АНЕМИЯ ПОСЛЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ОСОБЕННОСТИ КОРРЕКЦИИ

А.Ю. Николаев

Кафедра нефрологии и гемодиализа РМАПО, Москва

Контакты: Алексей Юрьевич Николаев nephrology@mail.ru

Проанализированы результаты международных и национальных исследований по изучению распространенности посттрансплантационной анемии (ПТА), факторов риска, влияния ПТА на почечный трансплантат, заболеваемость и смертность реципиента, а также эффективности медикаментозной коррекции ПТА. Несмотря на широкую распространенность ПТА у реципиентов с функционирующим почечным трансплантатом (30–40% у взрослых, 60–80% у детей) и связь ПТА с дефицитом эндогенного эпоэтина, препараты эпоэтина сегодня используются в лечении ПТА недостаточно (у 10–20% реципиентов). Предварительные клинические исследования показали эффективность и безопасность применения эпоэтина и препаратов железа при ПТА. Ответ на лечение ПТА препаратами эпоэтина может быть значительно усилен путем модификации иммунодепрессивной, противовирусной и гипотензивной терапии.

Ключевые слова: трансплантация почки, посттрансплантационная анемия, факторы риска, выживаемость реципиента, эпоэтин, ингибиторы АПФ, микофенолата мофетил, рапамицин

Введение

Несмотря на впечатляющие успехи трансплантологии в последние 30 лет, сегодня 60% всех случаев неудачного исхода трансплантации (Т) почки вызваны смертью реципиента с функционирующим почечным трансплантатом [1, 2]. При этом причиной смерти более чем в половине случаев являются кардиологические осложнения [3]. У реципиентов почечного трансплантата к факторам риска смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) относят диабет, возраст более 65 лет, повышение систолического АД, гипоальбуминемию, цитомегаловирусную инфекцию, посттрансплантационную анемию (ПТА) [4, 5].

ПТА диагностируется в соответствии с рекомендациями ВОЗ: у мужчин – при снижении Hb крови ниже 13 г/дл, у женщин – ниже 12 г/дл.

В ряде работ [6–10], включая многоцентровое исследование (TRESAM Study) с наблюдением за 4263 реципиентами в 16 европейских странах [11], показана необычайно высокая распространенность ПТА у реципиентов с нормально функционирующим почечным трансплантатом. В последние десятилетия наблюдается увеличение распространенности ПТА [11, 12]. Среди причин роста ПТА: расширение показаний к Т (при диабетической нефропатии, в старческом возрасте), пересадка маргинальных донорских почек (от доноров старше 60 лет), модификация иммунодепрессивной терапии реципиента, когда на фо-

не отказа от постоянного назначения глюкокортикостероидов (ГКС) ежегодно расширяется применение микофенолата мофетила (ММФ), такролимуса и рапамицина [8, 13, 14]. Имеет значение также все более массовое использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и АТ1-блокаторов в трансплантологии [10, 15].

ПТА – особенности эпидемиологии и течения

Среди вариантов ПТА выделяют:

- по течению — рецидивирующую и постоянную;
- по отношению к времени проведения Т — раннюю и позднюю.

У 60% реципиентов наблюдаются повторные эпизоды анемии с нормализацией Hb крови между рецидивами, связанные с острым обратимым ухудшением функции трансплантата или миелотоксическим эффектом лекарственной терапии [13]. Постоянная ПТА обнаруживается у 30–40% взрослых [11] и у 60–80% педиатрических [8, 16] реципиентов пересаженной почки. Ранняя ПТА, развивающаяся в первые 6 мес после Т, встречается в 2–3 раза чаще, чем поздняя – с 6-го мес пересадки. Несмотря на эффективную коррекцию почечной анемии препаратами эпоэтина при подготовке к Т – на регулярном гемодиализе – и быстрое нарастание синтеза эпоэтина в костном мозге после пересадки, частота ранней ПТА сохраняется сегодня высокой, а ее тяжесть – выраженной [17]. Это связано с послеоперационной кровопотерей, воспалительными осложнениями, гиперпара-

Таблица 1. Причины распространенности ПТА

Патогенетический механизм анемии	Причины ПТА
Дефицит железа	После операции, при истощении запасов железа, при хроническом воспалении, при лекарственных эрозиях ЖКТ (НСПП, ГКС)
Дефицит эпоэтина	Отсроченная функция трансплантата, хроническое отторжение, сандиммуновая нефропатия
Резистентность к эпоэтину	Повторные острые кризы отторжения, тяжелый гиперпаратиреоз, malnutrition, PRCA
Активность болезни	Системное заболевание, инфекции (бактериальные, вирусные)
Злокачественные опухоли	В-клеточные лимфомы, саркома Капоши, гепатоцеллюлярная карцинома
Лекарственные нарушения эритропоэза	Цитостатики (азатиоприн, ММФ, сиролимус), ИАПФ и АТ1-блокаторы, противовирусные (рибавирин, ганцикловир)

тиреоидной или алюминиевой остеодистрофией [18]. После 3-го мес операции по мере нарастания эритропоэза в трансплантате выраженность ПТА уменьшается. Однако, начиная с 4–5-го года пересадки рост частоты анемии (поздней ПТА) возобновляется, что объясняют увеличением доли реципиентов с прогрессирующей утратой функции трансплантата (хроническое отторжение, сандиммуновая нефропатия, рецидив нефропатии в трансплантате, развитие в трансплантате нефрита «*de novo*»), а также появлением поздних осложнений Т – персистирующих инфекций, онкологических заболеваний [6, 7]. У большинства реципиентов с поздней ПТА сохраняется обратная зависимость между уровнем креатинина и величиной Hb крови, свойственная хронической почечной недостаточности (ХПН) в целом [9, 10].

Многофакторность причин ПТА

Причины анемии многообразны (табл. 1). Однако основным механизмом ПТА, как ранней, так и поздней, является снижение синтеза эндогенного эритропоэтина (эпоэтина), часто сочетающееся с абсолютным или относительным дефицитом железа [13]. Уровень эпоэтина крови, повышающийся до нормальных значений после пересадки почки с немедленным функционированием трансплантата, снижается при его отсроченной функции [19], при ухудшении функции трансплантата: острый криз отторжения [19, 20], хроническое отторжение [21, 22]. Нередко причиной ПТА является резистентность к эпоэтину, формирующаяся при повторных кризах отторжения, при тяжелом гиперпаратиреозе [6, 23, 24], особенно часто – при дефиците железа [25]. Дефицит железа, абсолютный (гипоферритинемия) или относительный (увеличение доли гипохромных эритроцитов), обнаруживается у 40–50% реципиентов и, как правило, ассоциирован с ПТА [8–10, 25]. К дефициту железа приводят послеоперационная кровопотеря, истощение запасов железа в организме реципиента, микрокровопотери при эрозиях в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), хронические инфекции с повышением С-реактивного протеина (CRP).

Важной причиной ПТА являются ятрогенные факторы, нарушающие эритропоэз, обмен железа, индуцирующие резистентность к эпоэтину. Так, к снижению ответа на эпоэтин часто приводит железодефицитная анемия за счет эрозивных желудочно-кишечных микрокровоотечений при лечении нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), аспирином, прямыми и непрямыми антикоагулянтами, ГКС. С другой стороны, ГКС противодействуют миелотоксическому эффекту цитостатиков, включая ятрогенную гипопластическую ПТА, за счет прямого стимулирующего влияния на эритропоэз и гранулоцитопоэз [14, 26] и путем воздействия на фармакодинамику цитостатиков. Так, при отмене ГКС резко нарастает концентрация ММФ в крови с увеличением риска его миелотоксического действия [27]. Об участии ИАПФ и АТ1-блокаторов в патогенезе ПТА свидетельствуют ряд исследований [10–12]. ИАПФ снижают синтез эпоэтина за счет блокады ренин-ангиотензинной системы (РАС) почек и накопления эндогенного ингибитора эритропоэза – тетрапептида AcSDKP [28]. При этом негативное влияние на синтез эпоэтина дозозависимо [15]. Особенно неблагоприятна для эритропоэза комбинация ИАПФ (АТ1-блокаторов) с азатиоприном или аллопурином [29]. Миелотоксический эффект ингибиторов кальцинейрина (циклоспорина А – сандиммуна и такролимуса) не доказан. Высокие дозы сандиммуна, применяемые в первые недели после пересадки, за счет афферентной вазоконстрикции с активацией почечной РАС усиливают синтез эпоэтина в трансплантате с отсроченной функцией, однако это не приводит к нарастанию Hb крови [19, 30]. Многолетнее применение ингибиторов кальцинейрина на поздних сроках Т нередко осложняется прогрессирующим тубулоинтерстициальным фиброзом трансплантата (сандиммуновой нефропатией) с дефицитом эпоэтина и нарастающей ПТА [31]. Многие новые цитостатики, применяемые при Т, за счет усугубления ПТА требуют значительного увеличения дозы эпоэтина. По данным многоцентрового иссле-

дования TRESAM, у реципиентов, получающих иммунодепрессивную терапию, включающую ММФ, уровень Hb был статистически значимо ниже, чем при использовании схем терапии, не содержащих ММФ. По наблюдениям P. Yorgin и соавт. [16], при конверсии с азатиоприна на ММФ частота ПТА увеличивается вдвое. С другой стороны, многоцентровое исследование (TMMFRT Study Group) и метаанализ не выявили различий в частоте побочных эффектов между азатиоприном и ММФ и не обнаружили корреляции между величиной дозы ММФ и тяжестью ПТА [32, 33]. Миелотоксичность сиролимуса (рапамицина) обнаружена в большинстве исследований и превосходит таковую у ММФ. При присоединении к ММФ сиролимуса ПТА развивается в 30–57% [12, 34, 35], при этом степень снижения Hb коррелирует с дозой сиролимуса [13]. К редким формам относится аутоиммунная ПТА – *парциальная красноклеточная аплазия* (PRCA) с аутоантителами к эпоэтину или его рецептору. PRCA развивается как осложнение цитостатической терапии (азатиоприном, ММФ, такролимусом) с репликацией миелотропного парвовируса B19 и проявляется в виде тяжелой прогрессирующей анемии с абсолютной резистентностью к эпоэтину и полной зависимостью от гемотрансфузий [36, 37] (см. табл. 1).

Противовирусная терапия, в которой часто нуждаются реципиенты с тяжелым иммунодефицитом, также может осложняться ПТА (см. табл. 1). Ятрогенная ПТА с увеличением потребности в эпоэтине часто развивается при лечении вирусного гепатита рибавирином, ганцикловиром [38, 39].

Следует подчеркнуть, что у реципиентов, прошедших длительное лечение иммунодепрессантами, включая поликлональные и моноклональные антилимфоцитарные антитела и антицитокиновые препараты, прогрессирующая ПТА может быть проявлением инфекционных (туберкулез, репликация цитомегаловируса, HBV, HCV) или онкологических осложнений T: злокачественной лимфомы, гепатоцеллюлярной карциномы, саркомы Капоши, меланомы, рака мочевого пузыря, паразитовидных желез, шейки матки [13].

К факторам риска ПТА относят: снижение функции трансплантата (СКФ < 60 мл/мин, креатинин крови > 190 мкмоль/л), повторные рецидивы острого отторжения, ретрансплантацию, афро-американскую расу, женский пол, возраст донора более 60 лет, дефицит железа (ферритин < 100 мкг/л), сахарный диабет, уремический гиперпаратиреоз, персистирующие инфекции с повышением уровня CRP крови более 50 мг/мл, комбинацию рапамицина с ММФ, сочетание ИАПФ с азатиоприном или аллопуринолом [6, 7, 11].

ПТА – фактор риска острой дисфункции трансплантата и отдаленной смертности реципиента

Ранняя анемия может усугубить дисфункцию трансплантата сразу после пересадки. Так, ранняя

ПТА у реципиентов с отсроченной функцией трансплантата, усугубляя гипоксию его медуллярной зоны и синдром ишемии – реперфузии, повышает риск развития ишемического острого канальцевого некроза, острого криза отторжения, острого пиелонефрита, а также замедляет регенерацию эпителия извитых канальцев [13, 17]. Среди экстраренальных проявлений ранней ПТА: обострение ИБС, усугубление ХСН, нарушения сердечного ритма, длительная иммобилизация со снижением толерантности физической нагрузки, гемотрансфузионные осложнения, вирусные инфекции [18].

Поздняя ПТА, несмотря на то что в 90% случаев носит умеренно выраженный характер (Hb 11,5–12 г/дл), ухудшает прогноз реципиента, повышая риск отдаленной кардиальной смертности. В большинстве исследований ПТА установлена корреляция между тяжестью анемии и выживаемостью реципиента. При этом снижение Hb крови на 1 г/дл по сравнению с нормой статистически значимо повышает риск развития ХСН, сердечно-сосудистой и общей смертности [4, 5]. Получены данные о негативном влиянии дефицита железа на выживаемость реципиентов [40]. У реципиентов с диабетической нефропатией с уровнем Hb (Ht) более 30% риск развития сердечно-сосудистых осложнений существенно ниже, чем при Ht < 30% [41].

Ведущая роль препаратов эпоэтина в лечении ПТА

Большинство авторов подчеркивают крайне низкую частоту применения препаратов эпоэтина и железа для лечения как ранней, так и поздней ПТА: 10–20% [10, 11, 13] – вопреки подтверждению эффективности и безопасности такого лечения.

При ранней ПТА, несмотря на частое наличие факторов, которые могут индуцировать резистентность к эпоэтину, у большинства реципиентов наблюдается адекватный ответ на лечение эпоэтином с быстрой нормализацией Hb крови и повышением качества жизни [18, 42]. Отдельные наблюдения 80-х годов о негативном влиянии эпоэтина на функцию трансплантата с увеличением риска его тромбоза не подтвердились. В последние годы получены предварительные данные о позитивном воздействии коррекции ранней ПТА эпоэтином на функцию и выживаемость трансплантата, сердечно-сосудистую, иммунную и эндокринную системы реципиента [43, 44]. Так, лечение эпоэтином ускоряет выздоровление от острого канальцевого некроза на экспериментальной модели ОПН [45]. Эффект от лечения препаратами эпоэтина при ятрогенной ПТА может быть значительно усилен путем модификации лекарственной терапии: отменой, снижением дозы препарата или его заменой – конверсией (табл. 2). При PRCA отменяют эпоэтин до исчезновения в крови антител к нему, при тяжелом гемолизе увеличивают дозы ГКС, применяют плазмаферез [36, 37].

Таблица 2. Принципы коррекции ятрогенных ПТА

Препарат	Вид анемии	Принципы коррекции
НПВП, ГКС	Железодефицитная	Отмена НПВП, снижение дозы ГКС, увеличение дозы препаратов железа при прежней дозе эпоэтина
Рапамицин, ММФ	Гипопластическая	Снижение дозы рапамицина, увеличение дозы эпоэтина
Азатиоприн, ММФ, такролимус	Аутоиммунная апластическая PRCA	Отмена цитостатиков, эпоэтина и препаратов железа, высокие дозы ГКС, плазмаферез, гемотрансфузии
Ингибиторы АПФ (БРА) с азатиоприном, аллопуринолом	Гипопластическая	Отмена азатиоприна (аллопуринола), снижение дозы ИАПФ, их замена на АТ1-блокаторы, увеличение дозы эпоэтина, замена ИАПФ на антагонисты кальция, бета-блокаторы
Рибавирин	Гемолитическая	Снижение дозы рибавирина, увеличение дозы эпоэтина

При коррекции поздней ПТА получены предварительные данные о кардиопротективном эффекте эпоэтина. У реципиентов с креатинином крови менее 190 мкмоль/л, прошедших лечение эпоэтином, после нормализации Ht (до уровня 33–36%) достигается обратное развитие гипертрофии левого желудочка (по данным эхокардиографии), а также повышение качества жизни [46]. Кардиопротективные свойства эпоэтина связывают как с антианемическим, так и плейотропными эффектами: активацией стволовых эндотелиальных клеток и миокардиального неоангиогенеза, а также торможением апоптоза миокардиоцитов [47].

Отмечается эффективность эпоэтина при ПТА на стадии хронического отторжения почечного трансплантата. При этом стандартные дозы эпоэтина (10–15000 ед/нед) быстро корригируют анемию и улучшают качество жизни реципиента, не усугубляя артериальную гипертензию и не ускоряя темп снижения функции трансплантата [21, 48].

Заключение

Таким образом, ПТА обнаруживается у 30–40% взрослых реципиентов с функционирующим почечным трансплантатом как в раннем, так и позднем периоде трансплантации. ПТА – независимый фактор риска неблагоприятного прогноза, влияющий на функцию трансплантата и на отдаленную выжи-

ваемость реципиента. Установлена связь между выживаемостью реципиента и смертностью реципиента от сердечно-сосудистых осложнений. К факторам риска ПТА относят: снижение функции трансплантата (КФ < 60 мл/мин), частые рецидивы острого отторжения, ретрансплантацию, возраст донора старше 60 лет, женский пол, афро-американскую расу, дефицит железа, сахарный диабет, уремический гиперпаратиреоз, персистирующие бактериальные или вирусные инфекции (с уровнем CRP > 50 мг/мл), комбинацию рапамицина с ММФ, сочетание ингибиторов АПФ с азатиоприном или аллопуринолом. Хотя главной причиной ПТА является дефицит эндогенного эпоэтина, препараты эпоэтина используются при ПТА недостаточно. Предварительные клинические исследования показали эффективность и безопасность применения эпоэтина вместе с препаратами железа как при ранней, так и при поздней ПТА. Ответ на лечение препаратами эпоэтина может быть значительно усилен путем модификации гипотензивной (ИАПФ), иммунодепрессивной (сиролимус, ММФ) и противовирусной (рибавирин, ганцикловир) терапии. Для выбора оптимальных схем лечения анемии и установления патогенетически обоснованного целевого Hb при коррекции ранней и поздней ПТА необходимы многоцентровые контролируемые исследования.

ЛИТЕРАТУРА

- Ojo A.O., Hanson J.A., Wolfe R.A. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000;7:307–13.
- Magee C.C., Pascual M. Update of renal transplantation. *Arch Int Med* 2004;164:1373–88.
- Offermann G. Immunosuppression for long-term maintenance of renal allograft function. *Drugs* 2004;64:1325–8.
- Yeo F.E., Villines T.C., Bucci J.R. Cardiovascular risk in stage 4 and 5 nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004;11:116–33.
- Rigatto C., Parfrey P., Foley R. Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes and relationship with ischemic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1084–90.
- Mix T.C., Kazmi W., Khan S. Anemia: a continuing problem following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:1426–33.
- Shibagaki Y., Shetty A. Anemia is common after kidney transplantation, especially among African Americans. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2368–73.
- Kausman J.Y., Powell H.R., Jones C.L. Anemia in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2004;19:526–30.
- Karthikeyan V., Karpinski J., Nair R.C. The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;4:262–9.
- Shah N., Al-Khoury S., Afzali B. Post-transplantation anemia in adult renal allograft recipients - prevalence and predictors. *Transplantation* 2006;81:1112–8.
- Vanrenterghem Y., Ponticelli C., Morales J.M. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European study. *Am J Transplant* 2003;3:835–45.
- Hricik D.E. Anemia after kidney transplantation - is the incidence increasing?

- Am J Transplant 2003;3:771—2.
13. Afzali B., Al-Khoury S., Shah N., Mikhail A. Anemia after renal transplantation. Am J Kidney Dis 2006;48:519—36.
14. Vanrenterghem Y., von Hoof J.P., Squifflet J.P. Minimization of immunosuppressive therapy after renal transplantation. Am J Transplant 2005;5:87—95.
15. Vinkelmayer W.C., Kewalramani R., Rutstein M., Gabardni S. Pharmacoepidemiology of anemia in kidney transplant recipients. J Am Soc Nephrol 2004;15:1347—52.
16. Yorgin P.D., Scandling J.D., Belson A. Late post-transplant anemia in adult renal transplant recipients. An under-recognized problem? Am J Transplant 2002;2:429—35.
17. Van Biesen W., Vanholder R., Veys N. Efficacy of erythropoietin administration in the treatment of anemia immediately after renal transplantation. Transplantation 2005;79:367—9.
18. Van Loo A., Vanholder R., Bernaert P. Recombinant human erythropoietin corrects anaemia during the first weeks after renal transplantation: a randomized prospective study. Nephrol Dial Transplant 1996;11:1815—21.
19. Besarab A., Caro J., Jarrell B.E. Dynamic of erythropoiesis following renal transplantation. Kidney Int 1987;32:526—36.
20. Chua M.S., Barry C., Chen X. Molecular profiling of anemia in acute renal allograft rejection using DNA microarrays. Am J Transplant 2003;3:17—22.
21. Muirhead N., Catran D.C., Zaltzman J. Safety and efficacy of rhEPO in correcting the anemia of patients with chronic renal allograft dysfunction. J Am Soc Nephrol 1994;5:1216—22.
22. Nankivell B.J., Borrows R.J., Fung C.L. The natural history of chronic allograft nephropathy. N Engl J Med 2003;349:2326—33.
23. Nampoory M.R., Johnny K.V. Erythropoietin deficiency and relative resistance cause anemia in post-renal transplant recipients with normal renal function. Nephrol Dial Transplant 1996;11:177—81.
24. Al-Uzri A., Yorgin P.D., Kling P.J. Anemia in children after transplantation: etiology and effect of immunosuppressive therapy on erythropoiesis. Pediatr Transplant 2003;7:253—64.
25. Lorenz M., Kletzmayer J., Perschl A. Anemia and iron deficiency among long-term renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol 2002;13:794—7.
26. King D.J., Brunton J., Barr R.D. The influence of corticosteroids on human erythropoiesis. Am J Pediatr Hematol Oncol 1988;10:313—5.
27. Cattaneo D., Perico N., Gaspari F. Glucocorticosteroids interfere with mycophenolate mofetil bioavailability in kidney transplantation, Kidney Int 2002;62:1060—7.
28. Ozbek N., Ozen S., Saatci U. Enalapril-induced anemia in renal transplant patients. Acta Paediatr Jpn 1997;39:626—7.
29. Gossman J., Kachel H.G., Schoeppe W. Anemia in renal transplant recipients caused by concomitant therapy with azathioprine and angiotensin-converting enzyme inhibitors. Transplantation 1993;56:585—9.
30. Lee H.Y., Kim H.S., Kang S.W. Serum Erythropoietin level after living-donor renal allografts. Transplant Proc 1994;26:2151—3.
31. Andoh T.F., Bennet W.M. Chronic cyclosporine nephrotoxicity. Curr Opin Nephrol Hypertens 1998;7:265—70.
32. Matthew T.H. A blinded, randomized multicenter study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation. Tricontinental MMF Renal Transplantation Study Group - TMMFRT. Transplantation 1998;65:1450—4.
33. Wang K., Zhang H., Li Y. Safety of mycophenolate mofetil versus azathioprine in renal transplantation. A systematic review. Transplant Proc 2004; 36:2068—70.
34. Kreis H., Cisterne J.M., Land W. et al. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. Transplantation 2000;69:1252—60.
35. Augustine J.J., Knauss T.C., Schulak J.A. Comparative effects of sirolimus and mycophenolate mofetil on erythropoiesis in kidney transplant patients. Am J Transplant 2004;4:2001—6.
36. Agrawal A., Parrot N.R. Azathioprine-induced pure red cell aplasia: case report and review. Transplant Proc 2004;36:2689—91.
37. Engelen W., Verpooten G.A. Four cases of red blood cell aplasia in association with use of mycophenolate mofetil in renal transplant patients. Clin Nephrol 2003;60:119—24.
38. Garnier J.L., Chevallier P., Dubernard J.M., Trepo C. Treatment of hepatitis C virus infection with ribavirin in kidney transplant patients. Transplant Proc 1997;29:783—5.
39. Meyers C.M., Seef L.B., Stehman-Breen C.O. Hepatitis C and renal disease: an update. Am J Kidney Dis 2003;42:631—57.
40. Vinkelmayer W.C., Lorenz M., Kramar R. Percentage of hypochromic red blood cells is an independent risk factors for mortality in kidney transplant patients. Am J Transplant 2004;4:2075—81.
41. Djamali A., Becker Y.T., Simmons W.D. Increasing hematocrit reduces early posttransplant cardiovascular risk in diabetic transplant recipients. Transplantation 2003;76:816—20.
42. Muirhead N. Erythropoietin and renal transplantation. Kidney Int 1999;55 Suppl 69:S86—92.
43. Molina P., Gavela E., Sancho A., Avila A. Erythropoietin treatment in the sixth posttransplant month as a prognostic factors for renal allograft survival. Transplant Proc 2006;38:2441—4.
44. Becker B.N., Becker Y.T., Levenson G.E. Erythropoietin therapy may retard progression in chronic renal transplant dysfunction. Nephrol Dial Transplant 2002;17:1667—73.
45. Bagnis C., Beuflis H., Jacquiaud C. Erythropoietin enhance recovery after cisplatin-induced acute renal failure in the rats. Nephrol Dial Transplant 2001;16:932—8.
46. Kawaguchi T., Moriyama T., Suzuki K. Pilot study of the optimum hematocrit for patients in the predialysis stage after renal transplantation. Transplant Proc 2004;36:1293—6.
47. Gleissner C.A., Klingenberg R., Staritz P., Koch A. Role of erythropoietin in anemia in heart transplantation. Int J Cardiol 2006;112:341—7.
48. Rebollo P., Baltar J.M., Campistol J.M. Quality of life of patients with chronic renal allograft rejection and anemia. J Nephrol 2004;17:531—6.