

ПАРЦИАЛЬНАЯ КРАСНОКЛЕТОЧНАЯ АПЛАЗИЯ КОСТНОГО МОЗГА У РЕЦИПИЕНТА ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С., Капланская И.Б., Максимов Д.П.

Гематологический научный центр, г. Москва

Парциальная красноклеточная аплазия костного мозга, вызванная парвовирусом-19 (ПВ19) у реципиента почечного трансплантата, характеризуется хронической анемией, рефрактерной к эритропоэтину с отсутствием ретикулоцитов, подавлением не только красного ростка кроветворения, но и гипоплазией костного мозга, клинически сопровождающейся тяжелой рецидивирующей бактериальной, грибковой и вирусной инфекцией. При реактивации ПВ19 необходимо устранить причины, вызывающие активацию указанного вируса и отменить или уменьшить дозу лекарственных препаратов, вызывающих угнетение нормальных ростков кроветворения, что позволит избежать присоединения осложнений, обусловленных цитопениями.

Ключевые слова: парциальная красноклеточная аплазия костного мозга, парвовирус В19, трансплантация почки.

THE PURE RED BLOOD CELL APLASIA IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENT

Dzumabaeva B.T., Birjukova L.S., Kaplanskaya L.B., Maksimov D.P.

Hematological Research Center, Moscow

The pure red blood cell aplasia of renal transplant recipients caused by parvovirus B19 (PB19) is characterized by persistent anemia which resistant to erythropoietin therapy, lack of reticulocytes, bone marrow hypoplasia, and clinically accompanied by severe recurrent bacterial, fungal and viral infection. In case of reactivation PB19 it is necessary, first of all, eliminate the causes activation of this virus and to cancel or reduce the dose of drugs which depressed the normal hematopoiesis germs, thus to reduce the pancytopenia associating complications in this population.

Key words: pure red cell aplasia, parvovirus B19 (PB19), renal transplantation.

Парциальная красноклеточная аплазия костного мозга (ПККА) – это синдром, при котором происходит избирательная аплазия красного ростка кроветворения, без его общей гипоплазии и с сохранностью лейко- и тромбопоэза. Заболевание характеризуется нормохромной анемией с низким уровнем ретикулоцитов, высоким содержанием железа в сыворотке крови и повышенной потребностью в заместительных трансфузиях эритроцитов.

Последние годы особого внимания заслуживает развитие ПККА у реципиентов почечного трансплантата. Часто причиной развития ПККА у этой группы больных служит парвовирус В19. Известно, что ПККА, ассоциированная парвовирусом В19 (ПВ19) у реципиентов почечного трансплантата, выявляется в 23,5% случаев в раннем [1], в 46% –

в позднем [2] посттрансплантационном периоде. Источником инфицирования ПВ19 могут служить прежде всего сам реципиент АТП, в организме которого вирус находился в неактивной форме, а также контаминированный трансплантат [3–5] и переливаемые гемотрансфузионные среды (эритроцитарная масса, свежезамороженная плазма и др.). Активация латентно протекающей ПВ19-инфекции происходит на фоне расстройства гуморального и клеточного иммунитета непосредственным действием иммуносупрессивных агентов (азатиоприн, такролимус, циклоспорин А и пр.) и присоединившейся инфекцией (грибковая, бактериальная, другая вирусная).

Приводим клиническое наблюдение.

Б-ной Е., 26 лет, с 2002 г. находился под медицинским наблюдением по месту жительства по поводу

Статья поступила в редакцию 22.11.10 г.

Контакты: Джумабаева Болдурыз Толгонбаевна.

Тел. 8-926-376-03-23, **e-mail:** bola.blood@yandex.ru

хронического гломерулонефрита, артериальной гипертензии. К 2005 г. у пациента выявлена терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ТХПН), анемия. В этом же году сформирована артерио-венозная фистула, начата заместительная терапия программным гемодиализом (ГД) и, учитывая низкий уровень гемоглобина (30 г/л), произведены трансфузии эритроцитной массы № 3. В последующем на фоне введения рекомбинантного эритропоэтина (эпрекс по 2000 МЕ 3 раза в неделю) уровень гемоглобина колебался в пределах субнормальных и нормальных цифр (90–130 г/л).

В январе 2009 г. больной направлен в ГНЦ РАМН для решения вопроса о выполнении аллогенной трансплантации почки. При обследовании выявлена субфебрильная температура в вечернее время; уремия (мочевина 25,5 ммоль/л, креатинин 1266 мкмоль/л, калий 5,5 ммоль/л), нормохромная анемия (Hb 77 г/л), понижение уровня ретикулоцитов 2%, при этом количество тромбоцитов (239×10^9 /л), лейкоцитов ($7,1 \times 10^9$ /л) и лейкоформула (палочкоядерные клетки – 2,0, сегментоядерные – 57%, лимфоциты – 36%, моноциты – 5%) были в норме. Обнаружено множество (17) кариозно измененных зубов; грибковый эзофагит, вызванный *Candida parapsilosis*; латентно протекающая EBV- и HSV6-вирусная инфекция. Исключены туберкулез, инфекция мочевыводящих путей, гельминтоз, дисбактериоз кишечника, вирусный гепатит. Произведена санация ротовой полости. Проведена антигрибковая (дифлюканом), противовирусная (ацикловир), антибактериальная (цефобид, доксоциклин) терапия. Продолжен программный гемодиализ и лечение рекомбинантным (рЭПО) эритропоэтином (эпрекс по 6000 МЕ в нед). После указанной терапии нормализовалась температура, но сохранялась анемия (Hb в пределах 75–80 г/л).

09.06.09 выполнена АТПП, совместимой по группе крови и 2 антигенам системы HLA. Оперативное вмешательство проводилось на фоне трансфузии отмытой эритроцитной массы (ЭМОЛТ) двух доз, без осложнений. Интраоперационно отмечено восстановление диуреза. Нормализация азотемии наблюдалась на 5-е сут после операции. Иммуносупрессия включала: симулект по 20 мг в день операции и на 4-е сут; пульс-терапию метипредом (3,25 г суммарная доза); такролимус 0,4 мг/кг сутки (концентрация его в крови составляла – 11,3 – 9,1 – 14,0 – 13,6 – 12,6 – 12,0 – 11,5 – 11,0 – 8,6 – 6,9 нг/мл); преднизолон (30–10 мг); майфортин (1440–720 мг/сут). На 8-й день после трансплантации на фоне удовлетворительной функции трансплантата отмечено возрастание уровня ЭПО (30 мU/мл), восстановление нормального количества лейкоцитов и тромбоцитов, наблюдалось резкое снижение уровня гемоглобина (48 г/л), отсутствие ретикулоцитов, увели-

чение уровня ферритина сыворотки (2604 мкг/л) и сывороточного железа (46,5 мкмоль/л). Уровень витамина B₁₂ в сыворотке (390 пг/мл) и в эритроцитах (138 пг/гHb), а также уровень билирубина, трансаминаз были в норме, гемосидерин в моче не определялся, прямая проба Кумбса была отрицательной. Указанные данные позволяли исключить гемолитическую и B₁₂-дефицитную анемию.

При иммунохимическом исследовании в течение первых месяцев после трансплантации отмечалось умеренное снижение уровня нормальных иммуноглобулинов (IgG). Методом проточной флуориметрии определено, что уровень Т-клеточных лимфоцитов (CD4 – 59, 53 и CD8 – 22, 27) и хелперно-супрессорное отношение (2,68:1,96) соответствовало норме.

Выполнена стерильная пункция, и в миелограмме обнаружено резкое снижение клеток эритроидного ряда – лишь 5,2% (проэритробласты – 0,4%; эритробласты – 0,4%; нормобласты – 4,4%). При гистологическом исследовании костного мозга обнаружена выраженная гипоплазия костного мозга, резкое сужение эритропоэза (рис. 1), снижение количества мегакариоцитов и накопление гемосидерина в отдельных участках. При цитогенетическом исследовании клеток костного мозга определен нормальный кариотип 46, ху [20] и не выявлено патологического изменения хромосом, что позволяло исключить миелодепрессивный синдром. Данные цитологического и гистологического исследования костного мозга подтверждали развитие у больного красноклеточной аплазии костного мозга. При последующих обследованиях были исключены заболевания, при которых возможно развитие ПККА (тимомы, тиреоидит, гипотиреоз, лимфопролиферативные заболевания, онкозаболевания), а также не были обнаружены антитела к эритропоэтину пациента.

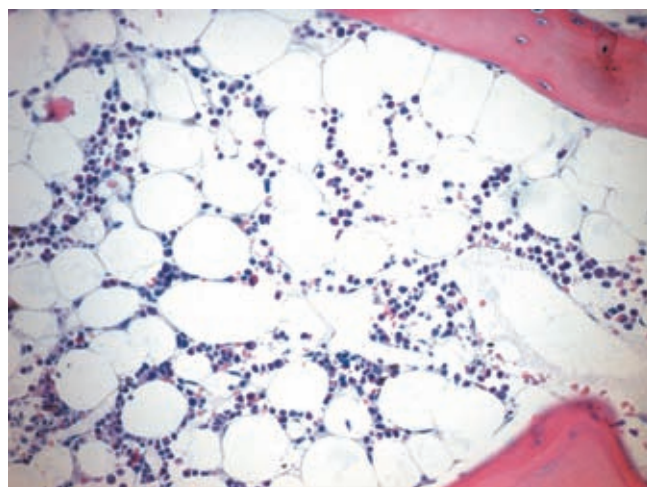


Рис. 1. Гистологическое исследование костного мозга. Окраска гематоксилин-эозином. Гипоплазия костного мозга, резкое сужение эритропоэза, снижение количества мегакариоцитов. $\times 200$

При исследовании биологических сред (кровь, слюна, моча, костный мозг) обнаружен ПВ19 более 10^{10} копий в крови методом ПЦР и в костном мозге иммуногистохимическим методом (рис. 2).

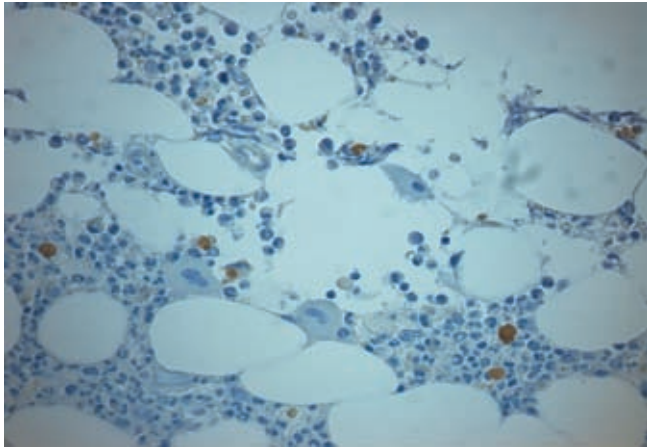


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование клеток костного мозга. Клетки с позитивными анти-ПВ19 моноклональными антителами

Следовательно, учитывая, что у пациента наблюдалась анемия рефрактерная к рЭПО и ретикулоцитопения до АТПП, а также в раннем посттрансплантационном периоде определена аплазия красного ростка кроветворения в костном мозге и наличие ПВ19 высокой концентрации в сыворотке и в клетках костного мозга, следует думать о развитии ПККА, вызванной ПВ19 в дооперационном периоде. В активации латентно протекающей ПВ19-инфекции свою роль сыграли иммуносупрессивные препараты.

Больному на фоне базовой иммуносупрессивной терапии (такролимус 23 мг, 18 мг, 16 мг, преднизолон 20–10 мг, майфортик 360 мг) проводилась трансфузия ЭМОЛТ через каждые 10–12 дней. Пациент принимал вальцит с профилактической целью, с августа по декабрь 2009 г. получал октагам по 800 мг один раз в месяц № 4, но без положительного результата. Более того, при контрольном ПЦР-исследовании отмечено увеличение концентрации ПВ19 до 10^{15} копий с присоединением цитомегаловирусной (DNA-CMV в крови IgM+), бактериальной и грибковой инфекций (эзофагит, вызванный *Klebsiella oxitoca*, *Str. viridians*, *Candida albicans*, и энтероколит, обусловленный *Candida globrata*, стрептококк, ооцисты криптоспор), что сопровождалась упорной субфебрильной лихорадкой.

При проведении антибактериальной (цефобит, инванз), противогрибковой (дифлюкан), противовирусной (цимевен по 500 мг в день) терапии у больного на 10–12-й день лечения к анемии присоединилась лейкопения ($0,6–0,9 \times 10^9/\text{л}$), сопровождавшаяся

фебрильной лихорадкой, и тромбоцитопения ($44,1–58,0 \times 10^9/\text{л}$). Новых источников инфекции не было обнаружено. В данной ситуации трудно было однозначно определить причину развития цитопении. Она могла развиваться в результате миелотоксического действия цимевена, или майфортика [6], или взаимоиндуцирующего действия майфортика и такролимуса [7], или всех указанных агентов вместе. Реактивация вирусной инфекции позволяла выдвинуть версию о возможности развития резистентности к цимевену.

Учитывая указанные предположения, был отменен майфортик, через 3 дня такролимус заменен на сандиммун. Произведена смена противовирусной (цимевен на фоскавир) и антибактериальной терапии (замена инванз на тиенам), соответственно чувствительности бактериальной флоры, продолжено противогрибковое (дифлюкан) лечение. После данной терапии: через 3 дня температура снизилась до субфебрильных цифр и через неделю нормализовалась; спустя 2 нед. отмечалось возрастание количества тромбоцитов – более 100 тыс. – и нормализация количества лейкоцитов. В общей сложности лихорадка продолжалась 2,5 мес., после нормализации температуры и купирования инфекционных очагов больной был переведен на профилактическую противовирусную терапию цимевеном. Однако через неделю у больного вновь отмечена фебрильная лихорадка, вызванная присоединением двухстороннего отита, воспалением слизистых клиновидных пазух и ячеек решетчатого лабиринта, обострением грибкового эзофагита и реактивацией ПВ19 (возрастание титра копий), CMV-инфекций.

Соответственно чувствительности выявленной флоры вновь был назначен тиенам и дифлюкан. Увеличена доза цимевена до 15 мг/кг/сут. Данная тактика позволила через 7–8 дней нормализовать температуру, купировать инфекционные осложнения. Но оставался высокий титр копий ПВ19, и сохранялась анемия (50–70 г/л), хотя удлинился интервал между трансфузиями до 3 нед. В дальнейшем цимевен по 15 мг/кг/сут больной получал в течение 21 дня, затем принимал вальцит по 1800 мг в сутки в течение 3 мес., в последующем по 900 мг в сутки. На данной терапии через 1,5 мес. отмечено возрастание количества лейкоцитов (2–3 тыс.), тромбоцитов (100–120 тыс.) и гемоглобина (96–105 г/л). В настоящее время прошло 1,4 года после АТПП, продолжает принимать вальцит по 900 мг в день, орунгал по 25 мг в день на фоне иммуносупрессивной терапии (неорал по 50 мг в день, преднизолон по 5 мг в день). Состояние больного и функция трансплантата в настоящее время удовлетворительные, температура тела нормальная, показатели гемограммы в норме (гемоглобин – 141 г/л,

тромбоциты – 222 тыс., лейкоциты – 7 тыс.), отмечается значительное снижение концентрации ПВ19 – до 10^5 копий, CMV не определяется ни в сыворотке, ни в костном мозге. В крови уровень CD4 и CD8 и их соотношение в норме. При контрольном гистологическом исследовании трепанбиоптата отмечено увеличение площади деятельного костного мозга (рис. 3) и не обнаружено ПВ19 в костном мозге иммуногистохимическим методом.

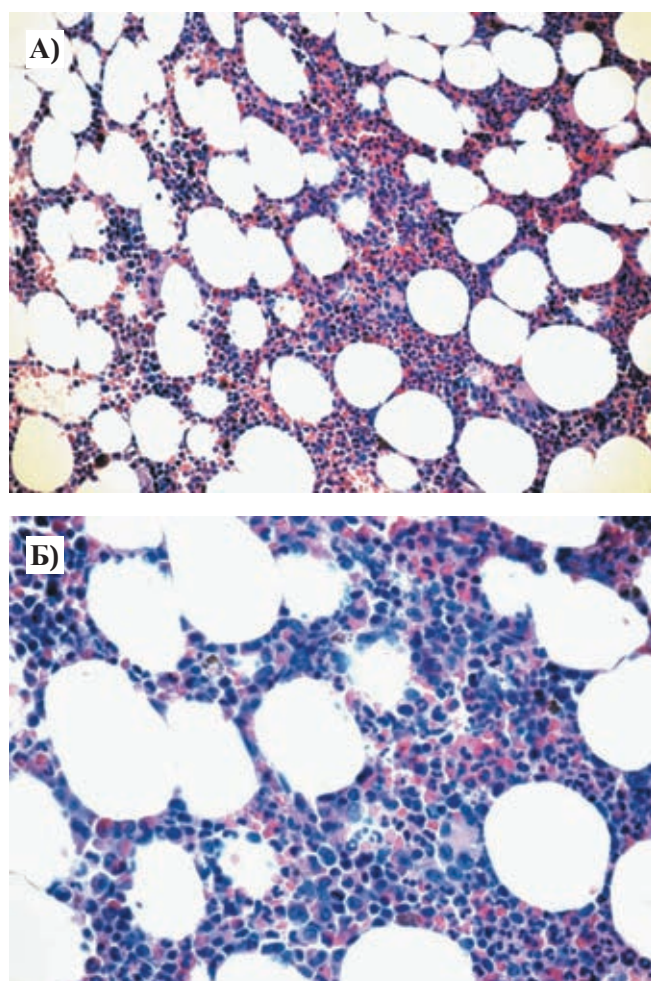


Рис. 3. Гистологическое исследование костного мозга. Окраска гематоксилин-эозином. По сравнению с предыдущим исследованием увеличилась площадь деятельного костного мозга, появились мегакариоциты и островки клеток эритроидного ряда. А) $\times 200$. Б) $\times 400$

Таким образом, ПККА, вызванная ПВ19 у реципиента почечного трансплантата, характеризуется упорной анемией, отсутствием ретикулоцитов, подавлением не только красного ростка кроветворения, но и гипоплазией костного мозга, клинически сопровождающейся тяжелой рецидивирующей бактериальной, грибковой и вирусной инфекцией.

При выборе тактики терапии необходимо прежде всего устранить факторы, вызывающие активацию ПВ19, и отменить или уменьшить дозу лекарственных препаратов, вызывающих угнетение нормальных ростков кроветворения, что позволит избежать присоединения осложнений, обусловленных развитием аплазии красного ростка и гипоплазией костного мозга. Терапия ПВ19-инфекции у реципиентов почечного трансплантата не разработана. Эффективность иммуноглобулинов остается спорной. Известные противовирусные препараты эффективны в отношении CMV, герпеса, EBV, но не эффективны в отношении ПВ19. Более того, длительное лечение противовирусными препаратами, такими, как цимевен, приводит к развитию резистентности к нему, что требует или увеличения дозы препарата, или его замены. Тем не менее иммуносупрессивная терапия циклоспорином А и длительная поддерживающая противовирусная терапия могут купировать активацию ПВ19-инфекции, что продемонстрировано в нашем наблюдении. Но данное утверждение требует дальнейшего подтверждения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Park J.B., Kim D.J., Woo S.Y. et al. Clinical implications of quantitative real time-polymerase chain reaction of parvovirus B19 in kidney transplant recipients – a prospective study // *Transpl Int.* 2009 Apr; Vol. 22 (4). P. 455–462. Epub 2008 Dec 24.
2. Barzon L., Murer L., Pacenti M. et al. Investigation of intrarenal viral infections in kidney transplant recipients unveils an association between parvovirus B19 and chronic allograft injury // *J. Infect. Dis.* 2009 Feb 1. Vol. 199 (3). P. 372–380.
3. Tolaymat A., Al Mousily F., MacWilliam K. et al. Parvovirus glomerulonephritis in a patient with sickle cell disease // *Pediatr Nephrol.* 1999. Vol. 13. P. 340–342.
4. Zolnourian Z.R., Curran M.D., Rima B.K. et al. Parvovirus B19 in kidney transplant patients // *Transplantation.* 2000. Vol. 69. P. 2198–2202.
5. Yango A.Jr., Morrissey P., Gohh R., Wahbeh A. Donor-transmitted parvovirus infection in a kidney transplant recipient presenting as pancytopenia and allograft dysfunction // *Transpl. Infect. Dis.* 2002. Vol. 4. P. 163–166.
6. Geetha D., Zachary J.B., Baldado H.M. et al. Pure red cell aplasia caused by Parvovirus B19 infection in solid organ transplant recipients: A case report and review of literature // *Clin. Transplant.* 2000. Vol. 14. P. 586–591.
7. Choi S.H., Chang S.P., Won J.C. et al. A case of persistent anemia in a renal transplant recipient: association with parvovirus B19 infection // *Scand. J. Infect. Dis.* 2002. Vol. 34. P. 71–75.