

А.А. Щербаков, М.А. Кучер, А.Н. Швецов, О.В. Паина, О.А. Слесарчук,  
Р.В. Клементьева, О.В. Голощапов, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев

## ГЕМОМРАГИЧЕСКИЕ ЦИСТИТЫ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ, ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ И НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. акад. И.П. Павлова», НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии  
им. Р.М. Горбачевой, г. Санкт-Петербург, РФ



Цель исследования – определить особенности течения геморрагического цистита (ГЦ) у детей с онкогематологическими и наследственными заболеваниями после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Материалы и методы исследования: проведен ретроспективный анализ у 172 больных (0–17 лет, медиана – 8 лет) в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2011 по 2014 гг., которым была выполнена алло-ТГСК в связи онкогематологическими и наследственными заболеваниями. Результаты: ГЦ развился у 33 пациентов (19,2%) и характеризовался тяжелым течением: III–IV степень – 97%. Клиническая картина ГЦ дебютировала с 7-х до 56-х суток после алло-ТГСК. Длительность течения ГЦ составила 3–165 суток. Выявлены факторы, повышающие риск развития ГЦ: возраст старше 10 лет ( $p=0,0018$ ); циклофосамид в составе режима кондиционирования ( $p=0,0046$ ); реакция «трансплантат против хозяина» II–IV степени ( $p=0,023$ ). Летальность на фоне активнотекущего ГЦ составила 21,2%. Общая однолетняя выживаемость составила 60,4%, у пациентов с ГЦ – 39,4% (95% CI 155,2–402,7,  $\chi^2 - 3,2$ ,  $p=0,072$ ). Заключение: ГЦ после алло-ТГСК у детей является частым осложнением, отягощающим течение раннего посттрансплантационного периода и снижающим общую выживаемость. Выявленные предвестники развития ГЦ позволят разработать подходы к профилактике, ранней диагностике и эффективному лечению ГЦ.

**Ключевые слова:** аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, геморрагический цистит, онкогематологические и наследственные заболевания, дети.

**Цит.:** А.А. Щербаков, М.А. Кучер, А.Н. Швецов, О.В. Паина, О.А. Слесарчук, Р.В. Клементьева, О.В. Голощапов, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев. Геморрагические циститы после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с гематологическими, онкологическими и наследственными заболеваниями. Педиатрия. 2018; 97 (5): 41–46.

A.A. Shcherbakov, M.A. Kucher, A.N. Shvetcov, O.V. Paina, O.A. Slesarchuk,  
R.V. Klementeva, O.V. Goloshchapov, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev

## HEMORRHAGIC CYSTITIS AFTER ALLOGENEIC TRANSPLANTATION OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS IN CHILDREN WITH HEMATOLOGICAL, ONCOLOGICAL AND HEREDITARY DISEASES

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, R.M. Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Hematology and Transplantation, St. Petersburg, Russia

### Контактная информация:

Щербаков Александр Александрович – врач анестезиолог-реаниматолог ОРИТ № 3, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»  
Адрес: Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8  
Тел.: (812) 338-62-62, E-mail: xihmrx@gmail.com  
Статья поступила 18.12.17,  
принята к печати 20.06.18.

### Contact Information:

Shcherbakov Alexander Aleksandrovich – anesthesiologist-reanimatologist of resuscitation and intensive care department, R.M. Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University  
Address: Россия, 197022, St. Petersburg, L. Tolstogo str., 6–8  
Tel.: (812) 338-62-62, E-mail: xihmrx@gmail.com  
Received on Dec. 18, 2017,  
submitted for publication on Jun. 20, 2018.

**Objective of the research** – to determine features of hemorrhagic cystitis (HC) course in children with oncohematological and hereditary diseases after allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells (alloTGSC). **Materials and methods:** retrospective analysis of 172 patients (0–17 years old, median – 8 years) at the R.M. Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Hematology and Transplantation from 2011 to 2014, that underwent alloTGSC due to oncohematological and hereditary diseases was performed. **Results:** HC developed in 33 patients (19,2%) and was characterized by severe course: III–IV degree – 97%. The clinical picture of the HC debuted in 7–56 days after alloTGSC. Factors that increase the risk of HC development are: age over 10 years ( $p=0,0018$ ); cyclophosphamide as part of the conditioning regime ( $p=0,0046$ ); graft-versus-host disease of grade II–IV ( $p=0,023$ ). The lethality caused by active HC was 21,2%. The overall annual survival was 60,4%, in patients with HC – 39,4% (95% CI 155,2–402,7,  $\chi^2 - 3,2$ ,  $p=0,072$ ). **Conclusion:** HC after alloTGSC in children is a frequent complication aggravating the course of the early post-transplant period and decreasing overall survival. The revealed predictors of HC development will allow to develop approaches to prevention, early diagnosis and effective treatment of HC.

**Keywords:** allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells, hemorrhagic cystitis, oncohematological and hereditary diseases, children.

**Quote:** A.A. Shcherbakov, M.A. Kucher, A.N. Shvetcov, O.V. Paina, O.A. Slesarchuk, R.V. Klementeva, O.V. Goloshchapov, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev. Hemorrhagic cystitis after allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells in children with hematological, oncological and hereditary diseases. *Pediatrics*. 2018; 97 (5): 41–46.

Геморрагический цистит (ГЦ) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – частое осложнение, которое встречается в 9–31% случаев [1, 2]. Наличие ГЦ, как правило, приводит к увеличению потребности в заместительной гемотранфузионной терапии, риску обструкции мочевыводящих путей, почечной недостаточности пострениального генеза и, как следствие, – увеличению длительности пребывания в стационаре, стоимости лечения. Вышеуказанные осложнения могут негативно влиять на эффективность алло-ТГСК за счет снижения общей выживаемости [1].

Среди возможных причин возникновения ГЦ выделяют [3]:

- токсическое поражение слизистой оболочки мочевого пузыря (МП) алкилирующими противоопухолевыми препаратами;
- персистенция полиомавирусов человека, среди которых наиболее распространены виды ВК (ВКРyV) и JC (JCRyV);
- комбинацию факторов.

По современным представлениям, наибольшим токсическим эффектом в отношении слизистой оболочки МП среди цитостатических препаратов обладает циклофосфамид (ЦФ). Последний применяется как компонент режима кондиционирования или схемы профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) в виде внутривенной инфузии и поражает уроэпителий за счет высокотоксичного метаболита – акролеина, экскреция которого осуществляется с мочой [4]. Механизм токсического действия акролеина основывается на высокой тропности к уроэпителию, малой растворимости в жидкостях организма и способности денатурировать тканевые белки. Данные существующих экспериментальных моделей, описывающих влияние акролеина на слизистую оболочку МП у животных, указывают на видимые изменения уже через 3 ч после начала введения [5]. Достаточно эффек-

тивная профилактика развития ГЦ с помощью препарата месна, действие которого основано на необратимом связывании акролеина в моче, подтверждает роль последнего в развитии раннего ГЦ [5, 6]. Для макроскопической картины ГЦ, ассоциированного с применением ЦФ, характерны грубые нарушения целостности слизистой оболочки, что приводит к кровотечению разной степени интенсивности и формированию сгустков крови, которые могут приводить к тампонаде МП (рис. 1).

Вторым возможным пусковым механизмом развития ГЦ является полиомавирус человека 1-го и 2-го типа (ВКРyV и JCRyV), бессимптомное носительство которого, по различным данным, достигает 91% [7, 8], а экскреция с мочой наблюдается у 7–14% людей без признаков какого-либо заболевания [9]. ВКРyV реактивируется при иммунодефицитных состояниях, например, в случае лечения методом ТГСК, после которой вирусурия обнаруживается у 53–84% пациентов

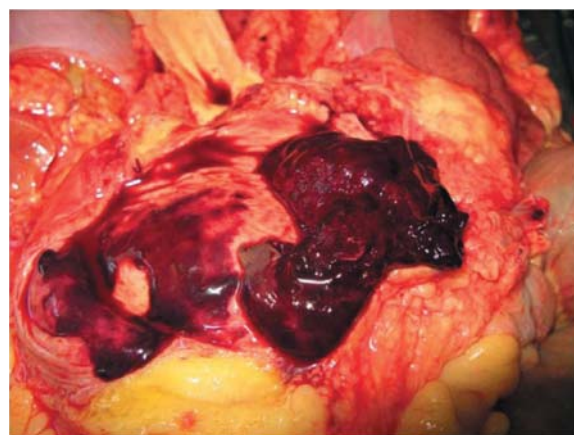


Рис. 1. Фотография макропрепарата МП ребенка с ГЦ (аутопсия): гиперемизованная слизистая оболочка с обширными подслизистыми кровоизлияниями, единичными мелкими эрозиями, формированием крупного сгустка крови, выполняющего практически весь МП.

[10, 11], а в 17–51% [12]. Стоит отметить тот факт, что у 9–50% реципиентов ГСК с ВКРyV-вирусурией ГЦ не развивается [11].

В исследовании Leung и др. была предложена трехэтапная модель развития ассоциированного с ВКРyV ГЦ [13]. На первом этапе отмечается прямое цитотоксическое действие препаратов режима кондиционирования на уроэпителий, что создает подходящую среду для репликации вируса. На втором этапе на фоне иммунодефицита в результате иммуносупрессивной терапии происходит реактивация вируса. Третий этап характеризуется распознаванием и уничтожением контаминированных эпителиоцитов иммунокомпетентными клетками донора, в частности, лимфоцитами, что ведет к повреждению тканей и клинической картине ГЦ.

Анализ литературных данных позволяет выделить основные факторы риска развития ГЦ, среди которых:

- режим кондиционирования, включающий ЦФ [2];
- ВКРyV-вирусурия [10, 14, 15];
- аллогенный неродственный донор ГСК [1, 16];
- развитие РТПХ [1, 10, 14, 15];
- миелоаблативный режим кондиционирования [15, 17, 18];
- мужской пол [19];
- возраст 10–30 лет [11, 20, 21].

В зависимости от сроков возникновения ГЦ классифицируют на ранний, развивающийся в первые 72 ч после ТГСК, и поздний, дебютирующий в первые 2–3 месяца после ТГСК [1]. По степени тяжести ГЦ разделяют на I степень – микрогематурия, II степень – макрогематурия, III степень – макрогематурия со сгустками, IV степень – постренальное повреждение почек или обструкция мочевыводящих путей.

Цель исследования – определить особенности течения ГЦ у детей с онкогематологическими и наследственными заболеваниями после алло-ТГСК.

#### Материалы и методы исследования

В ходе настоящего ретроспективного исследования выполнен анализ частоты встречаемости и особенностей течения ГЦ у 172 пациентов

детского возраста (0–17 лет, медиана – 8 лет) с алло-ТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2011 по 2014 гг. (табл. 1).

Группы пациентов, развивших и не развивших ГЦ, не были достаточно однородными и различались по возрасту (10,4±3,6 и 7,7±5,3 лет соответственно,  $p=0,001$ ), частоте РТПХ II–IV степени (51,6 и 41,8% соответственно,  $p=0,03$ ), диагнозу – в группе больных с ГЦ преобладали пациенты с острым лимфобластным лейкозом (60,6 и 38,1% соответственно,  $p=0,002$ ). Не было выявлено различий в зависимости от вида режима кондиционирования ( $p=0,14$ ) и статуса основного заболевания на момент ТГСК ( $p=0,5$ ).

Показанием к выполнению алло-ТГСК были лейкозы: острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – 42,4% случаев ( $n=73$ ), острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) – 30,8% ( $n=53$ ); другие злокачественные заболевания – 15,1% ( $n=26$ ); наследственные заболевания – 10,5% ( $n=18$ ); солидные опухоли – 1,2% ( $n=2$ ). Донорами ГСК в 55% случаев были аллогенные неродственные доноры, совместимые 10/10 по HLA-системе, в 30,2% случаев – гаплоидентичные и в 13,9% случаев – родственные 10/10 HLA-совместимые.

Основные варианты режима кондиционирования включали бусульфан – 59,3% ( $n=102$ ), ЦФ – 54,6% случаев ( $n=94$ ) и флюдарабин – 48,2% ( $n=83$ ) и подразделялись на миелоаблативные – 45,9% ( $n=79$ ) и режимы со сниженной интенсивностью доз – 54,1% ( $n=93$ ). В качестве схемы профилактики РТПХ применяли различные комбинации терапии, из них наиболее часто: циклоспорин А + метотрексат ( $n=54$ ), такролимус + сиролимус + ЦФ + микрофенолята мофетил ( $n=20$ ), такролимус + сиролимус + ЦФ ( $n=13$ ), такролимус + метотрексат ( $n=9$ ), такролимус + микрофенолята мофетил ( $n=9$ ), циклоспорин А + метотрексат + микрофенолята мофетил ( $n=7$ ) и другие ( $n=60$ ). Согласно протоколам лечения, введение ЦФ 50 мг/кг осуществлялось в Д+4 и Д+5 в течение 3 ч. У всех пациентов с режимом кондиционирования или схемой профилактики РТПХ, включающих ЦФ (эндоксан, Бакстер, Германия), с целью снижения риска развития ГЦ использовали Месну (уромитексан, Бакстер, Германия) 60–120 мг/кг в качестве внутривенной продленной 24-часовой инфузии, которую начинали за 30 мин до введения ЦФ.

Таблица

#### Характеристика пациентов с алло-ТГСК, осложнившейся развитием ГЦ

Показатели	Все пациенты (n=172)	Пациенты, не развившие ГЦ (n=139)	Пациенты, развившие ГЦ (n=33)
Возраст, min–max (медиана), годы	0–17 (8)	0–17 (7)	4–17 (11)
Пол, муж/жен	103/69	81/58	22/11
Режим кондиционирования:			
миелоаблативный*	79	60	19
немиелоаблативный**	93	79	14

ГЦ – геморрагический цистит; \*миелоаблативный режим кондиционирования: бусульфан 12–16 мг/кг + флюдарабин 150–200 мг/м<sup>2</sup>; бусульфан 12–16 мг/кг + ЦФ 100–200 мг/кг; бусульфан 12–16 мг/кг + ЦФ 100–200 мг/кг + цитарабин 8 г/м<sup>2</sup> + ломустин 120 мг/м<sup>2</sup>; \*\*немиелоаблативный режим кондиционирования: флюдарабин 150–180 мг/м<sup>2</sup> + бусульфан 8 мг/кг; флюдарабин 150–180 мг/м<sup>2</sup> + бусульфан 8 мг/кг + тиотепа 8–10 мг/кг; флюдарабин 150–180 мг/м<sup>2</sup> + мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup>; флюдарабин 150–180 мг/м<sup>2</sup> + мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup> + тиотепа 8–10 мг/кг.

Для подтверждения или исключения вирусной этиологии ГЦ использовали идентификацию полиомавирусов 1-го и 2-го типов (ВКРyV и JСРyV) в моче с помощью полимеразной цепной реакции. Оценку длительности и частоты заместительной гемотрансфузионной терапии в зависимости от наличия ГЦ проводили в период Д0–Д+75 после алло-ТГСК.

Статистическую обработку осуществляли в программе IBM SPSS Statistics v.13.0. Анализ общей выживаемости проводили методом Каплана–Майера с log-rank тестом для оценки достоверности различий, для сравнения выживаемости в группах использовали непараметрический критерий Вилкоксона. Для оценки факторов риска развития ГЦ применяли многофакторный анализ – регрессия Кокса. Различие между отдельными показателями считали статистически достоверным при  $p < 0,05$ .

### Результаты

ГЦ развился у 33 из 172 пациентов (19,2%) и характеризовался преимущественно тяжелым течением: II степень – 3% (n=1), III степень – 91% (n=30), IV степень – 6% (n=2). Клиническая картина ГЦ дебютировала с 7-х до 56-х суток после алло-ТГСК (медиана – 25 суток). Длительность течения ГЦ составила от 3 до 165 суток (медиана – 20 суток).

В ходе исследования нами были выявлены факторы, повышающие риск развития ГЦ: наличие ЦФ (RR 3,08, 95% CI 1,41 – 6,71,  $p=0,0046$ ) в составе режима кондиционирования; возраст старше 10 лет (RR 2,84, 95% CI 1,47–5,48,  $p=0,0018$ ); РТПХ II–IV степени (RR 1,89, 95% CI 1,03–3,47  $p=0,037$ ). Вид донора ГСК – неродственный, гаплоидентичный ( $p=0,19$  и  $p=0,2$ , соответственно); вид режима кондиционирования – миелоаблативный или немиелоаблативный ( $p=0,14$ ); бусульфансодержащие схемы терапии ( $p=0,14$ ) и пол пациента ( $p=0,38$ ) не оказывали влияния на частоту ГЦ.

Рутинный мониторинг инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде не выявил взаимосвязи между наличием инфекции урогенитального тракта и частотой и тяжестью ГЦ. Положительные высевы бактериальной флоры в моче были получены у 124 больных, перенесших ТГСК (71,2%), при этом только у 9 из них развился ГЦ. У 24 пациентов (72,7%) в группе пациентов с ГЦ высево бактерий в моче не было выявлено. Персистенция вирусной инфекции в моче, наоборот, определялось у большинства реципиентов ГСК с ГЦ: ВКРyV у 24 (82,5%); СРyV у 10 (34,5%); CMV у 4 больных (13,8%). Однако отсутствие группы сравнения не позволяет сделать вывод о том, что наличие вирусурии является прогностическим неблагоприятным фактором развития ГЦ.

Наличие ГЦ требовало модификации сопроводительной терапии в посттрансплантационном периоде, в частности, инфузионной, анальгетической, противовирусной и заместительной гемотрансфузионной терапии. Важно отметить, что ГЦ легкой и средней степени тяжести не

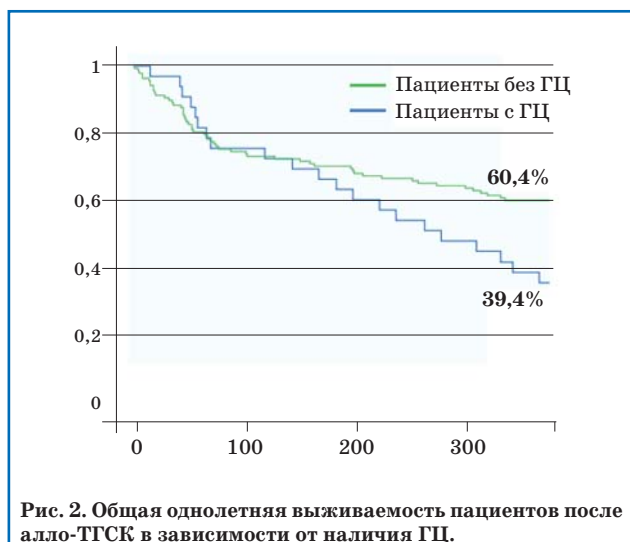


Рис. 2. Общая однолетняя выживаемость пациентов после алло-ТГСК в зависимости от наличия ГЦ.

приводил к увеличению интенсивности и длительности заместительной гемотрансфузионной терапии. У 28 пациентов (88,4%) частота гемотрансфузий составила один случай в 9 суток, общее количество доз – 0–6, медиана – 2 и не отличалась от больных без ГЦ. У 5 больных с ГЦ тяжелой степени, сопровождавшимся наибольшей кровопотерей, потребность в гемотрансфузиях составила один случай в 3 суток, общее количество доз – 8–18, медиана – 12.

На фоне активнотекущего ГЦ в 21,2% случаев (n=7) были зарегистрированы летальные исходы в результате: синдрома полиорганной недостаточности как исхода инфекционных осложнений (n=5); синдрома полиорганной недостаточности как исхода прогрессии основного заболевания (n=1); легочного кровотечения (n=1). ГЦ отягощал общесоматический статус пациента, качество жизни и вносил дополнительный вклад в степень тяжести синдрома полиорганной недостаточности, не являясь непосредственной причиной смерти.

Наличие ГЦ оказывало негативное влияние на общую однолетнюю выживаемость после алло-ТГСК по сравнению с пациентами без ГЦ – 39,4 и 60,4% соответственно (95% CI 155,2–402,7,  $\chi^2 - 3,2$ ,  $p=0,072$ ) (рис. 2).

### Обсуждение

ГЦ является частым и потенциально опасным осложнением алло-ТГСК, который характеризуется болевым и анемическим синдромом, нарушением уродинамики, увеличением длительности госпитализации и снижением общей выживаемости. Отсутствие пациентов с ГЦ I степени в настоящем исследовании указывает на трудности диагностики ранних форм ГЦ и недостаточное использование рутинного мониторинга функционального состояния урогенитального тракта с помощью общего анализа мочи из-за малой специфичности метода. Также малое количество пациентов с легкими степенями тяжести I–II ГЦ, может говорить о быстро прогрессирующем течении ГЦ в дебюте заболевания. Возможно, своевременная диагностика и адекватная терапия на раннем этапе разви-

тия ГЦ позволит не допустить трансформации в тяжелые степени.

Несмотря на дефицит убедительных и однозначных данных, описывающих этиологию и патогенез ГЦ, можно предположить его связь с применением ЦФ, вирусным поражением урогенитального тракта. Также согласно нашим данным, наличие острой РТПХ II–IV степени приводило к увеличению частоты ГЦ [16]. Однако вопрос о роли РТПХ в контексте развития ГЦ остается дискуссионным. Принимая во внимание патогенетические механизмы острой РТПХ, возможно предположить, что иммунный конфликт, помимо типичных локализаций – кожа, печень, кишечник, может происходить и в уроэпителии, как вариант изолированного или комбинированного проявления РТПХ. Эту гипотезу подтверждает тот факт, что при аутологичной ТГСК, в случае которой, как правило, применяются более высокие дозы цитостатических препаратов, частота ГЦ на порядок ниже по сравнению с ТГСК от аллогенных доноров. Наличие иммунного конфликта, характерного при острой РТПХ, может являться вторичным звеном поражения клеток уроэпителии в случае контаминации полиомавирусами, которые распознаются донорскими лимфоцитами и элимируются, что приводит к нарушению целостности слизистой оболочки МП и развитию клинической картины ГЦ [13]. В данном случае специфическая иммуносупрессивная терапия приводит к усугублению иммунодефицита и опосредованно увеличивает риск оппортунистических инфекций.

Тем не менее, мы не определили взаимосвязи между случаями ГЦ и увеличенной частотой инфекционных осложнений бактериальной этиологии. Наличие вирусурии определялось у большинства реципиентов ГСК с ГЦ, однако отсутствие группы сравнения не позволяет сделать вывод о том, что персистенция полиомавирусов является прогностическим неблагоприятным фактором развития ГЦ. Выявленные в настоящем исследовании потенциальные факторы риска дают возможность выделить группу пациентов с повышенной вероятностью развития ГЦ и осуществлять своевременную профилактику, которая может включать контроль водного баланса и рН мочи, мониторинг количественного содержания полиомавирусов ВКРyV и

СРyV, ЦМВ в моче. Перспективными могут быть определение концентрации акролеина в моче [22] и идентификация маркеров повреждения уроэпителии, например, с помощью CD44 и Toll-подобного рецептора-4 [23].

В 15,1% случаев ГЦ развивается выраженный анемический синдром мультифакториального генеза, в т.ч. на фоне посттрансплантационного периода аплазии кроветворения, значительно увеличивающий потребность в заместительной гемотранфузионной терапии. Стоит помнить, что длительное кровотечение может приводить к дефициту плазменных факторов свертывания и дисфункции первичного и вторичного звеньев гемостаза в рамках коагулопатии потребления.

### Заключение


ГЦ после алло-ТГСК у детей является часто встречающимся осложнением, отягощающим течение раннего посттрансплантационного периода и снижающим общую выживаемость. Предикторами развития ГЦ могут быть: режим кондиционирования с ЦФ, возраст старше 10 лет, острая РТПХ II–IV степени. В большинстве случаев ГЦ купируется на фоне симптоматической терапии, однако в тяжелых случаях может приводить к значительному снижению общесоматического статуса, качества жизни, обструкции мочевыводящих путей, истощающему болевому синдрому, что требует урологического и анестезиологического пособия. В 15,1% необходима длительная и интенсивная заместительная гемотранфузионная терапия, которая сопряжена с риском развития аллосенсибилизации и перегрузки железом.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

Shcherbakov A.A.  0000-0003-4522-4465

Kucher M.A.  0000-0001-6114-3214

Shvetcov A.N.  0000-0001-7173-7673

Paina O.V.  0000-0001-7263-4326

Slesarchuk O.A.  0000-0002-6007-3899

Klementeva R.V.  0000-0001-5493-4106

Goloshchapov O.V.  0000-0002-0736-1269

Zubarovskaya L.S.  0000-0003-2594-7703

Afanasyev B.V.  0000-0002-1235-4530

### Литература

1. Han SB, Cho B, Kang JH. BK virus-associated hemorrhagic cystitis after pediatric stem cell. Korean. J. Pediatr. 2014; 57 (12): 514–519.

2. Lunde LE, Dasaraju S, Cao Q, Cohn CS, Reding M, Bejanyan N, Trotter B, Rogosheske J, Brunstein C, Warlick E, Young JA, Weisdorf DJ, Ustun C. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors, graft source and survival. Bone Marrow. Transplant. 2015; 50 (11): 1432–1437.

3. Tsuboi K, Kishi K, Ohmachi K, Yasuda Y, Shimizu T, Inoue H, Matsumoto M, Hattori K, Yoshida F, Watanabe S, Ogawa Y, Kawada H, Yabe H, Yabe M, Kato S, Hotta T. Multivariate analysis of risk factors for hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow. Transplant. 2003; 32: 903–907.

4. Korkmaz A, Topal T, Oter S. Pathophysiological aspects of cyclophosphamide and ifosfamide induced hemorrhagic cystitis; implication of reactive oxygen and nitrogen species as well as PARP activation. Cell Biol. Toxicol. 2007; 23: 303–312.

5. Batista CK, Brito GA, Souza ML, Leitão BT, Cunha FQ, Ribeiro RA. A model of hemorrhagic cystitis induced with acrolein in mice. Braz. J. Med. Biol. Res. 2006; 39 (11): 1475–1481.

6. Song J, Liu L, Li L, Liu J, Song E, Song Y. Protective effects of lipoic acid and mesna on cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in mice. Cell Biochem. Funct. 2014; 32 (2): 125–132.

7. Kwon HJ, Kang JH, Lee JW, Chung NG, Kim HK, Cho B. Treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients with

cidofovir: a single-center experience. *Transpl. Infect. Dis.* 2013; 15: 569–574.

8. Han SH, Noh OK, Lee SW, Park SJ, Jung HJ, Park JE. Polyomavirus activation in pediatric patients with hemorrhagic cystitis following hematopoietic stem cell transplantation. *Clin. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2012; 19: 92–99.

9. Polo C, Perez JL, Mielnichuck A, Fedele CG, Niubo J, Tenorio A. Prevalence and patterns of polyomavirus urinary excretion in immunocompetent adults and children. *Clin. Microbiol. Infect.* 2004; 10: 640–644.

10. Uhm J, Hamad N, Michelis FV, Shanavas M, Kurwilla J. The risk of polyomavirus BK-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic SCT is associated with myeloablative conditioning, CMV viremia and severe acute GVHD. *Bone Marrow. Transplant.* 2014; 49 (12): 1528–1534.

11. Kloos RQ, Boelens JJ, de Jong TP, Versluys B, Bierings M. Hemorrhagic cystitis in a cohort of pediatric transplantations: incidence, treatment, outcome, and risk factors. *Biol. Blood Marrow. Transplant.* 2013; 19: 1263–1266.

12. Rinaldo CH, Tylden GD, Sharma BN. The human polyomavirus BK (BKPyV): virological background and clinical implications. *APMIS.* 2013; 121: 728–745.

13. Leung AYH, Mak R, Lie AKW, Yuen KY, Cheng VCC, Liang R, Kwong YL. Post-transplant complications. Clinicopathological features and risk factors of clinically overt haemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. *Bone Marrow. Transplantation.* 2002; 29: 509–513.

14. Silva Lde P, Patah PA, Saliba RM, Szweczyk NA, Gilman L. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplants is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity and donor type. *Haematologica.* 2010; 95 (7): 1183–1190.

15. Gilis L, Morisset S, Billaud G, Ducastelle-Leprêtre S, Labussière-Wallet H. Cystitis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow. Transplant.* 2014; 49 (5): 664–670.

16. Зубаровская Л.С. Оценка эффективности высокодозной цитостатической терапии с трансплантацией стволовых

гемопоэтических клеток в лечении гематологических и онкологических заболеваний у детей и подростков: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. СПб., 2003: 31.

17. Kopterides P, Theodorakopoulou M, Mentzelopoulos S, Armaganidis A. Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis successfully treated with conjugated estrogens. *Am. J. Hematol.* 2005; 80: 166–167.

18. Wang CC, Weng TI, Wu ET, Wu MH, Yang RS, Liu SH. Involvement of interleukin-6-regulated nitric oxide synthase in hemorrhagic cystitis and impaired bladder contractions in young rats induced by acrolein, a urinary metabolite of cyclophosphamide. *Toxicol. Sci.* 2013; 131 (1): 302–310.

19. Hale GA, Rochester RJ, Heslop HE, Krance RA, Gingrich JR, Benaim E, Horwitz EM, Cunningham JM, Tong X, Srivastava DK, Leung WH, Woodard P, Bowman LC, Handgretinger R. Hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation in children: Clinical characteristics and outcome. *Biol. Blood Marrow. Transplant.* 2003; 9: 698–705.

20. Haines HL, Laskin BL, Goebel J, Davies SM, Yin HJ, Lawrence J, Mehta PA, Bleasing JJ, Filipovich AH, Marsh RA, Jodele S. Blood, and not urine, BK viral load predicts renal outcome in children with hemorrhagic cystitis following hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow. Transplant.* 2011; 17: 1512–1519.

21. Laskin BL, Denburg M, Furth S, Diorio D, Goebel J, Davies SM, Jodele S. BK viremia precedes hemorrhagic cystitis in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow. Transplant.* 2013; 19: 1175–1182.

22. Уланова Т.С., Карнажицкая Т.Д., Заверненкова Е. Обзор физико-химических методов определения акролина в биосредах человека для задач биомониторинга. *Фундаментальные исследования.* 2014; 4: 375–378.

23. Lee YL, Lin KL, Chuang SM, Lee YC, Lu MC, Wu BN, Wu WJ, F.Yuan SS, Ho WT, Juan YS. Elucidating mechanisms of bladder repair after hyaluronan instillation in ketamine-induced ulcerative cystitis in animal model. *The American Journal of Pathology.* 2017; 187 (9): 1945–1959.

## «Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков»

Авторы: Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю., Максимова О.Г., Кудлай Д.А.

Издательство: Новосибирск Наука, 2018 г.

ISBN 978-5-02-038708-9



В монографии обобщены современные данные литературы и результаты собственных исследований авторов по поводу геморрагических и тромботических заболеваний у детей. Приводятся сведения о механизмах коагуляционного, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и фибринолиза, нарушениях тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, ДВС-синдроме, системным васкулитам и тромбофилиям. Представлены современные аспекты лабораторной диагностики нарушений системы гемостаза, подробная информация об антитромботических и гемостатических лекарственных препаратах, включая современные рекомбинантные и плазматические препараты факторов свертывания. Монография рассчитана на врачей-педиатров, неонатологов, гематологов, акушеров-гинекологов и других специалистов, интересующихся вопросами клинической гемостазиологии. За дополнительной информацией по монографии обращаться к представителю коллектива авторов по эл. адресу [sturov@mail.ru](mailto:sturov@mail.ru) (Стуров Виктор Геннадьевич).