

Геморрагический цистит у женщин: эпидемиология, этиология, патогенез, диагностика

О.Б.Лоран[✉], Л.А.Синякова, Я.И.Незовибатько

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

[✉]olegloran@gmail.com

Геморрагический цистит (ГЦ) в структуре воспалительных заболеваний нижних мочевых путей составляет от 5 до 10%, в последнее время наметилась тенденция увеличения числа больных с указанным заболеванием. ГЦ может являться осложнением противоопухолевой химио- или лучевой терапии у пациентов со злокачественными опухолями органов малого таза. Однако наиболее часто ГЦ возникает у женщин, страдающих хронической герпес-вирусной инфекцией. Учитывая многообразие этиологических факторов, приводящих к возникновению ГЦ, имеют место различные патофизиологические механизмы развития заболевания, что требует индивидуального подхода, разработки алгоритмов обследования и ведения указанных пациентов. Статья включает обзор зарубежных и отечественных научных публикаций, посвященных эпидемиологии, этиологии, патогенезу и диагностике ГЦ.

Ключевые слова: геморрагический цистит, лучевая терапия, химиотерапия, циклофосфамид, полиомавирусы, вирус простого герпеса 1 и 2-го типа.

Для цитирования: Лоран О.Б., Синякова Л.А., Незовибатько Я.И. Геморрагический цистит у женщин: эпидемиология, этиология, патогенез, диагностика. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 50–55. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.50-55

Review

Hemorrhagic cystitis in women: epidemiology, etiology, pathogenesis, diagnosis

О.Б.Лоран[✉], Л.А.Синякова, Я.И.Незовибатько

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

[✉]olegloran@gmail.com

Abstract

Hemorrhagic cystitis (HC) in the structure of inflammatory diseases of the lower urinary tract occupies from 5 to 10%, and recently there has been a tendency to increase the number of patients with this disease. HC may be a complication of antitumor chemo- or radiation therapy in patients with malignant tumors of the pelvic organs. However, the most common HC occurs in women with chronic herpes-viral infection. Given the variety of etiological factors leading to the onset of HC, various pathophysiological mechanisms of the disease development take place, which requires an individual approach, the development of examination algorithms and the management of these patients. The article includes a review of foreign and domestic scientific publications on the epidemiology, etiology, pathogenesis and diagnosis of HC.

Key words: hemorrhagic cystitis, radiation therapy, chemotherapy, cyclophosphamide, polyomaviruses, herpes simplex virus type 1 and type 2.

For citation: Loran O.B., Sinyakova L.A., Nezovibatko Ya.I. Hemorrhagic cystitis in women: epidemiology, etiology, pathogenesis, diagnosis. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 50–55. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.50-55

Введение

Циститом болеют преимущественно женщины, что связано с анатомо-физиологическими и гормональными особенностями женского организма. В России ежегодно регистрируют 26–36 млн случаев цистита. В течение жизни острый цистит переносят 20–25% женщин, у каждой 3-й из них в течение года возникает рецидив заболевания.

Геморрагический цистит (ГЦ) – одна из форм цистита, главной отличительной особенностью которой считается появление на фоне дизурических явлений примеси крови в моче, определяемой на глаз (макрогематурия) или лабораторно (микрогематурия). Гематурия свидетельствует о значительной глубине повреждения многослойного эпителия (уротелия) слизистой оболочки мочевого пузыря (МП), а также распространении деструктивного процесса на эндотелий капилляров его микроциркуляторного русла [1, 2].

Доля ГЦ в общем числе случаев заболеваемости циститом невелика и составляет, по разным данным, от 5 до 10%. Однако данная форма цистита является одной из наиболее опасных и во всех случаях требует экстренной госпитализации в урологический стационар для исключения онкологических заболеваний органов мочевой (рак МП, папиллярные опухоли верхних мочевых путей) и репродуктивной (рак шейки матки) систем, мочекаменной болезни.

Эпидемиология и этиология

Этиология ГЦ включает в себя неинфекционные (лучевая – ЛТ, химиотерапия) и инфекционные (бактериальная, вирусная, грибковая инфекции) факторы.

Лучевой ГЦ

ЛТ – наиболее частая причина неинфекционного ГЦ у пациентов со злокачественными образованиями органов малого таза. По данным разных авторов, это осложнение возникает у 5–25% пациентов [3–6]. Ожидается, что внедрение в практику конформной радиотерапии и стереотаксической радиохирургии (кибернож, протонная терапия) со временем снизит заболеваемость лучевым ГЦ до 10% и менее [3]. Другие авторы считают, что в связи со старением населения [7] и тенденцией к расширению показаний для ЛТ у пациентов с онкологическими заболеваниями может возрасти заболеваемость лучевым ГЦ, несмотря на техническое совершенствование оборудования для доставки необходимой дозы облучения к очагу [6]. В зависимости от суммарной дозы и ширины поля облучения, количества фракций, режима ЛТ радиационная токсичность на МП может развиваться в процессе лечения или проявиться даже через 10 лет [3, 6, 8]. Медиана интервала между началом ЛТ и регистрацией ГЦ составляет 35,5 мес (в среднем 58 мес) [9]. J.Palou и соавт. в своем крупном ретроспективном исследовании установили, что из 156 пациентов с

лучевым ГЦ, получавших лечение с 1986 по 2014 г., на больных раком предстательной железы приходилось 90%, шейки матки – 6%, МП – 2%, прямой кишки – 1%, других органов – 1% [10]. Ретроспективное исследование S.Levenback и соавт. включает в общей сложности 1784 пациентки с раком шейки матки стадии T1b, получавших ЛТ в период с 1960 по 1989 г. В большинстве случаев пациенткам проводилась комбинированная дистанционная и внутривидовая ЛТ. Выявлены 116 (6,5%) пациенток с ГЦ, из которых у 59% были незначительные проявления гематурии, у 23% – хронический лучевой ГЦ, 18% потребовалась госпитализация для оказания медицинской помощи. Авторами установлено, что риск развития осложнений при лучевом ГЦ, требующих оперативного вмешательства или способных привести к летальному исходу, составляет 1,0, 1,4, 2,3% через 5, 10 и 20 лет соответственно [9].

Лекарственные препараты, вызывающие ГЦ

ГЦ может развиваться на фоне приема лекарственных препаратов, включая химиотерапевтические, наиболее часто возникает при использовании таких препаратов, как оксазафосфоринные соединения – циклофосфамид и ифосфамид (синтетические аналоги), которые используются во многих протоколах химиотерапии онкологических заболеваний, неходжкинской лимфомы (как часть схемы СНОР), рака молочной железы [11]. Циклофосфамид также применяется при лечении некоторых системных заболеваний, таких как гранулематоз Вегенера и ревматоидный артрит. При использовании циклофосфамида частота развития ГЦ составляет от 2 до 40%, а токсичность зависит от дозы препарата. Побочные эффекты обычно наблюдаются после перорального приема более 90 г препарата и внутривенной дозы более 18 г. Чаще ГЦ встречается у пациентов, получающих внутривенное лечение.

Сообщалось, что бусульфамид (производное метансульфоновой кислоты), применяемый для лечения хронического миелолейкоза, вызывает ГЦ примерно у 16% пациентов, так же как и алкилирующие препараты, такие как тиотепид, темозоломид и 9-нитрокамптотедин (ингибитор топоизомеразы I) [12]. Пенициллин и его синтетические производные (метициллин, карбенициллин, тикарциллин, пиперациллин) [13] в редких случаях вызывают ГЦ.

В одном из исследований [14] представлены данные, что лечение даназолом, полусинтетическим анаболическим стероидом, 69 пациентов с наследственной ангиодистрофией вызвало ГЦ у 13 (19%) больных. Интересно, что появление ГЦ у этих пациентов последовало после многолетнего бессимптомного лечения препаратом. Гематурия развивалась через 30–77 мес терапии и почти во всех случаях исчезала после прекращения приема препарата.

Инфекция

Независимо от предполагаемых этиологических агентов, инфекционную этиологию следует искать в рамках первоначальной оценки, даже в условиях радиационного или химического воздействия, поскольку инфекция может служить фактором усиления клинических проявлений. Бактериальные, грибковые, паразитарные и особенно вирусные инфекции МП у пациентов с ослабленным иммунитетом часто осложняются кровотечением.

Самой распространенной причиной цистита является бактериальная инфекция, также цистит может быть вирусной этиологии. Более 50% женщин переносят хотя бы один эпизод инфекции мочевых путей в течение своей жизни, 20–30% пациенток испытывают рецидив в течение 3 мес после первого эпизода инфекции мочевых путей, около 10–20% из них страдают рецидивирующим циститом в течение всей жизни. Диагноз «рецидивирующий цистит» подразумевает 2 обострения цистита в течение 6 мес или 3 обострения в течение года [15]. Именно рецидиви-

рующий цистит – фактор риска дальнейшего развития геморрагических проявлений. Наиболее частыми бактериальными возбудителями цистита, в том числе ГЦ, являются *Escherichia coli* (70–95% случаев) и *Staphylococcus saprophyticus* (5–10%). Иногда обнаруживаются другие возбудители семейства *Enterobacteriaceae*: *Proteus mirabilis* и *Klebsiella* spp. [16, 17].

Дети и пациенты с ослабленным иммунитетом чувствительны к развитию вирусного ГЦ. Вызывают ГЦ полиомавирус человека 1 (ВК-вирус) [18–25], аденовирус 7, 11, 34 и 35-го типов [26–28], цитомегаловирус [29–31], полиомавирус человека 2 (JS-вирус) [31] и вирус простого герпеса 1 и 2-го типов [32, 33]. Полиомавирус часто встречается у детей и бессимптомно локализуется в почках и других органах. Когда иммунная система скомпрометирована (как у людей, подвергшихся химиотерапии или иммуносупрессии после трансплантации костного мозга, стволовых клеток и паренхиматозных органов), вирус реактивируется, что может приводить к развитию ГЦ. Сообщается, что полиомавирус вызывает ГЦ у 5,7–7,7% реципиентов трансплантата костного мозга. Клиническая манифестация ВК-вируса развивается в сроки от 1 до 4 мес после трансплантации.

Исследование, включающее 339 пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, выявило 24% заболеваемость ГЦ, ассоциированного с полиомавирусом. Авторы исследования выявили 3 клинических фактора, связанных с ГЦ у этих пациентов: миелоаблативное кондиционирование, вирусемия цитомегаловируса и острую болезнь трансплантата против хозяина [34].

В исследовании L.Lunde и соавт. 1321 аллогенного реципиента после трансплантации гемопоэтических клеток у 219 (16,6%) развился ГЦ. ВК-вирус выявлен у 109 (90%) пациентов с ГЦ при медиане в 22 дня [35].

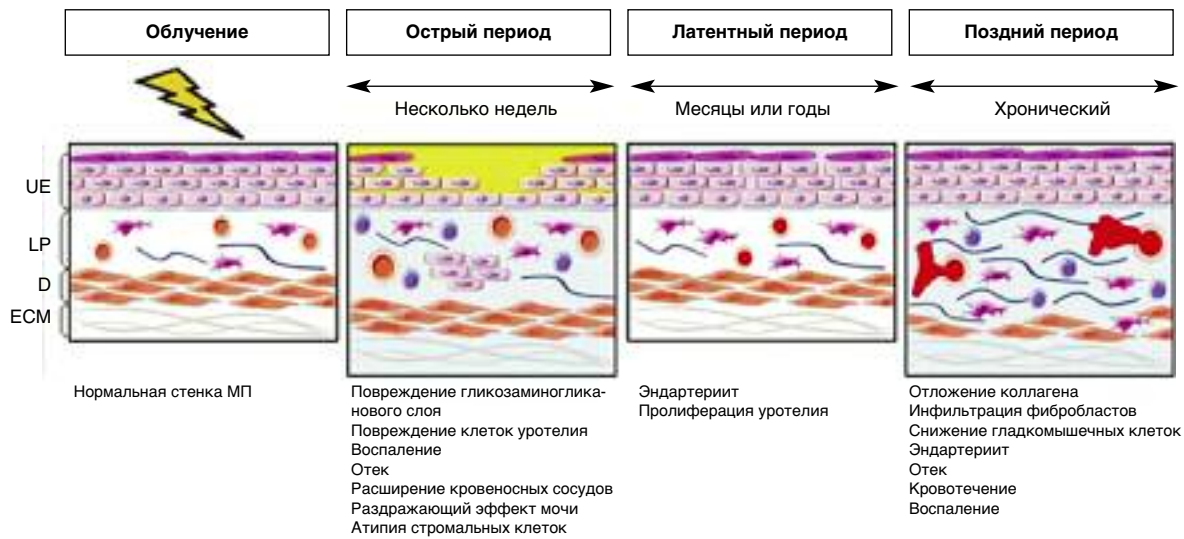
В Польше изучалась этиология ГЦ у 102 детей, которым была проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Схема подготовки больных к трансплантации костного мозга состояла из высокодозной химиотерапии (n=83) или тотального облучения тела (n=19). С целью выявления вирусов выполнялась полимеразная цепная реакция (ПЦР) мочи и сыворотки крови всем пациентам. Вирусная ДНК была обнаружена в моче 56 (54,9%) детей: ВК-вирус у 48 (47%); JS-вирус – 4 (3,9%); аденовирус – у 4 (3,9%). ГЦ наблюдался у 26 (25,5%) детей. У всех детей была обнаружена вирусемия: ВК-вирус у 21 (80,8%) ребенка, аденовирус – 4 (14,4%) и JS-вирус – у 1 (3,8%) [36].

Патогенез

Лучевой ГЦ

Повреждение МП при лучевом ГЦ развивается по определенному пути, представленному на рис. 1. Ионизирующее излучение приводит как к ранней, так и поздней гибели клеток. Под влиянием радиации вода распадается на свободные радикалы кислорода, этот процесс получил название радиолитиза. Образовавшиеся свободные радикалы кислорода вызывают повреждение клеточной мембраны путем перекисного окисления липидов, приводя к немедленной гибели клеток либо к генетическому повреждению путем воздействия на ДНК. В то же время генетическое повреждение может быть вызвано прямым поглощением излучения ДНК. Таким образом, излучение большой энергии приводит к мутации или сбою репликации и в конечном итоге к гибели клетки. Этот принцип лежит в основе ЛТ, направленной против раковых клеток. В связи с медленным клеточным обменом МП особенно чувствителен к излучению. Лучевая терапия вызывает повреждение МП на нескольких уровнях. Ранние симптомы вызваны повреждением гликозаминогликанового слоя и уротелия [37, 38]. Из-за потери этого защитного барьера моча может вы-

Рис. 1. Этапы развития лучевого ГЦ (3 периода): острый обратимый воспалительный период, латентный бессимптомный период, поздний хронический воспалительный период. Каждый период характеризуется специфическими патологическими изменениями [40].



Примечание. EU – уротелий, LP – собственная пластинка, D – детрузор, ECM – внеклеточный матрикс.

зывать раздражение и воспалительную реакцию стенки МП. Во время латентного периода симптомы, возникающие в острой стадии, разрешаются, однако патологический процесс не купируется, а приобретает вялотекущий характер. В период позднего ответа симптомы бывают вызваны повреждением сосудов и гладкомышечных клеток. Ионизирующее излучение патологически влияет на сосуды стенки МП, вызывая микроскопический прогрессирующий облитерирующий эндартериит, который приводит к ишемии слизистой оболочки МП и ее изъязвлению, что является причиной кровотечения [39]. В поврежденных участках МП развивается неоваскуляризация, создающая характерную цистоскопическую картину. Новообразованные сосуды более хрупкие и кровоточат при растяжении стенок МП, незначительной травме или малейшем раздражении слизистых оболочек. Происходит кровоизлияние в подслизистую оболочку и выраженная макрогематурия. Потеря клеток гладкой мускулатуры приводит к отложению коллагена, в результате чего снижается сократительная способность МП [40].

ГЦ, ассоциированный с химиотерапией

Среди существующих химиопрепаратов циклофосфамид и ифосфамид наиболее часто вызывают ГЦ.

Циклофосфамид под действием микросомальных клеток печени распадается на гидроксициклофосфамид, который затем превращается в альдофосфамид. Он подвергается дальнейшему метаболизму в фосфорамид (активный противоопухолевый метаболит) и акролеин, который не обладает значительной противоопухолевой активностью, но токсичен для уротелия [41]. Аналогично ифосфамид метаболизируется в ифосфорамид и акролеин.

Этот альдегид также является основным компонентом сигаретного дыма и обугленного мяса.

В эксперименте на мышах акролеин вызывал высвобождение медиаторов воспаления, таких как фактор некроза опухоли α , интерлейкин-1 β и эндогенный оксид азота, вызывающие отек слизистой оболочки МП, сосудистое расширение и повышенную хрупкость капилляров, приводящие к кровотечениям [42].

Доказано, что акролеин может непосредственно механически расщеплять белки и разрушать нити ДНК, учитывая, что он имеет реакционноспособный ненасыщенный остаток альдегида, вызывающий гибель клеток [43]. Кроме того, акролеин увеличивает количество активных

форм кислорода в уротелии, катализируя реакцию глутатиона с пропиональдегидом, который активирует апоптотический путь (NF- κ B) и взаимодействует с несколькими ферментами, прежде всего ксантиноксидазой и альдегиддегидрогеназой, с образованием супероксидных радикалов, таких как пероксинитрит [44]. Пероксинитрит вызывает одонитевые разрывы ДНК, активируя гены репарации ДНК, происходит истощение никотинамидадениндинуклеотида и аденозинтрифосфата, источников энергии клетки [45]. Этот порочный цикл продолжается до тех пор, пока все источники энергии не истощатся и синтез белка уже станет невозможным, в этот момент клетка погибает. Акролеин экскретируется в неизменном виде с мочой, поэтому МП, являющийся резервуаром для мочи, наиболее уязвим из-за длительного воздействия акролеина на уротелий. Так как акролеин разрушает уротелий, лежащие в основе гладкомышечные волокна и кровеносные сосуды детрузора подвергаются воздействию мочи, что приводит к дальнейшей гибели клеток. В хронических случаях прогрессирующий фиброз стенки может приводить к образованию фиброзного микроцистита [46, 47].

Вирусный ГЦ

Полиомавирусы относятся к семейству *Polyomaviridae*, состоящему из 4 родов и 68 видов. Одни из самых малоизученных вирусов на сегодня. Имеется достоверная информация о 13 видах полиомавирусов, поражающих людей. Наиболее изучены из них ВК-вирус и JC-вирус. С 2016 г. названия «ВК-вирус» и «JC-вирус», которые соответствовали инициалам больных, у которых они были впервые обнаружены в 1971 г., считаются устаревшими. В настоящее время в научной литературе применяются следующие названия указанных вирусов: «полиомавирус человека 1» и «полиомавирус человека 2». Полиомавирусы широко распространены в человеческой популяции, антитела к ним присутствуют более чем у 80% взрослого населения. После первичного полиомавирусного инфицирования у человека развивается пожизненная персистентная инфекция, которая не опасна. Так как тропизм полиомавируса направлен преимущественно на эпителий мочевыделительной системы, у людей с иммунодефицитом вирус может вызвать ГЦ [48].

Предполагают, что инфицирование МП вирусом происходит гематогенно. Вирус нарушает функцию нервной и

Рис. 2. Ультразвуковая картина утолщения стенки МП с отеком, воспалительной реакцией вокруг стенки МП, гиперваскуляризацией со сгустками в полости МП [55].



Рис. 3. Ультразвуковая картина утолщения стенки МП за счет отека слизистой и подслизистой стенок МП, гиперваскуляризации [55].



сосудистой системы, вызывает микроциркуляторные нарушения в стенке МП. Вирусный цистит может стать фоном для развития бактериального воспаления МП [49].

Однако наиболее часто ГЦ развиваются у пациентов, пораженных вирусом простого герпеса 2-го типа (генитальный герпес). Кроме этого, ГЦ может быть вызван вирусом простого герпеса 1-го типа [50].

Диагностика

Клиническая картина ГЦ характеризуется болезненным учащенным мочеиспусканием малыми порциями, императивными позывами, гематурией. Как правило, это терминальная или тотальная гематурия разной степени выраженности, начиная от микрогематурии (7–53%) и заканчивая интенсивной макрогематурией (0,6–15%) с бесформенными сгустками вплоть до тампонады МП [51]. Настороженность должна вызывать безболевая гематурия, особенно с червеобразными сгустками, требующая обязательного исключения онкологического заболевания. Боли в поясничной области до начала гематурии характерны для мочекаменной болезни.

На основании выраженности гематурии M.Droller и соавт. была предложена шкала оценки тяжести геморрагического цистита [52, 53]. Основное использование шкалы – стандартизация научных исследований, посвященных ГЦ:

0 – отсутствие ирритативной симптоматики или кровотечения;

1 – микрогематурия;

2 – макрогематурия;

3 – макрогематурия с небольшими сгустками;

4 – массивная макрогематурия, требующая отмывания сгустков, способных вызвать тампонаду МП.

Большую диагностическую ценность имеет анамнез жизни больного. В беседе с пациентом следует узнать о наличии в анамнезе рецидивирующего цистита, мочекаменной болезни, верифицированных онкологических, гематологических заболеваний, инфекций, передаваемых половым путем, лабиального или генитального герпеса, других вирусных заболеваний, наличии контакта с больными туберкулезом. Лекарственный анамнез должен включать в себя информацию об использовании пациентом антикоагулянтов, дезагрегантов, химиопрепаратов, иммуносупрессоров. Больные, перенесшие ЛТ, трансплантацию органов и тканей, в большинстве случаев хорошо осведомлены о своей истории болезни.

При осмотре пациентов особое внимание следует уделить пальпации МП: переполненный МП определяется над лоном, притупление перкуторного звука над лоном характерно для наличия сгустков, тампонирующих полость МП.

Все женщины должны быть осмотрены на гинекологическом кресле в зеркалах с целью исключения гинекологических заболеваний.

Лабораторная диагностика включает общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, биохимический анализ крови, бактериологическое исследование мочи, цитологическое исследование мочи на атипичные клетки, коагулограмму.

При интенсивной макрогематурии следует обратить внимание на показатели гемоглобина и гематокрита.

Отсутствие лейкоцитурии, наличие до 2 тыс. лейкоцитов в 1 мл мочи, стерильный бактериологический анализ мочи дают основание заподозрить вирусную природу ГЦ или неинфекционный ГЦ. Дальнейшее подтверждение вирусной этиологии заболевания и конкретного возбудителя осуществляется за счет иммуноферментного анализа крови с определением титра антител к предполагаемому вирусу (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay – ELISA) [54] и ПЦР мочи в режиме реального времени. В основе ПЦР real time лежит принцип флуоресцентной детекции продуктов ПЦР непосредственно в ходе амплификации, что существенно снижает ложноположительные результаты [53].

При дифференциальной диагностике неочевидное значение имеют инструментальные методы исследования. Ультразвуковое исследование мочевыделительной системы с цветовым доплеровским картированием позволяет определить количество остаточной мочи, нарушение уродинамики, выявить сгустки в МП, предположить наличие опухоли МП (пристеночные образования).

Ультразвуковыми признаками ГЦ являются утолщение стенки МП за счет отека слизистой и/или подслизистой оболочек, снижение четкости контура МП, гиперваскуляризация, сгустки в полости МП (рис. 2, 3) [55].

При подозрении на наличие мочекаменной болезни пациенту показано выполнение мультиспиральной компьютерной томографии мочевыделительной системы. Для исключения папиллярных опухолей верхних мочевых путей применяется мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным усилением или магнитно-резонансная урография. При получении сомнительных результатов выполняется уретеропиелоскопия.

Рис. 4. Ткань МП с распадом клеточных ядер и включениями вируса герпеса [56].

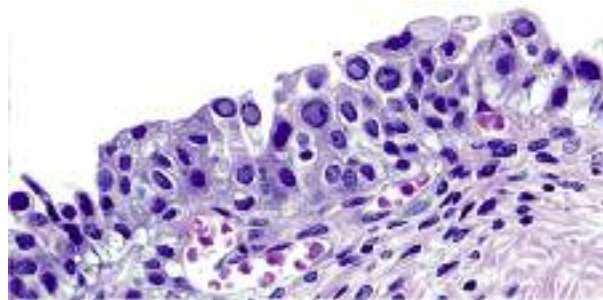
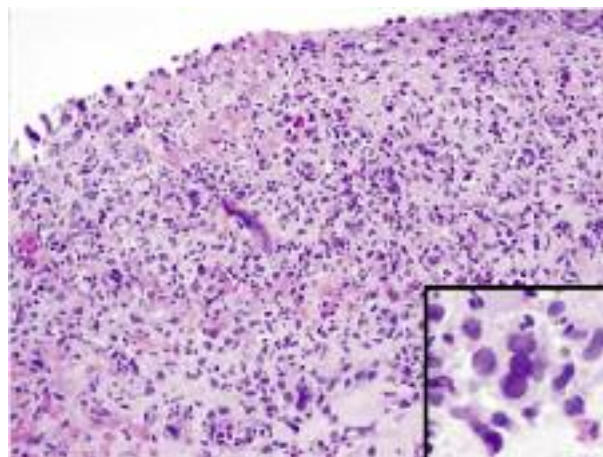


Рис. 5. Гистологическая картина папиломавируса человека 1 (BK-вируса) [56].



В период ремиссии пациентам проводится цистоскопия, при выявлении патологических участков – щипковая биопсия стенки МП. Цистоскопическая картина при ГЦ характеризуется усилением сосудистого рисунка, участками гиперемии слизистой МП, кровоточащей при контакте с цистоскопом. Гистологическое исследование биоптатов стенки МП позволяет подтвердить вирусную природу ГЦ и установить окончательный диагноз (рис. 4, 5) [56].

Литература/References

- Haldar S, Dru C, Bhowmick NA. Mechanisms of hemorrhagic cystitis. *Am J Clin Exp Urol* 2014; 2 (3): 199–208.
- Manikandan R, Kumar S, Lalgudi N, Dorairajan, Hemorrhagic cystitis: A challenge to the urologist. *Indian J Urol* 2010; 26 (2): 159–66.
- Basler J, Kim E. Hemorrhagic Cystitis. *Medscape*, 2016.
- Crew JP, Jephcott CR, Reynard JM. Radiation-induced haemorrhagic cystitis. *Eur Urol* 2001; 40 (2): 111–23.
- Chong KT, Hampson NB, Corman JM. Early hyperbaric therapy improves outcome for radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Urology* 2005; 65: 649–53.
- Liem X, Saad F, Delouya G. A Practical Approach to the Management of Radiation-Induced Hemorrhagic Cystitis. *Drugs* 2015; 75 (13): 1471–82.
- Boyle P, Levin B. World cancer report. Lyon: IARC Press, 2008.
- Denton AS, Clarke N, Maher J. Non-surgical interventions for late radiation cystitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD001773.
- Levenback C, Eifel PJ, Burke TW et al. Hemorrhagic cystitis following radiotherapy for stage Ib cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 1994; 55 (2): 206–10.
- Palou J, Pisano F, Esquena S et al. Natural history and predictive factors for hospitalization in patients with radiation cystitis. Results from a large retrospective study. *J Urol* 2016; 195 (Suppl. 4): e956–e957.
- 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: 303–12.
- Islam R, Issacson BJ, Zickerman PM et al. Hemorrhagic cystitis as an unexpected adverse reaction to temozolomide: Case report. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 513–4.
- Marx CM, Alpert SE. Ticarcillin-induced cystitis. Cross reactivity with related penicillin. *Am J Dis Child* 1984; 138: 670–2.
- Andriole GL, Brickman C, Lack EE et al. Danazol-induced cystitis: an undescribed source of hematuria in patients with hereditary angioneurotic edema. *J Urol* 1986; 135 (1): 44–6.
- Naber KG et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008; 54 (5): 1164–75.
- Naber K, Scaeffler A, Heyns C et al. *Urogenital Infections*. 2010.
- Erard V, Storer B, Corey L et al. BK virus infection in haematopoietic stem cell transplant recipients: Frequency, risk factors and association with post engraftment haemorrhagic cystitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1861–5.
- Azzi A, Ciappi S, De Santis R et al. Hemorrhagic cystitis associated with BKV in patients with refractory acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 1996; 52 (2): 121–2.
- Azzi A, Fanci R, Bosi A et al. Monitoring of polyomavirus BK viraemia in bone marrow transplantation patients by DNA hybridization assay and by polymerase chain reaction: an approach to assess the relationship between BK viraemia and hemorrhagic cystitis. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14 (2): 235–40.
- Bedi A, Miller CB, Hanson JL et al. Association of BK virus with failure of prophylaxis against hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1995; 13 (5): 1103–9.
- Erard V, Kim HW, Corey L et al. BK DNA viral load in plasma: evidence for an association with hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2005; 106 (3): 1130–2.
- Giraud G, Bogdanovic G, Priftakis P et al. The incidence of hemorrhagic cystitis and BK-viraemia in allogeneic hematopoietic stem cell recipients according to intensity of the conditioning regimen. *Haematologica* 2006; 91 (3): 401–4.
- Mylonakis E, Goes N, Rubin RH et al. BK virus in solid organ transplant recipients: an emerging syndrome. *Transplantation* 2001; 72 (10): 1587–92.
- Mori Y, Miyamoto T, Kato K et al. Different risk factors related to adenovirus or BK virus-associated hemorrhagic cystitis following allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 31.
- Haines HL, Laskin BL, Goebel J et al. 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 (10): 1512–9.
- Hoffman JA, Shah AJ, Ross LA, Kapoor N. Adenoviral infections and a prospective trial of cidofovir in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7 (7): 388–94.
- Hofland CA, Eron LJ, Washecka RM. Hemorrhagic adenovirus cystitis after renal transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36 (10): 3025–7.
- Ison MG. Adenovirus infections in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (3): 331–9.
- Spach DH, Bauwens JE, Myerson D et al. Cytomegalovirus-induced hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1993; 16 (1): 142–4.
- Tutuncuoglu SO, 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): 265–6.
- Focosi D, Kast RE. Hyaluronate and risperidone for hemorrhagic cystitis. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39 (1): 57.
- McClanahan C, Grimes MM, Callaghan E, Stewart J. Hemorrhagic cystitis associated with herpes simplex virus. *J Urol* 1994; 151 (1): 152–3.
- Nguyen ML, Borochovitz D, Thomas G et al. Hemorrhagic cystitis with herpes simplex virus type 2 in the bladder mucosa. *Clin Infect Dis* 1992; 14 (3): 767–8.
- Uhm J, Hamad N, Michelis FV et al. 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).
- Lunde LE, Dasaraju S, Cao Q et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors, graft source and survival. *Bone Marrow Transplant* 2015; 13.
- 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.
- Smit SG, Heyns CF. Management of radiation cystitis. *Nat Rev Urol* 2010; 7: 206–14.
- Payne H, Adamson A, Bahl A et al. Chemical and radiation induced haemorrhagic cystitis: current treatments and challenges. *BJU Int* 2013; 112: 885–97.
- Corman JM, McClure D, Pritchett R et al. Treatment of radiation induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen. *J Urol* 2003; 169 (6): 2200–2.
- Zwaans BM, Chancellor MB, Lamb LE. Modeling and treatment of radiation cystitis. *Urology* 2015; DOI: 10.1016/j.urology.2015.11.001

41. Schoenike SE, Dana WJ. Ifosfamide and mesna. *Clin Pharm* 1990; 9: 179–91.
42. Ribeiro RA, Freitas HC, Campos MC et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta mediate the production of nitric oxide involved in the pathogenesis of ifosfamide induced hemorrhagic cystitis in mice. *J Urol* 2002; 167: 2229–34.
43. 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: 303–12.
44. Gomes TN, Santos CC, Souza-Filho MV et al. Participation of TNF-alpha and IL-1 in the pathogenesis of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *Braz J Med Biol Res* 1995; 28: 1103–8.
45. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol* 1996; 271: 1424–37.
46. Kimura M, Tomita Y, Morishita H, Takahashi K. Presence of mucosal change in the urinary bladder in non hematuria patients with long-term exposure and/or accumulating high-dose cyclophosphamide. Possible significance of follow-up cystoscopy on preventing development of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *Urol Int* 1998; 61: 8–11.
47. Krane DM, Levine LA. Hemorrhagic cystitis. *AUA Update Series* 1992; XI: Lesson 31.
48. Амвросьева Т.В., Дедюля К.Л., Поклонская Н.В., Богущ З.Ф. Полиомавирусная инфекция человека: значение в патологии и генодиагностика. *Здравоохранение*. 2014; 10. / Амвросьева Т.В., Дедюля К.Л., Поклонская Н.В., Богущ З.Ф. Полиомавирусная инфекция человека: значение в патологии и генодиагностика. *Здравоохранение*. 2014; 10. [in Russian]
49. Скрыбин Г.Н., Александров В.П., Кореньков Д.Г., Назаров Т.Н. Циститы. Учебн. пособие. СПб., 2006. / Skriabin G.N., Aleksandrov V.P., Koren'kov D.G., Nazarov T.N. Tsistity. Uchebn. posobie. SPb., 2006. [in Russian]
50. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. 2011. / Isakov V.A., Arkhipova E.I., Isakov D.V. Gerpesvirusnye infektsii cheloveka. 2011. [in Russian]
51. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 477–84.
52. Droller MJ, Saral R, Santos G. Prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *Urology* 1982; 20: 256–8.
53. Radcliffe K, *European STD Guidelines*, 2004.
54. Paduch DA. Viral lower urinary tract infections. *Curr Urol Rep* 2007; 8: 324–35.
55. Zaleska-Dorobisz U, Biel A, Sokolowska-Dąbek D et al. Ultrasonography in the diagnosis of hemorrhagic cystitis – a complication of bone marrow transplantation in pediatric oncology patients. *J Ultrason* 2014; 14 (58): 258–72.
56. Epstein J, Reuter V, Amin M. *Biopsy Interpretation of the Bladder*. 2nd edition, 2011.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лоран Олег Борисович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: olegloran@gmail.com

Синякова Любовь Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач-уролог высшей категории. E-mail: l.a.sinyakova@mail.ru

Незовицкая Яков Игоревич – аспирант, ст. лаборант каф. урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: post.jacob@gmail.com