

© Е.И. Прокопенко, Р.О. Кантария, А.В. Ватазин, С.А. Пасов, 2020  
УДК 616.61-089.843-06 : 616.155.194-02 : 578.821.6

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-72-79

*Е.И. Прокопенко\**, *Р.О. Кантария*, *А.В. Ватазин*, *С.А. Пасов*

## ТЯЖЁЛАЯ АНЕМИЯ, ВЫЗВАННАЯ ПАРВОВИРУСОМ В19, У ПАЦИЕНТКИ С ФУНКЦИОНИРУЮЩИМ РЕНАЛЬНЫМ ТРАНСПЛАНТАТОМ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

### РЕФЕРАТ

Инфекция, вызванная парвовирусом В19 (PV В19), может вызывать у реципиентов ренального трансплантата парциальную красноклеточную аплазию (ПККА) и тяжёлую нормохромную анемию, резистентную к лечению эритропоэтином. Активная парвовирусная инфекция развивается обычно в первые месяцы после трансплантации почки (ТП), но не всегда сопровождается клинической симптоматикой. Частота PV В19-ассоциированной анемии невысока – не более 1–1,5 %. Подтверждением этиологии заболевания, помимо характерной гистологической картины костного мозга (снижение числа эритрокарицитов менее 5 % при сохранном миелопоэзе и мегакариопоэзе, появление единичных гигантских пронормобластов), является обнаружение ДНК PV В19 в крови и/или костном мозге. Обнаружение специфических антител класса IgM к парвовирусу играет менее значимую роль в подтверждении активной инфекции PV В19 у пациентов после ТП, получающих иммуносупрессивную терапию, и не должно использоваться как единственный метод диагностики. Специфического противовирусного лечения инфекции PV В19-инфекции не существует, поэтому применяются другие подходы к терапии: редукция иммуносупрессии, трансфузии эритроцитарной массы, введение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ). В статье описывается клиническое наблюдение пациентки 33 лет с ХБП 5 стадии, у которой через 4 нед после успешной ТП развилась тяжёлая нормохромная анемия, резистентная к лечению эритропоэтином. При цитологическом исследовании костного мозга выявлена ПККА, а в крови пациентки обнаружено большое число копий ДНК PV В19, при этом антитела к парвовирусу IgG и IgM не выявлялись. Снижение иммуносупрессии (отмена микофеноловой кислоты), повторное введение ВВИГ в суммарной дозе 147 г привело через 5 мес лечения к стойкой нормализации числа эритроцитов и уровня гемоглобина. При этом функция ренального трансплантата в течение всего периода наблюдения оставалась нормальной.

**Ключевые слова:** парвовирус В19, анемия, трансплантация почки, иммуносупрессия

*Е. Prokopenko\**, *R.O. Kantariya*, *A.V. Vatazin*, *S.A. Pasov*

## SEVERE ANEMIA CAUSED BY PARVOVIRUS B19 IN A PATIENT WITH FUNCTIONING KIDNEY TRANSPLANT: CASE REPORT

Department of transplantology, nephrology and artificial organs, Postgraduate Medical Faculty, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

### ABSTRACT

Parvovirus B19 (PV B19) infection can cause pure red cell aplasia (PRCA) and severe normochromic anemia resistant to treatment with erythropoietin in renal transplant recipients. Active parvovirus infection usually develops in the first months after kidney transplantation (KT), but is not always accompanied by clinical symptoms. The incidence of PV B19-associated anemia is low - not more than 1–1.5 %. A confirmation of the etiology of the disease, in addition to the characteristic histological picture of the bone marrow (a decrease in the number of erythrocytes of less than 5% with preserved myelopoiesis and megakaryopoiesis, the appearance of single giant pronormoblasts), is the detection of PV B19 DNA in the blood and / or bone marrow. The detection of specific IgM antibodies to parvovirus plays a less significant role in the diagnosis of active PV B19 infection in patients after KT receiving immunosuppressive therapy and should not be used as the only diagnostic method. There is no specific antiviral treatment for PV B19 infection, therefore other approaches to therapy are used: reduction of immunosuppression, transfusion of red blood cells, administration of intravenous immunoglobulin (IVIg). The article describes the clinical observation of a 33-year-old patient with stage 5 CKD who developed severe normochromic anemia resistant to treatment with erythropoietin 4 weeks after a successful KT. A cytological examination of the bone marrow revealed PRCA, and a large number of copies of PV B19 DNA were detected in the patient's blood, while antibodies to parvovirus IgG and IgM were not revealed. A decrease of immunosuppression (withdrawal of mycophenolic acid), repeated administration of IVIG in a total

\*Прокопенко Е.И. Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, факультет усовершенствования врачей, кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов. Тел.: (495)6845791; E-mail: renalnephron@gmail.com. ORCID:0000-0002-7686-9816

\*Prokopenko E.I., 129110 Russia, Moscow, Shchepkin st., 61/2. M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Postgraduate Medical Faculty, Department of transplantology, nephrology and artificial organs. Phone: (495)6845791; E-mail: renalnephron@gmail.com. ORCID:0000-0002-7686-9816

dose of 147 g resulted to lasting normalization of red blood cells number and hemoglobin level after five months of treatment. The function of the renal transplant remained normal throughout the observation period.

**Keywords:** parvovirus B19, anemia, kidney transplantation, immunosuppression

Для цитирования: Прокопенко Е.И.\*, Кантария Р.О., Ватазин А.В., Пасов С.А. Тяжёлая анемия, вызванная парвовирусом B19, у пациентки с функционирующим ренальным трансплантатом: клиническое наблюдение. *Нефрология* 2020;24(2):72-79. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-72-79  
For citation: Prokopenko E., Kantariya R.O., Vatazin A.V., Pasov S.A. Severe anemia caused by parvovirus B19 in a patient with functioning kidney transplant: case report. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(2):72-79. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-72-79

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекция, вызванная парвовирусом B19 (PV B19), широко распространена в общей популяции, при этом чаще болеют дети и молодые люди. У иммунокомпетентных лиц парвовирусная инфекция протекает чаще всего субклинически или как острое заболевание с разнообразными симптомами – от лихорадки, недомогания, миалгий и артралгий, кожных высыпаний, анемии, нейтропении, моноцитоза до более тяжелых клинических проявлений: гепатита, кардита, поражений центральной и периферической нервной системы, васкулита, гемофагоцитарного синдрома, тромботической тромбоцитопенической пурпуры и др., а также неиммунной водянки плода и даже его внутриутробной гибели в случае трансплацентарной передачи возбудителя [1–3].

Иммунокомпрометированные пациенты, и в их числе – пациенты после трансплантации почки (ТП), получающие постоянную иммуносупрессивную терапию, имеют повышенную предрасположенность как к первичным вирусным инфекциям, так и к их реактивации и длительному персистенированию [4, 5]. Не является исключением и парвовирусная инфекция. В течение первого года после ТП примерно у 10% реципиентов определяется ДНК PV B19 в крови, что свидетельствует о его активности, но в большинстве случаев репликация вируса не сопровождается клинической симптоматикой [6]. Однако у части реципиентов почечного аллотрансплантата (ПАТ) PV B19 может быть причиной тяжелой анемии и хронической парциальной красноклеточной аплазии (ПККА), иногда в сочетании с кожными высыпаниями, артралгиями, повышением температуры тела, дисфункцией трансплантата [7–9]. ПККА характеризуется нарушением эритропоэза при сохранном миелопоэзе и мегакариопоэзе, что вызывает развитие нормохромной, нормоцитарной, резистентной к лечению препаратами эритропоэтина анемии с очень низким числом ретикулоцитов (менее 0,1%). Картина костного мозга при ПККА характеризуется снижением

эритрокариоцитов менее 5% и появлением единичных гигантских пронормобластов. PV B19, патогенный для человека вирус из семейства Parvoviridae, обладает тропизмом к эритроидным клеткам-предшественникам. Природа этого тропизма до конца не изучена, но возникающие изменения внутриклеточных сигнальных путей и фаз клеточного цикла инфицированных PV B19 эритроидных прогениторных клеток приводят к их апоптозу и усиленной транскрипции и репликации вируса [10–12].

В недавнем исследовании, посвященном анализу риска инфекции PV B19 у реципиентов ПАТ, при проведении мультивариантного анализа было показано, что с парвовирусной инфекцией значительно коррелировали следующие факторы: трансплантация почки от погибшего донора, использование такролимуса, первый год после трансплантации, уровень гемоглобина [13]. Точная частота анемии, ассоциированной с активной инфекцией PV B19, не известна, хотя, по-видимому, данное клиническое событие является нечастым в популяции пациентов с трансплантированной почкой. Согласно данным одноцентрового исследования, включившего данные наблюдения за 663 реципиентами ПАТ в течение 18 лет, частота PV B19-ассоциированной анемии составила 1,4%, при этом у 89% из этих больных анемия была выявлена в первые три месяца после трансплантации [14]. В другом исследовании ДНК PV B19 определялась более чем два раза подряд у 12% реципиентов (у 20 из 167 обследованных), и у них был значительно более низкий уровень гемоглобина, чем у пациентов с отрицательным или одним положительным результатом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на PV B19 ( $p < 0,0001$ ). Два пациента в этой группе, что составляет 1,1% от всех обследованных и 10% от всех пациентов с персистирующей репликацией парвовируса, страдали ПККА, подтвержденной биопсией костного мозга [15].

PV B19-инфекцию всегда следует исключать у пациентов после ТП, страдающих анемией с низким числом ретикулоцитов. Подтверждением

этиологии заболевания, помимо характерной гистологической картины костного мозга, является обнаружение ДНК РV В19 в крови и/или костном мозге с помощью ПЦР [16]. Обнаружение специфических антител класса IgM к парвовирусу играет менее значимую роль в подтверждении активной инфекции РV В19 и не должно использоваться как единственный метод диагностики [17]. Применение ПЦР для диагностики парвовирусной инфекции, как и других вирусных инфекций, после ТП особенно важно из-за возможных нарушений антителогенеза у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию.

Специфического противовирусного лечения инфекции, вызванной РV В19, не существует, поэтому применяются другие подходы к терапии. В 1989 г. был описан первый случай успешного применения при парвовирусной инфекции внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) [18], которое впоследствии стало лечением первой линии, хотя после успешной первичной терапии ВВИГ возможны рецидивы [19, 20]. Следует отметить, что отсутствуют четкие рекомендации по дозированию и кратности введения ВВИГ при РV В19-инфекции: описываются дозы от 0,4 до 2 г/кг на одно введение с различной продолжительностью (от 1–2 до 10–12 дней) и числом курсов [21]. Возможна также редукция иммуносупрессии (изолированная или в сочетании с использованием ВВИГ), в том числе – конверсия с такролимуса на циклоспорин, снижение дозы или отмена микофенолатов, но такая тактика может способствовать развитию острого и хронического отторжения трансплантата у пациентов высокого иммунологического риска. Иногда применяется консервативный подход: трансфузии эритроцитарной массы и наблюдение. В отечественной литературе нами обнаружены только 2 работы, описывающие три случая развития ПККА, ассоциированной с РV В19, у реципиентов ПАТ. В одном случае купированию анемии привело уменьшение объема иммуносупрессии, в двух других – лечение ВВИГ [22, 23]. Представляем собственное клиническое наблюдение развития тяжелой эритропоэтин-резистентной анемии, ассоциированной с инфекцией РV В19, у взрослой пациентки с хорошо функционирующим ПАТ.

#### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка К., 33 года (1985 г.р.), жительница Московской области, педагог, страдала хроническим гломерулонефритом (морфологически не подтвержденным), выявленным в 2006 г., когда

уже имелись признаки почечной недостаточности. В анамнезе – беременность в 2004 г., протекавшая, со слов пациентки, без осложнений, и завершившаяся в срок рождением здорового ребенка. Попытка лечения гломерулонефрита глюкокортикоидами эффекта не имела. В 2008 г. в связи со снижением СКФ ниже 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> была сформирована артериовенозная фистула, затем в плановом порядке начато лечение программным гемодиализом по 4 ч 3 раза в неделю. На фоне диализного лечения пациентку при удовлетворительном общем самочувствии периодически беспокоили артралгии мелких суставов, по поводу чего неоднократно проводились консультации ревматологов в различных лечебных учреждениях Москвы и Московской области, в том числе федерального уровня. Исключались подагра, системная красная волчанка, системные васкулиты, однако убедительных клинических и иммунологических данных в пользу этих заболеваний получено не было. Уровень гемоглобина в период лечения программным гемодиализом на фоне терапии препаратами железа и эритропоэтина составлял 115–130 г/л, число лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови оставалось в пределах нормальных значений.

08.07.2018 г. в федеральном центре трансплантации была выполнена ТП от умершего донора. Функция трансплантата отсроченная, в послеоперационном периоде было проведено 6 сеансов гемодиализа. Выписана из стационара на 21-е сутки с функционирующим трансплантатом, уровнем сывороточного креатинина 190 мкмоль/л, гемоглобином 79 г/л. В последующем отмечено дальнейшее снижение креатинина сыворотки до 120–130 мкмоль/л. Иммуносупрессивная терапия включала индукцию базиликсимабом (0-й и 4-й день после ТП), поддерживающую трехкомпонентную иммуносупрессию такролимусом продленного действия, микофенолатом натрия и метилпреднизолоном *per os*.

В августе 2018 г., через 3–4 нед после ТП, без видимых внешних причин отмечено резкое снижение гемоглобина – до 60 г/л. Больная была госпитализирована в центр трансплантации, в котором выполнялась операция, с целью обследования для установления причин анемии. При гастродуоденоскопии эрозивно-язвенных поражений не обнаружено. Антиэритроцитарные антитела не выявлены. Железо сыворотки – 42,5 мкмоль/л (референсные значения для женщин 9–30 мкмоль/л), ферритин – 2403 мкг/л (22–180 мкг/л), эритропоэтин – 1058 МЕД/мл (4,3–29 МЕД/

мл), витамин В<sub>12</sub> – 793 пг/мл (191–663 пг/мл), фолиевая кислота – 51 нмоль/л (7–39,7 нмоль/л). ДНК цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр в крови не обнаружена. Исследование на антитела к PV B19 IgG и IgM – отрицательный результат. В тот момент диагноз активной парвовирусной инфекции, как причины тяжелой анемии, был отвергнут. Проведено лечение: редукция иммуносупрессии – отмена микофеноловой кислоты, заместительная терапия эритроцитной массой. Был также отменен валганцикловир как препарат, обладающий гематологической токсичностью. Пациентка выписана из стационара с уровнем гемоглобина 77 г/л, однако в последующем снова произошло его быстрое снижение. Назначена терапия эритропоэтином-бета по 4000 МЕ п/к 3 раза в неделю, которая не имела эффекта. В стационаре по месту жительства выполнена повторная трансфузия эритроцитов.

В конце сентября 2018 г. больная обратилась

на амбулаторный прием к гематологу МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с гемоглобином 61 г/л, числом эритроцитов  $2,09 \times 10^{12}/л$ , лейкоцитов  $9,83 \times 10^9/л$ , тромбоцитов  $393 \times 10^9/л$ . Повторное исследование ферритина, эритропоэтина крови вновь выявило значительное превышение референсных значений данных показателей. 28.09.2018 г. с целью исключения ПККА выполнена стерильная пункция, данные цитологического исследования костномозгового пунктата представлены в таблице.

Заключение по миелограмме: костно-мозговой пунктат из грудины клеточный, по составу полиморфный с расширением гранулоцитарного ряда (75,6%). Отмечается левый нейтрофильный сдвиг. Эритроидный росток значительно сужен (2,6%) с выраженными чертами мегалобластности. Отмечается задержка созревания на уровне эритробластов. При обзорном просмотре препаратов встречаются отдельные клетки огромных размеров, отличающиеся монструозностью, с ну-

Таблица / Table

**Миелограмма пациентки К. через 2,5 мес после трансплантации почки**  
**Bone marrow aspirate analysis of patient K. after 2,5 months after kidney transplantation**

Показатель	Значение	Референсные значения	Ед. измерения
Бласты	<b>1,8</b>	0,4–1,6	%
Промиелоциты	<b>5,2</b>	1–4,1	%
Миелоциты нейтрофильные	<b>22,6</b>	7–12,2	%
Миелоциты эозинофильные	0,6	0–1,2	%
Миелоциты базофильные	0		
Метамиелоциты нейтрофильные	11,2	8–15	%
Метамиелоциты эозинофильные	0,8	0–1,2	%
Метамиелоциты базофильные	0		
Палочкоядерные нейтрофилы	<b>7,2</b>	12,8–23,7	%
Палочкоядерные эозинофилы	<b>0</b>	0,1–1,2	%
Палочкоядерные базофилы	0		
Сегментоядерные нейтрофилы	<b>25,8</b>	13,1–24,1	%
Сегментоядерные эозинофилы	1,8	0,4–2,4	%
Сегментоядерные базофилы	0,4	0–0,5	%
Все клетки гранулоцитарного ряда	<b>75,6</b>	57,1–66,5	%
Моноциты	<b>3,6</b>	0,7–3,1	%
Лимфоциты	<b>15,0</b>	4,3–13,7	%
Плазматические клетки	1,2	0,1–1,8	%
Митозы миелоидного ростка	0,2	0–0,8	%
Эритробласты	<b>2,6</b>	0,2–1,1	%
Пронормоциты	<b>0</b>	0,1–1,2	%
Нормоциты базофильные	<b>0</b>	1,4–4,6	%
Нормоциты полихроматофильные	<b>0</b>	8,9–16,9	%
Нормоциты оксифильные	<b>0</b>	0,8–5,6	%
Митозы эритроидного ростка	0	0–0,4	%
Все клетки эритроидного ростка	<b>2,6</b>	14,4–26,5	%
Мегакариоциты в мазках 88–75–108	88–75–108		
Лейко-эритробластическое отношение	<b>37,5</b>	2,1–4,5	
Индекс созревания нейтрофилов	<b>1,2</b>	0,5–0,9	
Индекс созревания эритрокариоцитов	<b>0</b>	0,7–0,9	

клеолами и базофильной цитоплазмой, вакуолизацией в части клеток. Комментарий: необходимо исключить парвовирусную инфекцию В19. Кровь пациентки направлена на исследование ДНК РV В19: получен резко положительный результат –  $> 9 \times 10^6$  копий/мл.

В октябре 2018 г. больная была госпитализирована в отделение трансплантации почки МОНКИ им. М.Ф. Владимирского для лечения парвовирусной инфекции. При поступлении жалобы на выраженную общую слабость, головокружение. До госпитализации беспокоили также кратковременные проходящие боли в мелких суставах. Температура тела  $36,5^\circ\text{C}$ . Кожные покровы бледные, чистые. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Суставы внешне не изменены. Отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов не слышно. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС 86 в 1 мин. АД 120/80 мм рт. ст. без приема антигипертензивных препаратов. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Ренальный трансплантат расположен в левой подвздошной области, обычных размеров, эластической консистенции. Мочеиспускание свободное. Суточный диурез 1500–1800 мл. Группа крови 0 (I), Rh-положительная, фенотип ccDEe, Kell-антиген отрицательный, скрининг антиэритроцитарных антител в пуле – отрицательный результат. В общем анализе крови при поступлении: гемоглобин 53 г/л, эритроциты  $1,84 \times 10^{12}$ /л, гематокрит 0,16, ретикулоциты не определяются, тромбоциты  $398 \times 10^9$ /л, лейкоциты  $5,9 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула – без патологических изменений, СОЭ (по Панченкову) 30 мм/ч. Общий анализ мочи: белок 0,06 г/л, мочевого осадок в норме. Суточная протеинурия 0,11 г. Мочевина сыворотки 13,0 ммоль/л, креатинин 130 мкмоль/л, мочевиная кислота 329 мкмоль/л, глюкоза 5,3 ммоль/л, альбумин 44,2 г/л, железо 32,7 мкмоль/л, кальций 2,27 ммоль/л, фосфор 1,6 ммоль/л. При микробиологическом исследовании мочи роста не получено. Паратгормон крови 10,4 пг/мл (9,5–75 пг/мл), уровень 25(OH)D 9,6 нг/мл (30–100 нг/мл). Концентрация такролимуса в крови 7,1 нг/мл (в пределах целевого диапазона). УЗИ трансплантированной почки: трансплантат размерами 111×50 мм, паренхима его средней эхогенности, дифференциация на слои сохранена. Чашечно-лоханочная система не расширена, конкрементов нет. При доплерографии нарушений кровотока в артерии трансплантата и внутриорганных сосудах (сегментарные, междольевые, дуговые артерии) не выявлено. При УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства

патологических изменений не выявлено: гепатоспленомегалии, увеличенных лимфатических узлов нет. УЗИ щитовидной железы – норма, в месте типичного расположения околощитовидных желез с обеих сторон дополнительных образований не выявлено. Данные эхокардиографии: аорта, камеры сердца не расширены. Глобальная и локальная сократимость левого желудочка не нарушена, фракция выброса 72%. Неравномерная плотность створок аортального, митрального, трикуспидального клапанов, включения кальция в фиброзном кольце и створках аортального и митрального клапана. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия: минеральная плотность костной ткани в поясничном отделе позвоночника, шейке бедренной кости, дистальном отделе костей предплечья – в пределах возрастной нормы.

Пациентка продолжила двухкомпонентную иммуносупрессивную терапию такролимусом пролонгированного действия (для одного приема в сутки) под контролем концентрации в крови и метилпреднизолоном, доза которого была временно увеличена до 12 мг/сут с последующим снижением. В связи с ранними сроками после ТП (менее 6 мес) продолжен по протоколу прием валганцикловира и ко-тримоксазола с целью профилактики цитомегаловирусной инфекции и пневмоцистоза. В связи с дефицитом витамина D лечение дополнено водным раствором витамина D по 5 кап. 2 раза в неделю и альфакальцидолом 0,25 мкг через день. В связи с тяжелой анемией выполнена однократная трансфузия эритроцитарной массы с индивидуальным подбором. С целью лечения активной парвовирусной инфекции введено суммарно 26,5 г ВВИГ (0,53 г/кг массы тела). Пациентка выписана из отделения в удовлетворительном состоянии, с уровнем гемоглобина 90 г/л.

В последующем в связи с сохранением репликации вируса РV В19 и персистенцией анемии проводились повторные курсы лечения ВВИГ: в ноябре 2018 г. введено иммуноглобулина в суммарной дозе 42,5 г (0,85 г/кг), в январе 2019 г. – 40 г (0,8 г/кг), в марте 2019 г. – 38 г (0,76 г/кг). К марту 2019 г. удалось добиться стойкой нормализации показателей красной крови: гемоглобин 138 г/л, эритроциты  $5,17 \times 10^{12}$ /л, гематокрит 0,41. Произошло снижение активности репликации РV В19, хотя полная элиминация вируса не была достигнута: к моменту окончания терапии ДНК РV В19 в крови –  $6,2 \times 10^4$  копий/мл (рисунок).

При дальнейшем наблюдении уровень гемоглобина остается в пределах референсных значе-

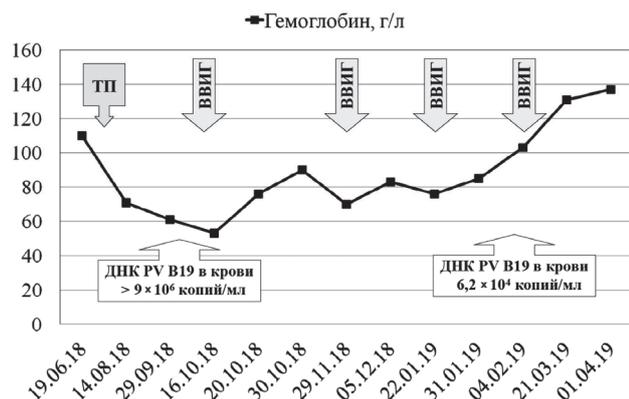


Рисунок. Динамика гемоглобина пациентки К. после трансплантации почки до начала и на фоне лечения парвовирусной инфекции.

ТП – трансплантация почки; ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин; PV B19 – парвовирус B19.

Figure 1. Hemoglobin dynamics of patient K. after kidney transplantation before and during treatment of parvovirus infection.

ний, функция трансплантата удовлетворительная (креатинин сыворотки 130 мкмоль/л), суточная протеинурия 0 г.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Мы представили клиническое наблюдение редкой причины анемии у пациентов после ТП – активной инфекции PV B19. Известно, что наиболее распространенной причиной снижения гемоглобина в раннем посттрансплантационном периоде (до 6 мес после ТП) является дефицит железа, а в позднем периоде – дисфункция ПАТ с недостаточной выработкой эритропоэтина, иногда в сочетании с дефицитом железа [24]. Однако могут встречаться и другие причины анемии у реципиентов ПАТ: системное воспаление (в том числе – при отторжении трансплантата), инфекционные и онкологические осложнения, использование некоторых лекарственных препаратов – иммуносупрессивных (азатиоприн, микофенолат), блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина), противомикробных (триметоприм-сульфаметоксазол), противовирусных (ганцикловир, валганцикловир, рибавирин) [25–27]. В редких случаях возможно персистирование после успешной ТП гиперпаратиреоза, приводящего к развитию рефрактерной к лечению анемии. Заподозрить ПККА у нашей больной позволили быстрый темп снижения гемоглобина после начала иммуносупрессивной терапии, тяжесть анемии, отсутствие лейкопении, обычно сопутствующей анемии, вызванной токсичностью микофенолатов и противовирусных препаратов, отсутствие лабораторных признаков дефицита железа, витамина

B<sub>12</sub> и фолатов, нормальный уровень паратгормона, резистентность к лечению эритропоэтином. Как мы уже упоминали, для анемии, индуцированной парвовирусной инфекцией, характерен дебют в ранние сроки после ТП [14]. Особенностью нашего случая является отсутствие антител IgM к PV B19 в разгар заболевания, что несколько отсрочило установление истинной причины анемии. При этом с помощью ПЦР выявлено очень большое число копий вируса в крови, свидетельствующее о его высокой активности. По-видимому, именно поэтому редукция иммуносупрессии (отмена микофенолата натрия), используемая в ряде случаев как самостоятельная опция лечения парвовирусной инфекции, у нашей больной не привела к клиническому улучшению.

Интересным и трудно решаемым вопросом является давность инфицирования PV B19 у нашей пациентки. Поскольку после ТП исследование ДНК вируса в крови было выполнено впервые, мы не можем сказать, когда возникла первичная инфекция: после трансплантации или гораздо раньше. Учитывая неясный характер поражения нативных почек с быстрым прогрессированием до ХБП 5 стадии, непонятный суставной синдром во время лечения программным гемодиализом и после ТП уже в сочетании с ПККА, мы не можем исключить участие PV B19 в патогенезе основного заболевания, хотя наши рассуждения, безусловно, не подкреплены объективными данными. Тем не менее, в литературе имеются сообщения о гломерулярных поражениях у человека, вызванных парвовирусом, в том числе – в рамках волчаночноподобного синдрома [28–30].

После первого введения ВВИГ мы не получили полного ответа, хотя в некоторых работах описывается разрешение PV B19-ассоциированной анемии после единственной инфузии иммуноглобулина [21]. Нашей пациентке даже на фоне снижения иммуносупрессии для стойкого купирования анемии потребовалось несколько месяцев лечения и введение достаточно высокой суммарной дозы ВВИГ – 147 г (2,94 г/кг). Примечательно, что нормализация гемоглобина отмечена на фоне сохранения репликации вируса в крови, хотя и менее интенсивной. Это соответствует уже описанным случаям, когда хороший клинический ответ наблюдался при неполном вирусологическом ответе, но в подобных ситуациях, конечно, имеется повышенный риск рецидива [23, 31, 32]. Несмотря на полученный положительный результат лечения, необходимо продолжение активного клинического и вирусологического контроля за

пациенткой. Важно также не допустить «провалов» поддерживающей иммуносупрессии, чреватых развитием острого и/или хронического отторжения трансплантата, поскольку отторжение не только отрицательно повлияет на выживаемость ПАТ, но и вынужденное усиление иммуносупрессии будет сопровождаться чрезвычайно высоким риском рецидива активной парвовирусной инфекции и ПККА.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при выявлении у пациентов после ТП нормохромной анемии с низким числом ретикулоцитов, резистентной к эритропоэтину, особенно в период интенсивной иммуносупрессии, следует исключать активную инфекцию РV В19. Основой диагностики парвовирусной инфекции является определение ДНК вируса в крови, поскольку серологические тесты нередко дают ложноотрицательный результат. Морфологическое исследование костного мозга позволяет подтвердить развитие парциальной красноклеточной аплазии у таких пациентов и исключить другие причины анемии. В лечении анемии, ассоциированной с активной парвовирусной инфекцией, используются гемотрансфузии, редукция иммуносупрессии и ВВИГ, но пока оптимальные дозы и кратность введения иммуноглобулина окончательно не определены. Обычно лечение ВВИГ дает хороший ближайший результат, хотя в дальнейшем не исключено возникновение рецидивов.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Отмахова ИА, Краснов ВВ, Гадирова БА и др. Парвовирусная инфекция у взрослых: клинические проявления и значение бессимптомных форм (клиническое наблюдение). *Практическая медицина* 2019; 17 (8): 121–124
- Otmakhova IA, Krasnov VV, Gadirova BA et al. Parvovirus infection in adults: clinical manifestations and the importance of asymptomatic forms (clinical observation). *Practical Medicine* 2019; 17 (8): 121–124. (In Russ.)
- Чернова ДМ, Дубко МФ. Парвовирус В19 как причина кардита в сочетании с миоцитом. *Медицинский совет* 2018; 2: 190–193. doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-190-193
- Chernova TM, Dubko MF. Parvovirus B19 as a cause of carditis in combination with myozitis. *Med Sovet* 2018; 2: 190–193. (In Russ.)
- Бондаренко НП, Лакатос ВП, Белая ВВ, Аксенова АВ. Клинико-эпидемиологические аспекты В19-парвовирусной инфекции при беременности (клиническое исследование). *Здоровье женщины* 2015; 6 (102): 89
- Bondarenko NP, Lakatosh VP, Belaya VV, Aksonova AV. Clinical and epidemiological aspects parvovirus B19 infection during pregnancy (clinical research). *Women Health* 2015; 6 (102): 89. (In Russ.)
- Brennan DC. Introduction: kidney transplantation and viral infection. *Semin Nephrol*. 2016;36(5): 343. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.05.010
- Прокопенко ЕИ, Щербакоева ЕО, Ватазин АВ и др. Результаты профилактики цитомегаловирусной инфекции валганцикловиром у пациентов с трансплантированной почкой. *Клиническая нефрология* 2013; 5: 37–41
- Prokopenko EI, Shcherbakova EO, Vatazin AV et al. Valganciclovir in cytomegalovirus prophylaxis in renal transplant recipients. *Clinical Nephrology* 2013; 5: 37–41. (In Russ.)
- Porignaux R, Vuiblet V, Barbe C et al. Frequent occurrence of parvovirus B19 DNAemia in the first year after kidney transplantation. *J Med Virol* 2013; 85(6):1115–1121. doi: 10.1002/jmv.23557
- Baral A, Poudel B, Agrawal RK et al. Pure red cell aplasia caused by Parvo B19 virus in a kidney transplant recipient. *J Nepal Med Assoc* 2012; 52(186):75–78. PMID: 23478734
- Malbora B, Saritas S, Ataseven E et al. Pure red cell aplasia due to parvovirus B19: erythropoietin-resistant anemia in a pediatric kidney recipient. *Exp Clin Transplant* 2017; 15(3):369–371. doi: 10.6002/ect.2016.0263
- Pabisiak K1, Stępniewska J, Ciechanowski K. Pure red cell aplasia after kidney transplantation: Parvovirus B19 culprit or coincidence? *Ann Transplant* 2019; 24:123–131. doi: 10.12659/AOT.913663
- Luo Y, Kleiboeker S, Deng X, Qiu J. Human parvovirus B19 infection causes cell cycle arrest of human erythroid progenitors at late S phase that favors viral DNA replication. *J Virol* 2013; 87(23): 12766–12775. doi: 10.1128/JVI.02333-13
- Servant-Delmas A, Morinet F. Update of the human parvovirus B19 biology. *Transfus Clin Biol* 2016; 23: 5–12. doi: 10.1016/j.traccli.2015.11.006
- Wu J, Chen X, Ye H et al. Nonstructural protein (NS1) of human parvovirus B19 stimulates host innate immunity and blunts the exogenous type I interferon signaling in vitro. *Virus Res* 2016; 222: 48–52. doi: 10.1016/j.virusres.2016.06.004
- Baek CH, Kim H, Yang WS et al. Risk factors and long-term outcomes of parvovirus B19 infection in kidney transplant patients. *Transpl Infect Dis* 2017; 19(5). doi: 10.1111/tid.12754
- Hai An HP, Diem HT, Cuong NT. Parvovirus B19-Associated Anemia in Kidney Transplant Recipients: A Single-Center Experience. *Transplant Proc* 2019; 51(8):2693–2696. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.03.076
- Ki CS, Kim IS, Kim JW et al. Incidence and clinical significance of human parvovirus B19 infection in kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 2005;19(6): 751–755. doi: 10.1111/j.1399-0012.2005.00415.x
- Sim JY, Chang LY, Chen JM et al. Human parvovirus B19 infection in patients with or without underlying diseases. *J Microbiol Immunol Infect* 2019; 52(4): 534–541. doi: 10.1016/j.jmii.2019.05.009
- Bredl S, Plentz A, Wenzel JJ et al. False-negative serology in patients with acute parvovirus B19 infection. *J Clin Virol* 2011; 51(2):115–120. doi: 10.1016/j.jcv.2011.03.012
- Kurtzman G, Frickhofen N, Kimball J et al. Pure red-cell aplasia of 10 years' duration due to persistent parvovirus B19 infection and its cure with immunoglobulin therapy. *N Engl J Med* 1989; 321(8): 519–523. doi: 10.1056/NEJM198908243210807
- Pakkyara A, Jha A, Al Salmi I et al. Persistent anemia in a kidney transplant recipient with parvovirus B19 infection. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2017; 28(6): 1447–1450. doi: 10.4103/1319-2442.220846
- Kaya B, Paydas S. Recurrence of pure red cell aplasia in a kidney transplant recipient due to reactivation of parvovirus B19 infection despite two cycles of intravenous immunoglobulin therapy. *Exp Clin Transplant* 2019; 17(Suppl 1): 195–197. doi: 10.6002/ect.MESOT2018.P63
- Rosado-Canto R, Carrillo-Pérez DL, Jiménez JV et al. Treatment strategies and outcome of parvovirus B19 infection in kidney transplant recipients: a case series and literature review of 128 patients. *Rev Invest Clin* 2019; 71(4):265–274. doi: 10.24875/RIC.19002921
- Джумабаева БТ, Бирюкова ЛС, Капланская ИБ, Максимова ДП. Парциальная красноклеточная аплазия костного мозга у реципиента почечного трансплантата. *Вестник транс-*

плантологии и искусственных органов 2011;13(2): 83–86

Dzumabaeva BT, Birjukova LS, Kaplanskaya LB, Maksimov DP. The pure red blood cell aplasia in renal transplant recipient. *Russian journal of transplantology and artificial organs* 2011;13(2): 83–86. (In Russ.)

23. Бердинский ВА, Артюхина ЛЮ, Иванова ЕС, Томили-на НА. Успешное лечение апластической анемии, индуцированной парвовирусной инфекцией, после трансплантации почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2016; 18 (S): 153

Berdinskij VA, Artjukhina LJu, Ivanova ES, Tomilina NA. Successful treatment of aplastic anemia induced parvovirus infection after kidney transplantation. *Russian journal of transplantology and artificial organs* 2016; 18 (S): 153. (In Russ.)

24. Gafter-Gvili A, Gafter U. Posttransplantation anemia in kidney transplant recipients. *Acta Haematol* 2019;142(1): 37–43. doi: 10.1159/000496140

25. Chang Y, Shah T, Min DI, Yang JW. Clinical risk factors associated with the post-transplant anemia in kidney transplant patients. *Transpl Immunol* 2016; 38: 50–53. doi: 10.1016/j.trim.2016.07.006

26. Bamgbola OF. Spectrum of anemia after kidney transplantation: pathophysiology and therapeutic implications. *Clin Transplant*. 2016; 30(10): 1185–1194. doi: 10.1111/ctr.12813

27. Schechter A, Gafter-Gvili A, Shepshelovich D et al. Post renal transplant anemia: severity, causes and their association with graft and patient survival. *BMC Nephrol* 2019; 20(1): 51. doi: 10.1186/s12882-019-1244-y

28. Georges E, Rihova Z, Cmejla R et al. Parvovirus B19 induced lupus-like syndrome with nephritis. *Acta Clin Belg* 2016; 71(6): 423–425. doi: 10.1080/17843286.2015.1111673

29. Hara S, Hirata M, Ito K et al. Post-infectious acute glomerulonephritis with podocytopathy induced by parvovirus B19 infection. *Pathol Int* 2018; 68(3): 190–195. doi: 10.1111/pin.12643

30. Prasad N, Novak JE, Patel MR. Kidney diseases associated with parvovirus B19, hanta, ebola, and dengue virus infection: a brief review. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019; 26(3): 207–219. doi: 10.1053/j.ackd.2019.01.006

31. Crabol Y, Terrier B, Rozenberg F et al. Intravenous immunoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus b19 infection: a retrospective study of 10 patients and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2013; 56(7): 968–977. doi: 10.1093/cid/cis1046

32. Rivas-Delgado A, Matutes E, Rozman M. Recurrent pure red cell aplasia in a hepatorenal transplant recipient with chronic parvovirus B19 infection. *Br J Haematol* 2016; 172(4): 495. doi: 10.1111/bjh.13813

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflict of interest.**

#### Сведения об авторах:

Проф. Прокопенко Елена Ивановна, д-р мед. наук 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, факультет усовершенствования врачей, кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов. Тел.: (495)6845791; e-mail: renalnephron@gmail.com

Доц. Кантария Русудана Отаровна, канд. мед. наук 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, факультет усовершенствования врачей, кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов. Тел.: (495)6845791; e-mail: rusiko\_k@mail.ru

Проф. Ватазин Андрей Владимирович, д-р мед. наук 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, факультет усовершенствования врачей, кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов, зав. кафедрой. Тел.: (495)6845453; e-mail: vatazin@yandex.ru

Проф. Пасов Сергей Алексеевич, д-р мед. наук 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, факультет усовершенствования врачей, кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов. Тел.: (495)6845791; e-mail: pasovsa@yandex.ru

#### Author information:

Prof. Elena I. Prokopenko MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 129110 Russia, Moscow, Shchepkin st., 61/2. M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Postgraduate Medical Faculty, Department of transplantology, nephrology and artificial organs. Phone: (495)6845791; e-mail: renalnephron@gmail.com. orcid.org/0000-0002-7686-9816

Associate prof. Rusudana O. Kantariya MD, PhD  
Affiliations: 129110 Russia, Moscow, Shchepkin st., 61/2. M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Postgraduate Medical Faculty, Department of transplantology, nephrology and artificial organs. Phone: (495)6845791; e-mail: rusiko\_k@mail.ru orcid.org/0000-0003-4388-7759

Prof. Andrey V. Vatazin MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 129110 Russia, Moscow, Shchepkin st., 61/2. M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Postgraduate Medical Faculty, Department of transplantology, nephrology and artificial organs. Phone: (495)6845453; e-mail: vatazin@yandex.ru orcid.org/0000-0001-8497-0693

Prof. Sergey A. Pasov MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 129110 Russia, Moscow, Shchepkin st., 61/2. M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Postgraduate Medical Faculty, Department of transplantology, nephrology and artificial organs. Phone: (495)6845791; e-mail: pasovsa@yandex.ru orcid.org/0000-0002-4057-4661

Поступила в редакцию: 15.12.2019

Принята в печать: 31.01.2020

Article received: 15.12.2019

Accepted for publication: 31.01.2020