 . Тази промяна, представена в проценти, е $12.5 \pm 1.4\%$ (8.9-14.5%). Резултатите са представени сравнително на фиг. 4.



Фиг. 4. Промяна на резистентния индекс в двете групи

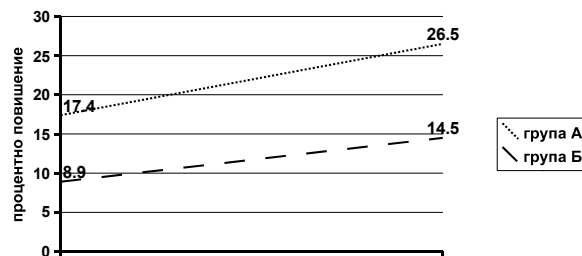
Промяната на резистентния индекс и в двете групи има статистическа значимост – съответно

$p < 0.01$ и $p < 0.05$. Това позволява да се правят достоверни изводи. Особено важно за получените резултати е разглеждането им по отношение на процентния израз на промяната (фиг. 5).



Фиг. 5. Процентна промяна на резистентния индекс в двете групи

Данните от статистическата обработка на резултатите установяват статистическа достоверност при промените в резистентния индекс между двете групи – $p < 0.01$. Това ни дава основание да направим следващите изводи. Когато разгледаме интервалите на промяна на резистентния индекс – от най-малката до най-голямата стойност на промяната, при пациентите в двете групи се установява, че те нямат покриваща се зона (фиг. 6).



Фиг. 6. Интервали на промяна на резистентния индекс в двете групи

От представената графика се вижда, че интервалът от 15% до 17% не се включва в процентната промяна на резистентния индекс в нито една от групите. Той остава извън интервалите на промените в двете групи – над промяната в група Б и под промяната в група А. Това дава основание да се приеме, че промени в процентно изражение на резистентния индекс от порядъка над 15% могат да се дължат с голяма вероятност на СуА нефротоксичност като вариант на нарушена бъбречна функция и обратно – промяна под 15% е по-вероятно да не се дължи на СуА нефротоксичност.

Всички тези резултати винаги трябва да се приемат като елемент от комплексното изследване на бъбречната функция. В подкрепа на

хроничната СуА нефротоксичност идват други клиничко-лабораторни резултати – бавно влошаване на бъбречната функция, изразена с постепенно покачване на серумния креатинин, наличие на нискостепенна протеинурия или липса на такава, наличие на други токсични ефекти на СуА (гингивална хиперплазия, невротоксичност, хепатотоксичност, кожни лезии и др.), влошаване на артериалната хипертония.

Винаги трябва да се има предвид, че златният стандарт в диагностиката на СуА нефротоксичност е хистоморфологичното изследване на материал, взет чрез пункционна биопсия на трансплантирания бъбрек, което доказва категорично нефротоксичността.

В този аспект промените, които настъпват с резистентния индекс, имат своето голямо значение и посредством тях диагностичният процес може да се насочи успешно в посока към СуА нефротоксичност. Той може да бъде особено полезен при контраиндикации за провеждането на ПББ, което затруднява, възпрепятства истинската патоморфологична диагноза на нефротоксичността. Всичко това определя необходимостта от редовно наблюдение на функцията на трансплантирания бъбрек и чрез Doppler-сонография. Този подход е особено важен, като се има предвид, че проявите на СуА интоксикация са често при нормални серумни нива на СуА. Това потвърждава наличието и значението на индивидуална чувствителност към СуА. Винаги трябва да се знае значението на други фактори за развитието на СуА интоксикация – възраст на донора, приложение на допълнителна терапия и възможните лекарствени взаимодействия в посока повишаване на СуА токсичност, дълготрайност на приложение на СуА и др. Резултатите от проучването показват, че в тази сложна ситуация винаги може да се подпомага диагностичният процес и с Doppler-сонография.

ИЗВОДИ

В резултат на представените проучвания и резултатите от тях могат да се направят следните основни изводи:

1. Doppler-сонографията може успешно да подпомогне диагностицирането на СуА нефротоксичност чрез определяне на резистентен индекс.

2. Когато се касае за СуА нефротоксичност, промяната на резистентния индекс е повишение с над 15% от изходната му стойност при предшествващо стабилно състояние на бъбречната функция.

3. Тези резултати налагат необходимостта от използване на Doppler-сонографията в редовния контрол на бъбречнотрансплантираните пациенти.

Библиография

1. Dische, F. E. et al. Kidney pathology in liver allograft recipients after long-term treatment with cyclosporin A. – *Lab. Invest.*, 58, 1988, № 2, 395, 402.
2. Fago, A. et al. Severe endothelial injury in a renal transplant patient receiving cyclosporin. – *Transplantation*, 49, 1990, 1190-1192.
3. Fasel, G. et al. New nephrological findings concerning cyclosporin A nephrotoxicity. – *Kidney Int.*, 29, 1986, № 4, 1261-1270.
4. Gillum, D. M. et al. Chronic cyclosporin nephrotoxicity. – *Transplantation*, 46, 1988, № 2, 285-292.
5. Gracie, A. A. et al. Cyclosporin A enhances platelet aggregation. – *Kidney Int.*, 32, 1987, № 4, 889-893.
6. McKay, D. B., E. L. Milford et M. H. Sayegh. *Clinical Aspects of Renal Transplantation*. – In: *The Kidney*, 5th ed, Ed. by B. M. Brenner, Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1996, 2602-2651.
7. Mihatsch, M. J., G. Thiel et B. Ryffel. Morphologic diagnosis of cyclosporin-nephrotoxicity. – *Semin. Diagn. Pathol.*, 5, 1988, № 1, 104-121.
8. Myers, B. D. What is cyclosporine nephrotoxicity? – *Transplant. Proc.*, 21, 1989, 1430-1432.
9. Myers, B. D. et L. Newton. Cyclosporin induced chronic nephropathy: an obliterative microvascular renal injury. – *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1991, S45-S52.
10. Nizze, H. et al. Cyclosporin-associated nephropathy in patients with heart and bone marrow transplants. – *Clin. Nephrol.*, 30, 1988, № 2, 248-260.

Постъпила за печат на 13 януари 2009 г.