

W.S. Portal vein stenosis complicating liver transplantation in children: percutaneous transhepatic angioplasty. *Radiology* 1992;182(3):731–4.

21. Kishi Y., Sugawara Y., Kaneko J. et al. Classification of portal vein anatomy for partial liver transplantation. *Transpl Proc* 2004;36:3075–6.

22. Marcos A., Ham J.M., Fisher R.A. et al.

Surgical management of anatomical variations of the right lobe in living donor liver transplantation. *Ann Surg* 2000;231:824–31.

23. Saad S., Tanaka K., Inomata Y. et al. Portal vein reconstruction in pediatric liver transplantation from living donors. *Ann Surg* 1998;227:275–81.

24. Tanaka K., Kiuchi T., Kiyahara S. Living related liver transplantation: techniques and

caution. *Surg Clin North Am* 2004;84:481–93.
25. Коротева Н.А., Филин А.В., Абугов С.А. и др. Баллонная ангиопластика и стентирование стеноза воротной вены после ре-трансплантации левого латерального би-сегмента печени. В сб.: Материалы 1-й конференции Межрегиональной общественной организации «Общество трансплантологов». М., 2009;с. 9–10.

Анемия у реципиентов аллотрансплантированных почек

В.А. Горяйнов, М.М. Каабак, Л.А. Шишло, Н.Н. Бабенко, М.М. Морозова
Отделение трансплантации почки РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва

Контакты: Виктор Андреевич Горяйнов vik-kid@mail.ru

Обзор посвящен одному из осложнений посттрансплантационного периода — анемии. В целях определения путей профилактики данного осложнения в посттрансплантационном периоде проанализированы факторы, способствующие его развитию. Показано, что анемия отрицательно влияет на функцию аллотрансплантированной почки и актуарную выживаемость реципиентов аллопочек. Отражены современные принципы лечения посттрансплантационной анемии.

Ключевые слова: трансплантация почки, посттрансплантационная анемия, эритропоэтин, иммунодепрессия, миелотоксичность

Anemia in renal allograft recipients

V.A. Goryainov, M.M. Kaabak, L.A. Shishlo, N.N. Babenko, M.M. Morozov
Department of Renal Transplantation, Acad. B.V. Petrovsky Russian Surgery Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

The review deals with anemia, one of the posttransplantation complications. To define the ways of preventing this complication in the post-transplantation period, the factors favors its development are analyzed. Anemia is shown to negatively affect autografted kidney function and actuarial survival in allokidney graft recipients. The current principles in the treatment of posttransplantation anemia are reflected.

Key words: renal transplantation, posttransplantation anemia, erythropoietin, immunosuppression, myelotoxicity

Введение

В мировой литературе сведений, касающихся анемии у реципиентов трансплантированных почек (посттрансплантационная анемия — ПТА), все еще мало, но в течение последних лет сообщество трансплантологов стало проявлять возрастающий интерес к данному аспекту проблемы трансплантации почки в клинике. Суть проблемы заключается в том, что нередко аллопочка не обеспечивает полной коррекции ПТА. Около 25–30% пациентов продолжают оставаться анемизированными в течение некоторого времени после выполнения им трансплантации почки, иногда на протяжении нескольких месяцев. Кроме того, определенную роль в патогенезе ПТА могут играть другие факторы: нарушение функции пе-

ресаженной почки, применение некоторых иммунодепрессантов (азатиоприн, мофетил микофенолата — ММФи сиролimus), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина-II, нарушенный гомеостаз железа, а также возраст донора и реципиента [1].

В отечественной литературе нам не встретилось публикаций, в которых был бы дан обстоятельный анализ этого аспекта проблемы пересадки почки. В связи с этим нами предпринята попытка провести (по возможности) анализ публикаций мировой литературы, посвященных данному вопросу.

Исследование проводили по следующим направлениям:

- частота развития анемии у реципиентов аллогенных почек;
- факторы, способствующие развитию ПТА;
- анемия и функция трансплантированной почки;
- современные методы лечения ПТА;
- влияние ПТА на результаты аллотрансплантации почки.

Частота развития анемии в посттрансплантационном периоде

Общепризнано, что у больных с хронической патологией почек развитие анемии вызвано снижением выработки эритропоэтина, что, в свою очередь, обусловлено развитием патологии клубочкового аппарата аллопочек.

ПТА – достаточно распространенное осложнение, возникающее у реципиентов аллогенных почек и встречающееся в 20–60% случаев в зависимости от критериев, которые используют для определения анемии те или иные авторы [2–15].

Некоторыми авторами предложено разделять ПТА на раннюю и позднюю с интервалом между ними ≥ 6 мес [14, 16–21]. Ранняя ПТА развивается непосредственно в раннем послеоперационном периоде, поздняя – в отдаленные сроки после пересадки почки [22].

Основными лабораторными показателями наличия анемии являются уровень гемоглобина и число эритроцитов периферической крови. Отмечено, что у женщин посттрансплантационная анемия развивается чаще, чем у мужчин. Так, в работе G.J. Schwartz и B.A. Gautier [23] у женщин анемия наблюдалась в 48,1, мужчин – в 44,1% случаев. По данным N. Kamar и L. Rostaying [18], анемия развилась в 31, 85% случаев. Теми же авторами зафиксировано, что у женщин ПТА наблюдалась чаще, чем у мужчин.

Таким образом, данные мировой литературы свидетельствуют о том, что анемия не является редким осложнением у реципиентов аллогенных почек и частота ее встречаемости довольно вариабельна.

Факторы, способствующие развитию ПТА

У всех больных, находящихся в терминальной стадии хронической почечной недостаточности, на момент выполнения им пересадки наблюдается анемия, степень выраженности которой довольно вариабельна и зависит от многих причин, в частности, от продолжительности заболевания, длительности нахождения больного на гемодиализе и его качества, а также от того, проводились ли больному антианемические мероприятия: гемотрансфузии, введение препаратов железа, рекомбинантного эритропоэтина (РЭ).

Как было отмечено выше, анемия у реципиентов трансплантированных почек разделяется на раннюю и позднюю с разделительным интервалом между ними ≥ 6 мес [14, 16–18]. Развитие анемии в непосредственном и раннем посттрансплантационном

периоде может быть обусловлено кровопотерей во время операции, воспалительным статусом, сниженной выработкой эритропоэтина. Анемия в непосредственном послеоперационном периоде может привести к неадекватной перфузии тканей и клеточной гипоксии, которая является фактором риска у пациентов с атероматозом в стрессовой ситуации [22, 24].

Что касается поздней ПТА, то ее развитию также способствуют несколько факторов, в число которых были включены дисфункция аллотрансплантированной почки, антипролиферативная иммунодепрессия (ММФ), хронический дефицит железа и др. [12, 15, 18, 25]. Анемия является важным фактором, способствующим повышению смертности у данной категории больных [26] и, следовательно, ухудшению результатов пересадки почки. В исследованиях O. Thaunat и соавт. [27] установлено, что введение в протокол иммунодепрессии Сиролимуса, не являющегося ингибитором кальциневрина, также может усугубить течение ПТА.

Способствует развитию ПТА и такой фактор, как острое отторжение аллотрансплантата. Помимо использования иммунодепрессантов, развитию анемии у реципиентов аллогенных почек могут способствовать и такие препараты, как ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II [2, 12, 19].

Следует отметить, что в последнее время проводят исследования, цель которых – прогнозирование риска развития ПТА.

В частности, в работе D.E. Weiner и соавт. [28] проведено сравнительное исследование 2 групп реципиентов аллопочек с анемией и без нее (по 25 реципиентов в каждой группе). Исследовали биоптаты донорских органов непосредственно перед выполнением их имплантации реципиентам. Проводили геном-экспрессивный микроанализ с использованием кювет с ДНК. Молекулы иммунной реакции были презентативны сверх меры, что позволило предположить наличие воспалительной реакции и было оценено как тест-предиктор потребности в эритропоэтин-стимулирующих агентах. Были идентифицированы 3 маркера–предиктора анемии: SPRR2C, GSTT1. A. Turkowski-Duhem и соавт. [12] считают, что отсроченная функции пересаженной почки служит прогностическим признаком развития ПТА.

Анемия и функция трансплантированной почки

Большинство клиницистов-трансплантологов считают, что у реципиентов со сниженной функцией пересаженных почек анемия встречается чаще. Так, Y. Vanrenterghem и соавт. [1] в процессе проведения многоцентрового исследования обнаружили, что в группе больных с уровнем креатинина крови > 2 мг% анемия наблюдается в 60,1% случаев, < 2 мг% – 29%. Таким образом, была четко показана взаимосвязь функции пересаженной почки с частотой развития ПТА.

J. Zadrail и соавт. [29] при исследовании уровня эритропоэтина и креатинина крови установили, что у 65% больных показатели красной крови были в пределах нормы, у 32,1% — выявлена умеренная анемия с содержанием гемоглобина 114,4 г/л. Также отмечено, что у больных с анемией уровень креатинина крови был выше, чем у пациентов без нее. А. Kolonko и соавт. [6] в результате исследования 385 больных, проводившихся на протяжении 5 лет после осуществления пересадки почки, пришли к однозначному выводу о том, что развитие анемии после выполнения аллотрансплантации почки связано с ухудшением ее функции и служит прогностическим признаком потери трансплантата.

Современные методы лечения ПТА

Лечение ПТА на сегодняшний день остается плохо исследованной областью [30]. Еще раз отметим, что ПТА разделяют на раннюю и позднюю [22, 24] и, соответственно, лечение ранней и поздней анемии должно иметь свою специфику.

В настоящее время наиболее распространенным способом лечения анемии вообще и ПТА — в частности является введение РЭ в сочетании с препаратами железа (J.W. Eschbach и соавт., 1989). Авторами данной публикации отмечено, что эффективность терапии РЭ зависит от начальной дозы данного препарата. В упомянутой выше работе G. Choukroun и соавт. [30] рекомендовали назначать РЭ-стимулирующие препараты в дозе 8500 ± 2800 ЕД/нед. W. Van Biesen и соавт. [13] рекомендовали при развитии анемии непосредственно в посттрансплантационном периоде (в течение первых 7 дней после пересадки почки) с уровнем гемоглобина < 125 г/л вводить РЭ в дозе 100 ЕД/кг массы тела 3 раза в неделю. При сравнении группы больных, которым вводили РЭ, с пациентами, которые его не получали, выявлено, что у первых уровень креатинина плазмы нормализовался раньше, а содержание гемоглобина достигало > 130 г/л в более короткий срок.

Влияние ПТА на результаты аллотрансплантации

Некоторыми авторами показано, что наличие анемии с уровнем гемоглобина < 110 г/л отрицательно

влияет на результаты пересадки почки в связи со снижением выживаемости как реципиентов, так и трансплантатов и, кроме того, повышает частоту возникновения случаев острого отторжения [31]. N. Kamar и L. Rostaining [18] на основании собственного материала обнаружили, что в группе больных с развившейся ПТА летальность составляла 6,9%, тогда как у пациентов без нее этот показатель был равен 1,73%. Ими же также было отмечено, что в группе больных анемией потеря аллотрансплантатов составляла 11,1%, а в группе неанемизированных пациентов — 3%, т.е. разница ощутима.

Заключение

Анемия поражает 20–35% реципиентов со стабильной функцией пересаженной почки. Установлена корреляция между уровнем гемоглобина и функцией пересаженной почки: у больных с анемией значительно ниже величина клубочковой фильтрации и выше уровень креатинина крови.

Таким образом, опубликованные работы показывают, что поздняя ПТА (развившаяся через год после выполнения трансплантации) является довольно распространенным осложнением у реципиентов пересаженных почек, получающих ММФ-содержащий протокол иммунодепрессии. Более того, наличие ПТА сопряжено с повышенным риском возникновения потери трансплантата и смерти пациента. Особенно прослеживалась связь ранней анемии с анемией, развивающейся через год после проведения трансплантации, которая пагубно влияет на состояние пациента и сопровождается потерей пересаженной почки. Следовательно, врачам, курирующим реципиентов трансплантированных почек, следует обратить особое внимание на персистирующую анемию и своевременно принять соответствующие меры, направленные на повышение уровня гемоглобина и числа эритроцитов периферической крови. В частности, необходимо как можно раньше начать курс терапии РЭ [6, 21, 32–35].

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Vanrenterghem Y., Ponticelly C., Morales J.M. et al. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. *Am J Transplant* 2003;3:835–45.
2. Augustine J.J., Hricik D.E. Anemia after kidney transplantation: time for action. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2962–3.
3. Bagga A., Hari P., Moudgil A. et al. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephritic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1114–20.
4. Filler G., Gripas R., Mai I et al. Pharmacokinetics of tacrolimus (FK506) in children and adolescents with renal transplants. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1668–71.
5. Gouva C., Nikolopoulos P., Ioanidis J.P. et al. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function; a randomized controlled trial. *Kidney Dis* 2004;66:753–60.
6. Kolonko A., Pinoci-Mandok J., Kocierz M. et al. Anemia and erythrocytosis after kidney transplantation: 5-year graft function and survival analysis. *Transplant Proc* 2009;41(8):3046–51.
7. Mahmud S.N., Aziz R., Akhtar F. et al. Anemia characteristics after renal transplantation. *Transplant Proc* 2002;34:24–8.
8. Moore J., Cockwell P., Little M.A. et al. The impact of hemoglobin levels on patient and graft survival in renal transplant recipients. *Transplantation* 2008;86(4):564–70.
9. Mitsnefes M.M., Subat-Dezulovic M., Khoury P.R. et al. Increasing incidence of post-kidney transplant anemia in children. *Am J Transplant* 2005;5:1713–8.

10. Ponticelli C., Villa M. Role of anemia in cardiovascular mortality and morbidity in transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 1):41–6.
11. Rossert J., Fouqueray B., Boffa J.J. Anemia management and the delay of chronic renal failure progression. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:173–7.
12. Turkowski-Duhem A., Kamar N., Cointault O. et al. Predictive factors of anemia within the first year post renal transplant. *Transplantation* 2005;7:903–9.
13. Van Biesen W., Vanholder R., Neys N. et al. Efficacy of erythropoietin administration in the treatment of anemia immediately after renal transplantation. *Transplantation* 2005;79(3):367–8.
14. Winkelmayr W.C., Kewalramani R., Rutstein M. et al. Pharmacoeconomics of anemia in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1347–52.
15. Yorgin P.D., Scandling J.D., Belson A. et al. Late post-transplant anemia in adult renal transplant recipients. An under-recognized problem? *Am J Transplant* 2002;2:429–35.
16. Al-Uzri A., Yorgin P.D., Kling P.J. Anemia and the effect of immunosuppressive therapy on erythropoiesis. *Pediatr Transplant* 2003;7:253–64.
17. Hricik D.E. Anemia after kidney transplantation: Is the incidence increasing? *Am J Transplant* 2003;3:771–2.
18. Kamar N., Rostaying L. Negative impact of one-year anemia on long-term patient and graft survival in kidney transplant patients receiving calcineurin inhibitors and mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2008;85(8):1120–4.
19. Ersoy A., Kahvecioglu S., Ersoy C. et al. Anemia due to losartan in hypertensive renal transplant recipients without positive influence on blood pressure. *Transplant Proc* 2005;37:2148–50.
20. Kasiske B.L., Vazquez M.A., Harmon W.E. et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal of renal transplant recipients. *American Society of Transplantation. J Am Soc Nephrol* 2000;11(Suppl 15):1–86.
21. Kim H.C., Park S.B., Han S.Y. et al. Anemia following renal transplantation. *Transplant Proc* 2003;35(1):302.
22. Wilfingseder J., Kainz A., Perco P. et al. Molecular predictors for anemia after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(3):1015–23.
23. Schwartz G.J., Gautier B.A. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Pediatr* 1985;106:522–6.
24. Philipp S., Ollmann H., Schink T. et al. The impact of anemia and kidney function in congestive heart failure and preserved systolic function. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:915–9.
25. Shah N., Al-khoury S., Afzali B. et al. Posttransplant anemia in adults renal allograft recipients: prevalence and predictors. *Transplantation* 2006;81(8):1112–8.
26. Imoagene-Oyedemi A.E., Rosas S.E., Doyle A.M. et al. Posttransplantation anemia at 12 months in kidney recipients treated with mycophenolate mofetil: risk factors and implications for mortality. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3240–7.
27. Thauinat O., Beaumont C., Chatenoud L. et al. Anemia after late introduction of ciclosporin may correlate with biochemical evidence of a chronic inflammatory state. *Transplantation* 2005;80(9):1212–9.
28. Weiner D.E., Tighiouart H., Vlagopoulos P.T. et al. Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1803–10.
29. Zadrail J., Horak P., Horika V. et al. Endogenous erythropoietin levels and anemia in long-term transplant recipients. *Kidney Blood Press. Res* 2007;30(30):106–16.
30. Choukroun G., Deray G., Glotz D. et al. Incidence and management of anemia in renal transplantation: an observational-french study. *Nephrol Ther* 2008;4(7):575–83.
31. Chhabra D., Grafals M., Scaro A.I. et al. Impact of anemia after renal transplantation on patients and graft survival and on rate of acute rejection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1168–74.
32. Becker B.N., Becker I.T., Levenson G.E. et al. Erythropoietin therapy may retard progression in chronic renal transplant dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1667–73.
33. Kahng K., Kang C., Kwak J. Changes in hemoglobin levels after renal transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:3023–4.
34. Mix T.C., Kazmi W., Khan S. et al. Anemia: A continuing problem following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:1426–33.
35. Vanrenterghem I. Anemia after kidney transplantation. *Transplantation* 2009;87(9):1265–7.
36. Augustine J.J., Knauss T.C., Schulak J.A. et al. Comparative effects of sirolimus and mycophenolate mofetil on erythropoiesis in kidney transplant patients. *Am J Transplant* 2004;4:2001–6.
37. Yorgin P.D., Belson A., Sanchez J. et al. Unexpectedly high prevalence of posttransplant anemia in pediatric and young adult renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1306–18.
38. Afzali B., Al-Khoury S., Mikhail A. et al. Anemia after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006;48(4):519–36.
39. Sistani S., Gruber S., Amm J. et al. Anemia after kidney transplantation (KT): prevalence and risk factors. *Transplantation* 2004;78(2):287.
40. Mohanram A., Zhang Z., Shahinfar S. et al. Anemia and end-stage renal disease in patients renal disease in patients with type-2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int* 2004;66:1131–8.