

Этиологические особенности геморрагического цистита после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Васильева В.А., Паровичникова Е.Н., Дроков М.Ю., Кузьмина Л.А., Клясова Г.А., Тихомиров Д.С., Туполева Т.А., Королева О.М., Дубняк Д.С., Михальцова Е.Д., Попова Н.Н., Конова З.В., Савченко В.Г.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Контактный адрес:

Вера Алексеевна Васильева
Эл. почта: vasilievava4@mail.ru

Ключевые слова: геморрагический цистит, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, полиомавирусы, герпесвирусы.

У 267 пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) были проанализированы частота, степень тяжести и факторы риска развития геморрагического цистита (ГЦ). ГЦ был диагностирован у 14,6% (39 пациентов) в сроки от 1 до 139 дней после алло-ТГСК (медиана – 39 дней). ГЦ, ассоциированный с химиотерапией, был определен только у 4 больных. Большую часть составили пациенты с поздним ГЦ вирусной этиологии (19 из 35 больных). Медиана длительности от дня диагностики ГЦ до регресса клинической симптоматики составила 25 дней (от 6 до 133 дней). По данным многофакторного анализа, фактором риска развития ГЦ оказалось выполнение алло-ТГСК от частично совместимого неродственного/гаплоидентичного донора ($p=0,01$). Также было выявлено, что у 82,1% пациентов с ГЦ использовался циклофосфамид в режиме кондиционирования или после алло-ТГСК на +3/+4 дни.

Aetiology of hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Vasilieva V.A., Parovichnikova E.N., Drovkov M.Yu., Kuzmina L.A., Klyasova G.A., Tikhomirov D.S., Tupoleva T.A., Koroleva O.M., Dubnyak D.S., Mikhaltsova E.D., Popova N.N., Konova Z.V., Savchenko V.G.

National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russia

Contacts:

Vera A. Vasilieva
E-mail: vasilievava4@mail.ru

Key words: hemorrhagic cystitis, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, polyomavirus, herpesvirus.

Incidence, severity, and risk factors for hemorrhagic cystitis (HC) were assessed in 267 patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). HC was diagnosed in 14.6% (39 patients) within 1-139 days after allo-HSCT (median duration – 39 days). Chemotherapy-related HC was diagnosed in 4 patients only. The majority (19/35) of patients developed late HC of viral aetiology. Median time from a day of HC diagnosis to clinical symptoms resolution was 25 days (range: 6 to 133 days). Using a multivariate analysis, allo-HSCT from mismatched unrelated/haploidentical donor was found to be a risk factor of HC ($p=0.01$). The analysis also showed that 82.1% of patients with HC received cyclophosphamide as a part of conditioning regimen or +3/+4 days after allo-HSCT.

Введение

Геморрагический цистит (ГЦ) является одним из серьезных осложнений трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Как правило, он ассоциируется с использованием циклофосфамида (ЦФ) в составе режима кондиционирования, а также с персистенцией полиомавирусной инфекции.

ГЦ встречается у 9-41,2% пациентов после алло-ТГСК, часто становится причиной удлинения сроков госпитализации, а в редких случаях приводит и к смерти больных. По данным разных исследователей, летальность на фоне тяжелых инфекционных осложнений и иммунокомпрометированного состояния у больных с тяжелым ГЦ составляет от 30 до 60% [1-4]. Общая выживаемость в течение первого года у пациентов с тяжелым ГЦ составляет всего 16,7% [4]. ГЦ проявляется гематурией и симптомами поражения уротелия мочевого пузыря.

Тяжесть гематурии оценивают в соответствии с критериями, предложенными Droller и соавт. (1982 г.) и делят на 4 степени: I – микрогематурия, II – макрогематурия, III – макрогематурия со сгустками, IV – макрогематурия со сгустками, приводящая к обструкции мочевыводящих путей и тампонаде мочевого пузыря [5].

По срокам развития ГЦ условно разделяют на *ранний*, который развивается через 48-72 часа после последнего дня применения химиотерапевтических препаратов, и связывают с проведенным цитостатическим воздействием во время кондиционирования, и *поздний*, который развивается позднее первой недели и в большей степени ассоциирован с вирусной инфекцией.

К факторам риска развития ГЦ относятся старший возраст, миелоаблативный режим кондиционирования (МАК), неродственная алло-ТГСК, персистенция цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции и наличие острой реакции

«трансплантат против хозяина» (РТПХ) [4, 6-10]. Тромбоцитопения и коагулопатия, несомненно, также являются факторами, способствующими развитию ГЦ [7].

Важным компонентом многих режимов предтрансплантационного кондиционирования является ЦФ [11, 12]. Впервые ГЦ после применения ЦФ был описан в 1961 г. [13]. В ранних исследованиях частота развития цистита после использования ЦФ достигала 70% и зависела от дозы препарата [14]. В качестве профилактического/терапевтического подхода использовался форсированный диурез, промывание мочевого пузыря через мочевой катетер.

В настоящее время известен патогенез ЦФ-ассоциированного ГЦ. При метаболизме ЦФ образуется акролеин, который выводится в неизменном виде с мочой и обладает сильным раздражающим действием. При длительном контакте с эпителием мочевого пузыря акролеин индуцирует изъязвление, воспаление и отек. Использование препарата Месна (2-меркаптоэтансульфоновая кислота), который в результате метаболизма необратимо связывается в почках с акролеином, образуя нетоксичные стабильные соединения, позволило существенно уменьшить частоту развития ГЦ после ЦФ [15, 16]. 2-меркаптоэтансульфоновая кислота стала стандартом профилактики ГЦ после терапии ЦФ, не уменьшая его цитостатического действия. Однако в ряде исследований назначение 2-меркаптоэтансульфоновой кислоты или проведение форсированного диуреза показало одинаковые результаты по предотвращению ГЦ [1]. Таким образом, сочетанное назначение 2-меркаптоэтансульфоновой кислоты и форсированного диуреза позволило значительно уменьшить количество ГЦ, связанных с использованием ЦФ. В свою очередь, дополнительное или пролонгированное назначение 2-меркаптоэтансульфоновой кислоты является необоснованным, т.к. акролеин присутствует в мочевом пузыре не более 24 часов после последнего введения ЦФ.

К факторам, провоцирующим развитие ранней формы ГЦ, можно отнести воздействие таких химиотерапевтических препаратов, как ифосфамид (в процессе метаболизма образуется изофосфорамид мустард и акролеин), бусульфан, этопозид, темозоломид, а также облучение [17, 18].

Развитие ГЦ в поздние сроки констатируют через 1 неделю и более после выполнения алло-ТГСК. Как правило, он ассоциируется с вирусной инфекцией (полиомавирусы, аденовирусы и ЦМВ) [2, 19-21].

Полиомавирусы представляют собой семейство оболочечных ДНК-содержащих вирусов. В соответствии с классификацией Международного комитета по таксономии вирусов (ICTV), ВК-вирусы и JC-вирусы относятся к роду *Betapolyomavirus* и называются человеческий полиомавирус 1 и 2. Наиболее распространенным и подробно изученным возбудителем ГЦ из семейства полиомавирусов является ВК-вирус.

ВК-вирус (название соответствует инициалам пациента) впервые был описан в 1971 г. у пациента после трансплантации почки [22]. К настоящему времени известно, что более 90% населения являются серопозитивными по ВК [23]. Первичное заражение происходит респираторным путем, протекает бессимптомно или суб-

клинически. В дальнейшем вирус переходит в латентное состояние, персистируя в уроэпителии [20]. При развитии иммунокомпрометированного состояния (СПИД, иммуносупрессивная терапия, в том числе моноклональными антителами, состояние после трансплантации органов и тканей), а также в ряде случаев у беременных женщин и пожилых людей возможна реактивация ВК-вируса с развитием тяжелого ГЦ и нефропатии. По той же причине в случае трансплантации почки возможно отторжение трансплантата [24-27].

Цитостатические препараты или облучение, входящие в состав предтрансплантационного кондиционирования, повреждают уроэпителий, провоцируя реактивацию ВК-вируса в период агранулоцитоза после алло-ТГСК. После восстановления показателей крови развивается клеточный иммунный ответ против ВК-инфицированных уроэпителиальных клеток, что приводит к обширному повреждению слизистой и кровотечению [28]. Многими исследователями было доказано, что использование интенсивных режимов кондиционирования, вследствие которых происходит более выраженное эндотелиальное и уроэпителиальное повреждение, ассоциируется с более высокой частотой ВК-вирусного ГЦ [3, 10, 29]. Основным методом детекции ВК-вирусного ГЦ является обнаружение ДНК ВК-вируса в моче методом ПЦР. Выявление ДНК вируса при отсутствии клинических проявлений не обладает диагностической ценностью, поскольку пациенты после алло-ТГСК без ГЦ могут бессимптомно выделять ДНК вируса с мочой [24, 30]. В качестве меры профилактики возможно использование фторхинолонов, в частности цiproфлоксацина, которые блокируют ДНК-гиразу (фермент ряда бактерий и вирусов, относящийся к группе топоизомераз и необходимый для репликации ДНК). Так, у пациентов, получавших длительную профилактику цiproфлоксацином в посттрансплантационном периоде, достоверно реже развивался ВК-ассоциированный ГЦ [31].

JC-вирус (название соответствует инициалам пациента) – это нейротропный вирус, который вызывает прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию, наблюдаемую у иммунокомпрометированных пациентов [32]. Однако имеются клинические наблюдения о JC-вирусном поражении почек и цистите у пациентов после алло-ТГСК. Частота ГЦ после алло-ТГСК составляет примерно 7%, что сопоставимо с частотой развития JC-ассоциированного ГЦ у здоровых людей и указывает на то, что иммунокомпрометированное состояние не увеличивает вероятность развития заболевания [33, 34].

Аденовирусы принадлежат к семейству ДНК-содержащих вирусов, лишенных липопротеиновой оболочки, как и полиомавирусы. Это семейство включает в себя 5 родов. Чаще всего развитие ГЦ ассоциируют с аденовирусом 11 типа [35, 36]. Аденовирусы относят к условно патогенным возбудителям, однако при развитии развернутой аденовирусной инфекции смертельный исход наблюдается более чем в половине случаев после алло-ТГСК [37]. В качестве этиологического агента ГЦ эти вирусы встречаются реже, чем полиомавирусы, в частности ВК. Так, по данным японских авторов, частота аденовирус-ассоциированного ГЦ составляет 7-16%

[36, 38]. При ГЦ возможна сочетанная инфекция, вызванная как аденовирусами, так и полиомавирусами [38].

Цитомегаловирус (ЦМВ) – ДНК-содержащий вирус из подсемейства бетагерпесвирусов (*Betaherpesvirinae*) семейства герпесвирусов (*Herpesviridae*). Первое описание ЦМВ датируется 1881 г., когда в почке мертворожденного ребенка с врожденным сифилисом были выявлены клетки, названные впоследствии «совиный глаз». В 1956 г. М. Смит подробно описала вирус. Он относится к условно патогенным возбудителям, после первичного инфицирования способен к длительной персистенции в организме. Вирус обладает пантропностью и способен поражать практически любые органы и ткани. У иммунокомпрометированных больных он способен вызывать серьезную инфекцию, имеющую различные клинические проявления и требующую проведения патогенетической терапии [39, 40]. Цистит, вызванный ЦМВ, описан у пациентов после алло-ТГСК, однако он встречается существенно реже, чем цистит ВК-вирусной природы [41-43]. При этом в случае персистенции ЦМВ в крови достоверно повышается вероятность развития ГЦ любой другой этиологии [4, 43].

Для лечения ГЦ после алло-ТГСК используют форсированный диурез, а при наличии анемии/тромбоцитопении проводят трансфузии компонентов крови. При вирус-ассоциированных циститах рекомендовано использование противовирусных препаратов (ацикловир, ганцикловир, фоскарнет, рибавирин, цидофовир) [7, 9, 43-45]. В нескольких работах указывается на эффективность терапии ципрофлоксацином при ВК-вирусном цистите [31]. При ГЦ 3-4 степени тяжести возможна постановка проточно-промывной системы (трансуретрально или с помощью цистостомы), описаны случаи успешной терапии с помощью инстилляций формалином, квасцами, нитратом серебра, простагландином E2, фибриновым гелем и т.д. Также применяют гипербарическую оксигенацию, назначают эстрогены; проводят катетеризацию мочеточников, цистоскопию с удалением сгустков, в качестве терапии спасения используют селективную эмболизацию артерий мочевого пузыря [6, 8, 46-52]. В случае развития острой почечной недостаточности необходимо проведение гемодиализа.

Таким образом, ГЦ является распространенным и полиэтиологичным заболеванием, встречающимся у пациентов после алло-ТГСК. Учитывая отсутствие отечественных литературных данных о ГЦ у больных после алло-ТГСК, в нашем исследовании были проанализированы частота, степень тяжести, этиологические факторы ГЦ и определены возможные факторы риска развития этого грозного осложнения.

Материалы и методы

С ноября 2011 г. по февраль 2017 г. в отделении высокодозной химиотерапии гемобластозов и ТКМ ФГБУ НМИЦ гематологии МЗ РФ 267 пациентам с гемобластомами была выполнена алло-ТГСК. У 39 (14,6%) из них отмечалось развитие ГЦ. Клинико-лабораторная характеристика больных с ГЦ представлена в Таблице 1. У 32 (82,1%) был использован ЦФ как в режиме кондиционирования, так и/или после алло-ТГСК на +3/+4

Таблица 1. Характеристика больных с ГЦ

Параметры		Количество больных, n (%)
Пол	Мужской	21 (53,8)
	Женский	18 (46,2)
Диагноз	ОМЛ	17
	ОЛЛ	12
	МДС-МПЗ	5
	ЛПЗ	3
	АА	1
	ХМЛ	1
Статус заболевания	Ремиссия	27 (69,2)
	Прогрессирование заболевания	12 (30,8)
Тип донора	Родственный	11 (28,2)
	Неродственный	28 (71,8)
Совместимость донора	HLA-идентичный	23 (59)
	Частично совместимый/ гаплоидентичный	16 (41)
Кондиционирование	МАК	17 (43,6)
	РКСИ	22 (56,4)
ЦФ	В кондиционировании	15 (38,5)

АА – апластическая анемия; ГЦ – геморрагический цистит; ЛПЗ – лимфолифферативное заболевание; МАК – миелоаблативный режим кондиционирования; МДС-МПЗ – миелодиспластический синдром, миелолифферативное заболевание; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ – острый миелобластный лейкоз; РКСИ – режим кондиционирования сниженной интенсивности; ХМЛ – хронический миелобластный лейкоз; ЦФ – циклофосфамид.

дни. Острая РТПХ во время клинических проявлений ГЦ зарегистрирована у 16 (41%) больных (из них 3-4 степень у 50%).

Диагноз ГЦ устанавливали на основании клинических проявлений: микро- и макрогематурия с дизурическими расстройствами. Степень тяжести ГЦ оценивали в соответствии с критериями М. Droller и соавт. (1982 г.) [5]. Каждому больному выполняли общий анализ мочи, посев мочи и исследование мочи методом ПЦР на наличие ДНК вирусов: ВК, JC, ЦМВ, вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6), вирус простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ-1 и ВПГ-2).

Бактериурию считали диагностически значимой при выделении одного микроорганизма из образцов мочи в количестве $\geq 10^3$ КОЕ/мл.

Статистический анализ данных проводили с использованием статистического пакета IBM SPSS v.23 (США). Для анализа таблиц сопряженности был использован точный критерий Фишера. Анализ влияния факторов проводили с использованием модели пропорциональных рисков Кокса.

Результаты и обсуждение

ГЦ развился у 39 (14,6%) из 267 больных с интервалом от 1 до 139 дней после алло-ТГСК (медиана – 39 дней). При оценке степени тяжести цистита было полу-

чено следующее распределение: I степень – 7 (17,9%) больных, II – 18 (46,2%), III – 10 (25,6%), IV – 4 (10,3%). Медиана длительности от дня постановки диагноза ГЦ до регресса клинической симптоматики составила 25 дней (от 6 до 133 дней).

ГЦ, ассоциированный с проведением химиотерапии (ХТ), развившийся через 48-72 ч после последнего введения ХТ, был диагностирован у 4 (10,2%) больных, что указывает на эффективность проводимых мер профилактики (инфузионная терапия [3 л/м²/сут растворов], 2-меркаптоэтансульфоновая кислота [из расчета 10-20% от дозы ЦФ]). При анализе данных больных с ГЦ, ассоциированным с ХТ, оказалось, что у одного пациента из этой группы при посеве мочи были выделены бактерии (*Staphylococcus epidermidis* 5×10³ КОЕ/мл), а у другого пациента в моче была выявлена ДНК JC-вируса. Специфической терапии в отношении этих возбудителей не проводилось, а положительная динамика была достигнута на фоне увеличения инфузионной нагрузки.

У 35 (89,8%) пациентов был диагностирован поздний ГЦ. Для определения этиологического фактора ГЦ у пациентов из этой группы проводили стандартные клинико-лабораторные исследования. Характеристика выполненных исследований и полученных результатов у 35 больных с ГЦ представлена в Таблице 2.

У 34 из 35 больных с поздним ГЦ было выполнено микробиологическое исследование мочи, из них у 9 (26,4%) были выделены бактерии в диагностически значимом количестве. Только у 4 (11,7%) больных не было сочетания бактерий с вирусами, и эти случаи ГЦ были отнесены к группе бактериальных. Медиана длительности ГЦ бактериальной этиологии составила 11,5 дней (8-34 дней).

Исследование на наличие герпесвирусов было выполнено у 32 больных. У 19 (59,4%) пациентов была обнаружена ДНК этих вирусов в моче, но только у 11 (34,4%) герпесвирусы были единственным этиологическим фактором (ДНК ЦМВ определялась у 3 больных, ВГЧ-6 – у 5 больных, ЦМВ + ВГЧ-6 – у 3 больных). У 4 пациентов определялось сочетание герпесвирусов и полиомавирусов (ВГЧ-6 + ВК-вирус – 2 больных, ЦМВ + ВК-вирус – 1 больной, ЦМВ + ВК-вирус + JC-вирус – 1 пациент). У одного пациента обнаружено сочетание герпесвирусов и бактерий (ВГЧ-6 + *Enterococcus faecium* 5×10⁵ КОЕ/мл), а у 3 пациентов наблюдалось сочетание

герпесвирусов, полиомавирусов и бактерий: у одного больного были определены ЦМВ + ВГЧ-1,2 + ВК-вирус + *Proteus mirabilis* 10⁴ КОЕ/мл; у другого – ВГЧ-6 + ВК-вирус + *Enterococcus faecalis* 10³ КОЕ/мл; у третьего – ВГЧ-6 + ВК-вирус + *Enterococcus faecium* 10³ КОЕ/мл.

Исследование на полиомавирусы проведено у 17 пациентов, из них у 15 (88,2%) был получен положительный результат. Изолированно полиомавирусы выявлены у 7 больных (ВК-вирус – 6, JC-вирус – 1). Эти результаты указывают на существенную роль полиомавирусов в развитии позднего ГЦ и на необходимость проведения этого исследования всем больным с ГЦ. Сочетание полиомавирусов с герпесвирусами описано ранее. У 1 больного было выявлено сочетание ВК-вируса и *E. faecium* 10³ КОЕ/мл.

Таким образом, при выявлении ДНК герпесвирусов и/или полиомавирусов и отрицательном результате бактериологического исследования констатировали ГЦ вирусной этиологии. Медиана длительности этого вида ГЦ составила 42 дня (6-133 дней). Полученные данные сопоставимы с результатами, представленными в других публикациях, где также преобладают поздние ГЦ вирусной этиологии [2, 19-21].

В случае обнаружения в моче бактерий и герпесвирусов и/или полиомавирусов диагностировали ГЦ смешанной этиологии, который был выявлен у 5 пациентов. Сочетание всех трех этиологических агентов отмечалось у 3 больных. Медиана длительности ГЦ смешанной этиологии составила 31 день (11-58 дней).

Стоит отметить, что при ГЦ бактериальной или смешанной этиологии чаще выявлялись грамположительные бактерии рода *Enterococcus* spp.

У 4 пациентов не удалось установить этиологический фактор ГЦ, т.к. у них не было проведено исследование на полиомавирусы, а при микробиологическом исследовании и ПЦР-диагностике герпесвирусов были получены отрицательные результаты.

Для определения значимых факторов, влияющих на развитие ГЦ, был использован многофакторный анализ, в который были включены следующие показатели: использование ЦФ в высоких дозах, возраст больного, наличие острой РТПХ во время клинических проявлений ГЦ, тип донора, режим кондиционирования и выполнение алло-ТГСК вне ремиссии заболевания. Было выявлено значимое влияние на развитие ГЦ такого фактора, как «алло-ТГСК от неродственного частично совместимого или гаплоидентичного донора» (p=0,002) (Рисунок 1).

Это явилось ожидаемым, поскольку при таком виде алло-ТГСК используется более интенсивная иммуносупрессивная терапия. Вероятность развития ГЦ при этих видах трансплантации была установлена во многих исследованиях и связана с более длительной и глубокой иммуносупрессией [7, 9]. Следует отметить, что у 82,1% пациентов с ГЦ был использован ЦФ либо в режиме кондиционирования, либо и/или после алло-ТГСК на +3/+4 дни, однако при многофакторном анализе влияние ЦФ не подтвердилось. В ряде статей, посвященных ГЦ, авторы указывают на наличие взаимосвязи между развитием ГЦ и наличием ЦФ в режимах кондиционирования, используемого в большей степени при МАК [7, 53].

Для лечения ГЦ использовались стандартные под-

Таблица 2. Результаты микробиологических и вирусологических исследований мочи

Микроорганизмы	Количество положительных результатов n/N (%)
Бактерии	9/34 (26,4%)
Изолированно	4/34 (11,7%)
В сочетании	5/34 (17,7%)
Герпесвирусы	19/32 (59,4%)
Изолированно	11/32 (34,4%)
В сочетании	8/32 (25%)
Полиомавирусы	15/17 (88,2%)
Изолированно	7/17 (41,2%)
В сочетании	8/17 (47%)

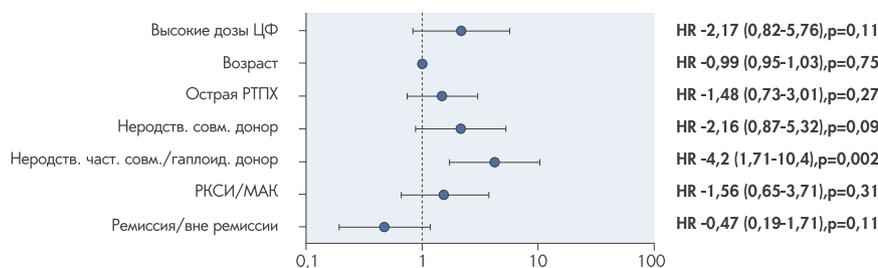


Рисунок 1. Анализ факторов риска развития ГЦ

ходы: форсированный диурез, спазмолитические и обезболивающие препараты, трансфузии компонентов крови, антибактериальные и противовирусные препараты. У 30 (85,7%) пациентов из группы позднего ГЦ потребовалось назначение антимикробных и противовирусных лекарственных средств (антибактериальных – 2, противовирусных [чаще ганцикловир в дозе 10 мг/кг/сут] – 26, антибактериальных + противовирусных – 2; всем пациентам проводилось внутривенное введение препаратов иммуноглобулинов). Только 4 пациентам с ГЦ не назначались противовирусные средства, а положительная динамика была отмечена на фоне инфузионной терапии и дезэскалации иммуносупрессивных препаратов [3]. При обнаружении ВК-вирусной природы ГЦ всем пациентам назначался ципрофлоксацин [31].

ГЦ был успешно излечен у 33 пациентов, и 6 пациентов погибли без клинического разрешения ГЦ: 4 из них на фоне резистентного течения острой РТПХ, глубокого иммунодефицита и тяжелых инфекционных осложнений; 2 – в результате прогрессирования основного заболевания. На момент проведения анализа (октябрь 2017 г.) были живы 26 пациентов. Характеристика причин смерти больных с ГЦ разной степени тяжести представлена в Таблице 3.

Трем больным с ГЦ IV степени тяжести и одному больному с ГЦ III степени тяжести потребовалась установка проточно-промывной системы. Длительность

функционирования данной системы варьировала от нескольких дней до 2-х месяцев. Одному больному из этой группы была выполнена цистостомия и оперативное удаление сгустков. Временный положительный эффект у этого больного был достигнут на фоне внутривенного введения двойных солей, кристаллогидратов сульфатов трех- и одновалентных металлов (квасцов).

Заключение

Выполненный нами анализ позволяет заключить, что ГЦ является частым осложнением (14,6%), развивающимся после алло-ТГСК. Ранний ГЦ, ассоциированный с цитостатическим воздействием, был диагностирован только у 4 из 39 больных в течение 1 недели после последнего дня кондиционирования. Невысокая частота развития раннего ГЦ связана с обязательными мерами профилактики, такими как объемная инфузионная терапия и профилактическое введение 2-меркаптоэтансульфонової кислоты.

Поздний ГЦ составил основную долю случаев (35/39), вирусная этиология была определена у 22 больных из этой группы; особенно стоит отметить необходимость исследования на полиомавирусы. Наличие только бактерий в исследуемых образцах мочи было определено у 4 пациентов, и у 5 пациентов был установлен ГЦ смешанной этиологии.

Медиана длительности от дня диагностики ГЦ до регресса клинической симптоматики составила 25 дней (от 6 до 133 дней). К факторам риска было отнесено выполнение алло-ТГСК от неродственного частично совместимого или гаплоидентичного донора (p=0,002).

Назначение антимикробных и противовирусных препаратов потребовалось 30 (85,7%) пациентам из группы позднего ГЦ. Всем больным проводилось внутривенное введение иммуноглобулинов.

Таким образом, ГЦ является частым и серьезным осложнением, которое требует тщательной диагностики, прецизионной и длительной терапии в зависимости от выявленного инфекционного агента, а также массивной сопроводительной терапии.

Таблица 3. Причины смерти больных с ГЦ различной степени тяжести

Степень тяжести ГЦ (всего пациентов)	Причина смерти	Количество умерших пациентов
I (n=7)	Рецидив/прогрессирование заболевания	1
II (n=18)	Рецидив/прогрессирование заболевания	5
	Острая РТПХ	2
	Инфекция на поздних сроках	1
III (n=10)	Рецидив/прогрессирование заболевания	1
	Острая РТПХ	1
IV (n=4)	Острая РТПХ	1
	Инфекция на ранних сроках	1

Литература

- Shepherd J.D., Pringle L.E., Barnett M.J., et al. Mesna versus hyperhydration for the prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 1991;9(11):2016-2020.
- Tomonari A., Takahashi S., Ooi J., et al. Hemorrhagic cystitis in adults after unrelated cord blood transplantation: a single-institution experience in Japan. *Int J Hematol*. 2006;84(3):268-271.
- Silva L de P., Patah P.A., Saliba R.M., et al. 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.
- Arai Y., Maeda T., Sugiura H., et al. Risk factors for and prognosis of hemorrhagic cystitis after allogeneic stem cell transplantation: retrospective analysis in a single institution. *Hematology*. 2012;17(4):207-214.
- Droller M.J., Saral R., Santos G. Prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *Urology*. 1982;20(3):256-258.
- Seber A., Shu X., Defor T., Sencer S., Ramsay N. Risk factors for severe hemorrhagic cystitis following BMT. *Bone Marrow Transplant*. 1999;23(1):35-40.
- Lunde L.E., Dasaraju S., Cao Q., et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors, graft source and survival. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(11):1432-1437.
- Cheuk D.K.L., Lee T.L., Chiang A.K.S., et al. Risk factors and treatment of hemorrhagic cystitis in children who underwent hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Int*. 2007;20(1):73-81.
- Gargiulo G., Orlando L., Alberani F., et al. Haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplantation (HSCT): a prospective observational study of incidence and management in HSCT centres within the GITMO network (Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo). *Ecantermedscience*. 2014;8:420.
- Semenova E.V., Stancheva N.V., Alyanskiy A.L., et al. Allogeneic hematopoietic stem cells transplantation with reduced intensity conditioning regimen in children and adolescents with unfavorable forms of acute lymphoblastic leukemia. *Onkogematologija*. 2014;6(4):19-26. Russian. (Семенова Е.В., Станчева Н.В., Алянский А.Л. и соавт. Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток с режимами кондиционирования со сниженной интенсивностью доз у детей и подростков с прогностически неблагоприятными формами острого лимфобластного лейкоза. *Онкогематология*. 2014;6(4):19-26.)
- Luznik L., Engstrom L.W., Iannone R., Fuchs E.J. Posttransplantation cyclophosphamide facilitates engraftment of major histocompatibility complex-identical allogeneic marrow in mice conditioned with low-dose total body irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8(3):131-138.
- Drokov M.Yu., Parovichnikova E.N., Kuzmina L.A., et al. Allogeneic bone marrow transplantation without pretransplantation conditioning and tolerance induction by cyclophosphamide and mesenchymal stromal cells. *Gematologija i transfuziologija*. 2014;59:42-46. Russian. (Дроков М.Ю., Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А. и соавт. Трансплантация аллогенного костного мозга без проведения предтрансплантационного кондиционирования с использованием циклофосфамида и мезенхимальных стромальных клеток в качестве индукции толерантности. *Гематология и трансфузиология*. 2014;59:42-46.)
- Philips F.S., Sternberg S.S., Cronin A.P., Vidal P.M. Cyclophosphamide and urinary bladder toxicity. *Cancer Res*. 1961;21:1577-1589.
- Buckner C.D., Rudolph R.H., Fefer A., et al. High-dose cyclophosphamide therapy for malignant disease. Toxicity, tumor response, and the effects of stored autologous marrow. *Cancer*. 1972;29(2):357-365.
- Brock N., Pohl J., Stekar J. Studies on the urotoxicity of oxazaphosphorine cytostatics and its prevention. 2. Comparative study on the uroprotective efficacy of thiols and other sulfur compounds. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1981;17(11):1155-1163.
- Scheef W., Klein H.O., Brock N., et al. Controlled clinical studies with an antidote against the urotoxicity of oxazaphosphorines: preliminary results. *Cancer Treat Rep*. 1979;63(3):501-505.
- Islam R., Isaacson B.J., Zickerman P.M., Ratanawong C., Tipping S.J. Hemorrhagic cystitis as an unexpected adverse reaction to temozolomide: case report. *Am J Clin Oncol*. 2002;25(5):513-514.
- Manikandan R., Kumar S., Dorairajan L.N. Hemorrhagic cystitis: A challenge to the urologist. *Indian J. Urol*. 2010;26(2):159-166.
- Apperley J.F., Rice S.J., Bishop J.A., et al. Late-onset hemorrhagic cystitis associated with urinary excretion of polyomaviruses after bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1987;43(1):108-112.
- Dropulic L.K., Jones R.J. Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(1):11-18.
- Spach D.H., Bauwens J.E., Myerson D., Mustafa M.M., Bowden R.A. Cytomegalovirus-induced hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis*. 1993;16(1):142-144.
- Gardner S.D., Field A.M., Coleman D.V., Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet*. 1971;1(7712):1253-1257.
- Hirsch H.H., Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(10):611-623.
- Arthur R.R., Shah K.V., Baust S.J., Santos G.W., Saral R. Association of BK Viruria with Hemorrhagic Cystitis in Recipients of Bone Marrow Transplants. *N Engl J Med*. 1986;315(4):230-234.
- Pappo O., Demetris A.J., Raikow R.B., Randhawa P.S. Human polyoma virus infection of renal allografts: histopathologic diagnosis, clinical significance, and literature review. *Mod Pathol*. 1996;9(2):105-109.
- Coleman D.V., Gardner S.D., Mulholland C., et al. Human polyomavirus in pregnancy. A model for the study of defence mechanisms to virus reactivation. *Clin Exp Immunol*. 1983;53(2):289-296.
- Kitamura T., Aso Y., Kuniyoshi N., Hara K., Yogo Y. High incidence of urinary JC virus excretion in nonimmunosuppressed older patients. *J Infect Dis*. 1990;161(6):1128-1133.
- Leung A.Y.H., Yuen K.-Y., Kwong Y.-L. Polyoma BK virus and haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplantation: a changing paradigm. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(11):929-937.
- Gorczyńska E., Turkiewicz D., Rybka K., et al. Incidence, clinical outcome, and management of virus-induced hemorrhagic cystitis in children and adolescents after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(10):797-804.
- Leung A.Y., Suen C.K., Lie A.K., et al. Quantification of polyoma BK viruria in hemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. *Blood*. 2001;98(6):1971-1978.
- Miller A.N., Glode A., Hogan K.R., et al. Efficacy and safety of ciprofloxacin for prophylaxis of polyomavirus BK virus-associated hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(8):1176-1181.
- Khalili K., Gordon J., White M.K. The Polyomavirus, JCV, and Its Involvement in Human Disease. In: *Polyomaviruses and Human Diseases*. New York, NY: Springer New York; 2006. pp. 274-287.
- Ahsan N., Shah K.V. Polyomaviruses and Human Diseases. In: *Polyomaviruses and Human Diseases*. New York, NY: Springer New York; 2006. pp. 1-18.
- Manna P., Grantham K., Reddy S., Nath R. JC virus reactivation in hemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation patients. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2005;11(2):73.
- Mufson M.A., Belshe R.B. A review of adenoviruses in the etiology of acute hemorrhagic cystitis. *J Urol*. 1976;115(2):191-194.
- Miyamura K., Takeyama K., Kojima S., et al. Hemorrhagic cystitis associated with urinary excretion of adenovirus type 11 following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1989;4(5):533-535.
- Neofytos D., Ojha A., Mookerjee B., et al. Treatment of Adenovirus Disease in Stem Cell Transplant Recipients with Cidofovir. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(1):74-81.

38. Akiyama H., Kurosu T., Sakashita C., et al. Adenovirus is a key pathogen in hemorrhagic cystitis associated with bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis.* 2001;32(9):1325-1330.
39. Tomblyn M., Chiller T., Einsele H., et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(10):1143-1238.
40. Troickaja V.V. Diagnosis and treatment of cytomegalovirus infection in patients with hemoblastosis. PhD thesis. Moscow, 2004. 154 p. Russian. (Троицкая В.В. Диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у больных гемобластомами. Диссертация ... кандидата медицинских наук. Москва, 2004. 154 с.)
41. Tutuncuoglu S.O., Yanovich S., Ozdemirli M. CMV-induced hemorrhagic cystitis as a complication of peripheral blood stem cell transplantation: case report. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(3):265-266.
42. Ferrara J.L., Levy R., Chao N.J. Pathophysiologic mechanisms of acute graft-vs.-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1999;5(6):347-356.
43. Han T-T., Xu L-P., Liu D-H., et al. Cytomegalovirus is a potential risk factor for late-onset hemorrhagic cystitis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 2014;89(1):55-61.
44. Miyamura K., Hamaguchi M., Taji H., et al. Successful ribavirin therapy for severe adenovirus hemorrhagic cystitis after allogeneic marrow transplant from close HLA donors rather than distant donors. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25(5):545-548.
45. Held T.K., Biel S.S., Nitsche A., et al. Treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis and simultaneous CMV reactivation with cidofovir. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26(3):347-350.
46. Garat J.M., Martínez E., Aragona F. Open instillation of formalin for cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in a child. *Eur Urol.* 1985;11(3):192-194.
47. Arrizabalaga M., Extramiana J., Parra J.L., et al. Treatment of massive haematuria with aluminous salts. *Br J Urol.* 1987;60(3):223-226.
48. Jerkins G.R., Noe H.N., Hill D.E. An unusual complication of silver nitrate treatment of hemorrhagic cystitis: case report. *J Urol.* 1986;136(2):456-458.
49. Laszlo D., Bosi A., Guidi S., et al. Prostaglandin E2 bladder instillation for the treatment of hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Haematologica.* 1995;80(5):421-425.
50. Hattori K., Yabe M., Matsumoto M., et al. Successful hyperbaric oxygen treatment of life-threatening hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27(12):1315-1317.
51. Giné E., Rovira M., Real I., et al. Successful treatment of severe hemorrhagic cystitis after hemopoietic cell transplantation by selective embolization of the vesical arteries. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31(10):923-925.
52. Cesaro S., Brugiolo A., Faraci M., et al. Incidence and treatment of hemorrhagic cystitis in children given hematopoietic stem cell transplantation: a survey from the Italian association of pediatric hematology oncology-bone marrow transplantation group. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32(9) 925-931.
53. Ayas M., Siddiqui K., Al-Jefri A., et al. Factors affecting the outcome of related allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with Fanconi Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(10):1599-1603.