

© Н.Б.Куприенко, Н.Н.Смирнова, 2018
УДК 612.119-089.843 + 616.61
doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-52-57

Н.Б. Куприенко^{1,2}, Н.Н. Смирнова^{1,2,}*

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И НЕФРОПАТИЯ

¹Кафедра педиатрии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, ²Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

N.B. Kuprienko^{1,2}, N.N. Smirnova^{1,2}

HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION AND NEPHROPATHY

¹Department of pediatrics Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, ²Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

РЕФЕРАТ

Трансплантация гемопоэтических клеток становится методом лечения многих заболеваний. Почки признаны органом-мишенью при острой и хронической болезни «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Гломерулопатии значительно сокращают продолжительность жизни пациентов. Острое повреждение почек имеет место в первые 100 дней после трансплантации у 15 – 73% пациентов из-за токсичности химиопрепаратов и радиационного облучения. Хроническая РТПХ связана с хронической болезнью почек (ХБП). Наиболее частые клинические варианты ХБП после трансплантации – идиопатический синдром, тромботическая микроангиопатия и нефротический синдром.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических клеток, острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, канцер-ассоциированные гломерулопатии

ABSTRACT

Hematopoietic cell transplantation (HCT) is becoming an increasing common treatment modality for a variety of diseases. Kidneys are recognized as a target organ of acute and chronic graft-versus host disease (GvHD). Glomerulopathy significantly limits patient life-time. Acute kidney injury occurs on average in 100 days after HCT in 15 – 73% of patients due to treatment-related toxicity and radiation. Chronic GvHD is associated with chronic kidney disease. The majority of CKD after transplantation is idiopathic syndrome, thrombotic microangiopathy and nephrotic syndrome.

Keywords: hematopoietic cell transplantation, acute kidney injury, chronic kidney disease, cancer-associated glomerulopathy

Ежегодно в мире проводятся приблизительно 50–60 тыс трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). ТГСК обычно применяется при лечении злокачественных гематологических заболеваний, а также при врожденных нарушениях метаболизма, иммунодефицитных синдромах и аутоиммунных заболеваниях. Поскольку многие эти состояния имеют место в детском возрасте, значительная часть кандидатов на ТГСК – дети. Среди наиболее частых осложнений таких операций поражение почек занимает особое место. Однако, несмотря на значительное число публикаций, связь между ТГСК и нефропатиями остается одним из нерешенных вопросов.

В методике ТГСК и посттрансплантационном ведении пациентов достигнут значительный

прогресс, однако частым осложнением остается острое повреждение почек (ОПП). Развитие ОПП наблюдается с частотой от 15 до 73% [1]. Критериями данного состояния являются снижение диуреза, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), нарастание сывороточного креатинина. Для стратификации тяжести ОПП в педиатрической практике применяется система RIFLE (табл. 1) [2, 3].

Частота ОПП варьирует в зависимости от типа ТГСК и протокола, использованного в качестве режима кондиционирования при подготовке пациентов к трансплантации, при этом 5–10% детей нуждаются в заместительной почечной терапии (ЗПТ). Наиболее частыми причинами ОПП являются преренальные – 51%; острый тубулярный некроз встречается в 38%, интерстициальные поражения – в 4%, острый гломерулонефрит – в 4%, постренальные причины – в 3% случаев [1]. Среди детей, требующих ЗПТ, выживаемость не

*Смирнова Н.Н. Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, кафедра педиатрии. Тел.: 8 (921) 420-49-31, E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru

Таблица 1

Педиатрическая стратификация ОПП (pRIFLE)

Класс	Расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле G.J. Schwartz	Диурез
Риск (Risk)	Снижение на 25%	< 0,5 мл/кг/ч в течение 8 ч
Повреждение (Injury)	Снижение на 50%	< 0,5 мл/кг/ч в течение 16 ч
Недостаточность (Failure)	Снижение на 75% или <35 мл/мин/1,73 м ²	< 0,3 мл/кг/ч в течение 24 ч или анурия в течение 12 ч
Потеря функции (Loss)	Персистирующая недостаточность 4 нед – 3 мес	
Терминальная почечная недостаточность (End stage renal disease)	Персистирующая недостаточность > 3 мес	

превышает 42% [4]. Доказана связь между степенью тяжести ОПП по системе pRIFLE и средней выживаемостью (СВ) в течение 100 дней после трансплантации. Так, по данным S.J. Kizilbash et al., ОПП имело место у 173 из 205 пациентов (84%). Не было разницы между пациентами без ОПП и группой R/I (Risk/Injury). Независимо от частоты применения диализа у пациентов на стадиях F/L/E (Failure/Loss of function/End-stage renal disease) СВ была значительно ниже по сравнению с пациентами без ОПП или R/I [5].

С учетом современных представлений выбор аллогенного, сингенного или аутологичного донора гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) зависит от показаний к трансплантации. В случаях иммунодефицита, генетически обусловленного дефицита определенных ферментов или гемоглобинопатий ГСК от сингенных или аутологичных доноров не могут рассматриваться в качестве источника трансплантата. Ограничения к данному виду ТГСК существуют и при многих вариантах острых и хронических лейкозов, когда предпочтительнее выполнение ТГСК от аллогенного донора (родственного, неродственного). ОПП значительно чаще имеет место у пациентов, получивших аллогенный вариант по сравнению с аутологичным ТГСК (85,2 против 27,8%) [6]. Тем не менее, немногочисленные наблюдения за детьми с ОПП после ТГСК касаются в основном аллогенного варианта.

Другая проблема – источник ГСК. В предыдущие десятилетия главным источником ГСК был костный мозг. Сегодня гематологи могут использовать мобилизованные ГСК периферической крови и пуповинной крови. Трансплантация ГСК, полученных из периферической крови, имеет ряд преимуществ перед клетками костного мозга. В частности, в этом варианте короче период посттрансплантационной цитопении, меньше частота сепсиса, ниже потребность в нефротоксичной антимикробной терапии [7].

В литературе обсуждаются несколько основных

провоцирующих ОПП факторов при трансплантации [8]. Одним из наиболее частых вариантов ОПП является преренальная азотемия. Такие традиционные побочные эффекты химиотерапии, как тошнота, рвота, диарея, обуславливают развитие гиповолемии. Другое важной ее причиной является мукозит (болезненное воспаление и изъязвление слизистых оболочек ротовой полости и желудочно-кишечного тракта), препятствующий получению жидкости и пищи через рот. В раннем периоде до момента приживления ГСК донора после трансплантации высок риск сепсиса. Провоспалительные цитокины вызывают дилатацию артериол и повреждение эндотелия, что приводит к повышенной проницаемости капилляров, артериальной гипотензии и гипоперфузии почек [9]. Гипоперфузия и токсичность препаратов химиотерапии могут вызвать острый тубулярный некроз (ОТН), часто сочетающийся с преренальной азотемией.

Экстраренальная обструкция мочевого тракта возможна из-за ретроперитонеального радиационного фиброза, лимфаденопатии или образования сгустков крови при геморрагическом цистите (ГЦ). ГЦ, патогенез которого не совсем ясен, чаще всего развивается после ТГСК от аллогенного донора. Среди комплекса возможных причин этого состояния рассматриваются повреждение слизистой оболочки мочевого пузыря дериватами цитостатических препаратов (циклофосфан), реактивация вирусной инфекции (аденовирусы, вирусы ВК), чему способствует состояние иммунодефицита пациентов после трансплантации на фоне дисрегуляции клеточного и гуморального иммунитета и необходимости проведения иммуносупрессивной терапии в течение длительного периода (до 180 дней). В качестве этиологического фактора развития ГЦ зачастую выступает один из наиболее распространенных в общей популяции ВК-вирус полиомы человека. К нему серопозитивны 70–90% взрослого населения, однако при отсутствии иммунодефицита клинических проявлений ВК-вириемии не отмечается.

Таблица 2

Диагностические критерии синдрома синусоидальной обструкции

Seattle criteria, 1993 [10]	Baltimore criteria, 1987 [11]
Наличие 2 или более из следующих признаков, возникающих в течение 20 дней после трансплантации: – гепатомегалия и слабая болезненность в области печени – внезапное увеличение массы тела более чем на 2% от исходной (асцит, отеки) – общий уровень билирубина в сыворотке крови более 2,0 мг/дл (34,2 мкмоль/л) Специфичность около 90%, чувствительность около 50%	Обязательный признак – гипербилирубинемия ≥ 2 мг/дл (34 мкмоль/л) Дополнительные признаки (не менее двух), которые должны присутствовать в течение 21 дня после трансплантации стволовых клеток: – гепатомегалия (как правило, в сочетании с болезненностью в области печени) – асцит – прибавка массы тела более чем на 5% от исходной

Аденовирус – еще один доказанный этиологический фактор, способствующий развитию нефрита и цистита у обсуждаемого контингента. Патогенез повреждения почек при развитии вирусемии и вирусии недостаточно изучен. Симптомы варьируют от микро- до макрогематурии, которые сопровождаются дизурией и болями в нижней части боковой области спины и могут сочетаться с проявлениями ОПП. Такие противовирусные препараты, как ацикловир, назначаемые внутривенно, вносят дополнительный вклад в повреждение почек, способствуя формированию кристаллурии и блокаде канальцев [9].

Синдром синусоидальной обструкции (ССО) после ТГСК и химиотерапии в основном вызван венозной окклюзией печени (ВО). Химио- и лучевая терапия, назначаемые с целью подготовки пациентов к трансплантации, повреждают эндотелий печеночных капилляров синусоидального типа, вызывая микротромбоз и облитерацию мелких внутривенных венул, фиброз и некроз печеночной ткани. У пациентов развиваются гипербилирубинемия, болезненная гепатомегалия, асцит, задержка жидкости и ОПП. Клинические проявления напоминают гепаторенальный синдром. Существуют, по крайней мере, 2 диагностические системы ССО (табл. 2).

Балтиморские критерии являются менее чувствительными и специфичными по сравнению с диагностическими критериями Сиэтла.

Данные о частоте ОПП на фоне ССО у детей малочисленны и включают небольшое число пациентов. По данным J. Mori et al. [12], при обследовании 289 пациентов (взрослых и детей) после ТГСК ССО имел место в 3% случаев, а внутри этой группы у большинства (72%) развилось ОПП.

Среди иммунологических осложнений острая форма реакции «трансплантат против хозяина» (oРТПХ) традиционно определяется как синдром, развивающийся в течение первых 100 дней после аллогенной ТГСК [13]. oРТПХ имеет место у па-

циентов с частотой от 9 до 50%, несмотря на интенсивную профилактику иммуносупрессивными препаратами. Основными органами-мишенями oРТПХ являются кожа, печень и кишечник. Хроническая РТПХ (хрРТПХ), как правило, развивается после 100 дней. Потенциальным фактором риска развития хрРТПХ называют тотальное облучение. Ключевым звеном считается дисрегуляция В-клеток. Идентифицированы антитела (АТ) к антигенам (АГ) клетки, внутриклеточным АГ и АГ гистосовместимости [цит. по 1]. Аутоантитела, циркулирующие у пациентов с хрРТПХ, похожи, но не идентичны антителам при различных ревматологических заболеваниях. Клинические проявления хрРТПХ напоминают системные аутоиммунные воспалительные заболевания соединительной ткани. Органами-мишенями могут быть кожа, глаза, слизистые оболочки, печень, пищеварительная система, легкие скелетные мышцы, нервная система, кровеносные органы. Почки также рассматриваются как орган-мишень при хрРТПХ.

Распространенность хронической болезни почек (ХБП) колеблется от 15 до 45%, что важно в прогностическом плане, так как она быстро становится определяющим фактором клинического состояния [14,15]. Риск формирования ХБП после ОПП зависит от механизма развития, тяжести и длительности последнего. Однако надо иметь в виду, что пациенты, как правило, коморбидны, и это не может не влиять на динамику СКФ. В среднем риск развития ХБП для пациентов, переживших ОПП, равен 80–90% [16].

Выделяют несколько вариантов клинической манифестации ХБП, возникающих на разных этапах после ТГСК: идиопатическая ХБП, тромботическая микроангиопатия (ТМА), типичный гемолитико-уремический синдром (ГУС) и нефротический синдром (НС).

Идиопатическая ХБП у детей после ТГСК встречается в 11 – 41% случаев. Приблизительно у 19% пациентов гематурия и протеинурия сохра-

няются до 10 лет после трансплантации. Однако с течением времени частота выявления низкой СКФ у детей снижается от 41% к 1 году до 31% к 3 годам, и лишь у 11% пациентов сохраняется к 7 годам после ТГСК [9]. У 14 – 45% детей через 1–2 года описаны дисфункции проксимальных канальцев [17]. Факторы риска развития идиопатической ХБП у детей и взрослых пациентов одни и те же: назначение противомикробных препаратов (амфотерицина В), циклоспорина А, такролимса, сиролимуса, необходимость применения цитостатических препаратов и тотального облучения тела (ТОТ). Очевидно, это состояние имеет мультифакторную природу. ОПП на ранних сроках после трансплантации считается предиктором развития ХБП в дальнейшем [18].

В литературе описаны определенные синдромы, характерные для этих пациентов. Например, Cohen et al. [19] выделяет триаду (азотемия, артериальная гипертензия и анемия), развивающуюся от 6 до 12 мес после трансплантации. Некоторые авторы предполагают, что это форма «радиационного нефрита», и ТОТ, применяемое по некоторым программам перед трансплантацией, является большим стрессом, приводящим к поражению почек. Явление, известное как «радиационный нефрит», описано в 1920-е годы. К основным клиническим проявлениям относят артериальную гипертензию, протеинурия и анемия. Временные рамки для каждого из этих симптомов также вариабельны: острый нефрит манифестирует от 6 до 12 мес после облучения, а подострая, хроническая и поздние формы могут проявиться через 2–5 лет. Радиация может повреждать сосудистый эндотелий, тубулярный эпителий и клубочки, однако первичный сайт повреждения не идентифицирован [18].

Другие авторы определяют упомянутую триаду как «ассоциированную с ГУС», но также связывают поражение почек с методами воздействия на организм в целом, выделяя тромботическую микроангиопатию (ТМА) как главную причину [20]. В настоящее время доминирует мнение, что ТМА, ассоциированная с ТГСК (ТА-ТМА), имея много общих признаков с тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП) и ГУС, тем не менее представляет собой отдельную форму этих состояний [21].

Синдром ТМА представлен спектром симптомов, вызванных системной или интратенальной агрегацией тромбоцитов, тромбоцитопенией, фрагментацией эритроцитов и выпадением фибрина в микрососудах. Агрегация тромбоцитов

вызывает ишемию и повреждение органа. Фульминантная форма ТА-ТМА может быть связана с ОПП и смертью больного. Однако чаще за фульминантной формой следует течение с низкой активностью и развитием ХБП. В сериях ретроспективных и проспективных исследований частота ТМА после ТГСК колебалась между 2 и 60% [22]. ТМА типична для раннего периода после трансплантации, часто в первые 90 дней. Для постановки диагноза ТМА после ТГСК учитываются следующие клинические характеристики: микроангиопатическая гемолитическая анемия (фрагментация эритроцитов с двумя или более шистоцитами в поле зрения, повышенная ЛДГ), ренальная дисфункция (50% увеличение сывороточного креатинина или 50% снижение клиренса креатинина от исходного) и/или неврологическая симптоматика при отсутствии других причин, отрицательный прямой и непрямой тест Кумбса. Тяжесть ТА-ТМА определяется по уровню креатинина, потребности в гемодиализе и/или энцефалопатии [23]. Пациенты с тяжелой формой ТА-ТМА имеют более высокий риск смерти.

Приблизительно у 80% пациентов через 100 дней после ТГСК выявляют микроальбуминурию. Неясно, является ли она локальным маркером начинающейся нефропатии или общей эндотелиальной дисфункции [21].

Независимо от повреждающего агента дисфункция эндотелия представляется внутренним фактором развития синдрома ТМА. Поврежденный эндотелий активизирует систему коагуляции, что ведет к образованию тромбина и отложению фибрина. Возможность исправить это повреждение зависит от баланса между фибринолитической и коагуляционной активностью. В экспериментальной модели у мышей после трансплантации костного мозга (ТКМ) аспирин уменьшал степень развития повреждения почек и снижал тяжесть гистопатологических изменений; таким образом, предполагается роль агрегации тромбоцитов после повреждения эндотелия в патогенезе нефропатии. В опытах на крысах с радиационной нефропатией экспрессия ингибитора активатора плазминогена (ИАП-1) увеличивалась в клубочках с признаками склероза, мезангиолизиса и тромбоза. Показана значимая ассоциация экспрессии ИАП-1 с повреждением клубочков [23].

У человека ИАП-1, гликопротеин, который продуцируется эндотелиальными клетками, гепатоцитами и тромбоцитами, в норме присутствует в плазме в низкой концентрации. Уровень ИАП-1 был нормальным у пациентов без осложнений

после ТКМ; его уровень повышался у пациентов после ТКМ в период проявления ТТП, мог меняться так же у пациентов с синдромом синусоидальной обструкции и сепсисом после ТКМ. Антиген активатора тканевого плазминогена оставался нормальным у этих пациентов [24]. У детей с ГУС, вызванным *Escherichia coli* O157:H7, уровни фрагмента 12 (пептида, продуцируемого, когда протромбин расщепляется до тромбина) и активность ИАП-1 повышались до развития ГУС. Тромбогенез, образование фибрина и подавление фибринолиза вносят свой вклад в патогенез нефропатии. Долгосрочный прогноз у пациентов с ГУС, ведущим к прогрессированию склероза почек, хуже, если это состояние сочетается с высоким уровнем ИАП-1 [24]. Поэтому уровень ИАП-1 коррелирует со степенью повреждения почек.

Нефротический синдром (НС) – относительно редкое проявление нефропатии, связанной с ТГСК. НС может сопровождаться почечной недостаточностью или развиваться без неё. Обычно симптомы НС – протеинурия, отеки, гипоальбуминемия – появляются на фоне снижения дозы иммуносупрессоров, а улучшение достигается возобновлением иммуносупрессивной терапии. Посттрансплантационный нефротический синдром гистологически чаще всего ассоциирован с мембранозной нефропатией с субэпителиальными депозитами; считается, что эти депозиты – антиген/антительные комплексы [25] обычно представляют повреждение почек, вызванное донорскими лимфоцитами. Очень мало известно о манифестации, морфологии и оптимальном лечении гломерулонефрита, спровоцированного инфузией донорских лимфоцитов, применённых с целью иммуноадаптивной терапии для профилактики или превентивного лечения рецидива после аллоТГСК [26]. Прогноз частично благоприятный, но мало данных о долгосрочных наблюдениях. Разными авторами описано довольно большое число клинических случаев НС. Так, греческие гематологи описали развитие НС через 3 года после трансплантации. При этом морфологическая картина соответствовала мембранозной нефропатии, а клинические и лабораторные данные напоминали системную красную волчанку [27]. Японские гематологи описали четверых пациентов, у которых развился НС через 17–25 мес после удачной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. У троих из них обнаружены антиядерные антитела. Гистологически в трёх случаях выявлена мембранозная нефропатия, в одном – минимальный гломерулит (сохранена

стилистика авторов) [28]. Клиницисты из Бангкока (Тайланд) проанализировали состояние 253 пациентов, получивших аллогенную ТГСК. В этой группе было 4 случая гломерулопатий, связанных с хрТТПХ (1,6%): у троих больных развился НС, морфологически соответствовавший мембранозной нефропатии, гломерулопатии с минимальными изменениями и фокально-сегментарному гломерулосклерозу. У четвертого пациента диагностирован быстро прогрессирующий гломерулонефрит (гистологическое исследование не выполнено) [29]. Во всех этих случаях начало выраженной протеинурии имело место через 3–48 мес после аллогенной ТГСК. У большинства пациентов другие клинические признаки хрТТПХ предшествовали развитию нефротического синдрома [29]. Самый молодой пациент, у которого развилась мембранозная нефропатия после трансплантации костного мозга, – 6-летний мальчик, получивший трансплантацию от неродственного донора из-за острого лимфобластного лейкоза. Осложнения в виде облитерирующего бронхолита и нефротического синдрома развились через 5 мес после трансплантации [30].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Raina R, Herrera N, Krishnappa V et al. Hematopoietic stem cell transplantation and acute kidney injury in children: a comprehensive review. *Pediatr Transplant* 2017 Jun; 21(4)
2. Arkan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007;71: 1028–1035
3. Lapes JA, Goncalves S, Jorge S et al. Contemporary analysis of the influence of acute kidney injury after reduce intensity conditioning hemopoietic cell transplantation on long term survival. *Bone marrow Transplant* 2008; 42(9): 619–626
4. Bunchman T. Stem cell transplantation and renal replacement therapy: new predictors of outcome. *Pediatr Crit Care med* 2010; 11: 754–755
5. Kizilbash S, Kashtan C, Chavers B et al. Acute kidney injury and the risk of mortality in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2016; 22(7): 1264–1270
6. Sehgal B, George P, John MJ, Samuel C. Acute kidney injury and mortality in hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience. *Indian J Nephrol* 2017 Jan-Feb; 27(1): 13–19
7. Fadia A, Casserly LF, Santhorawala V et al. Incidence and outcome of acute renal failure complicating autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis. *Kidney Int* 2003; 63: 1868–1873
8. Deirdre Sawinski The kidney effects of hematopoietic stem cell transplantation. *Advances in chronic kidney disease* 2014; 21, (1 Jan): 96–105
9. Cohen EP renal failure after bone marrow transplantation. *Lancet* 2001; 357 (9276): 6–7
10. Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE et al. Venous-occlusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987; 44 (6): 778–783
11. Coppel JA, Richardson PG, Soiffer R et al. Hepatic venous-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplantation* 2010; 16(2): 157–168
12. Mori J, Hashi K, Yamaguchi T et al. Risk assessment

for acute kidney injury after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation based on Acute Kidney Injury Network criteria. *Intern med* 2012; 51:2105-2110

13. Ball LM, Egeler RM. Acute GvHD: pathogenesis and classification. *Bone marrow Transplant* 2008; 41(suppl2): S58-S64

14. Goldstein LS, Devarajan P. Progression from acute kidney injury to chronic kidney disease: a pediatric perspective. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15:278-283

15. Ellis MJ, Parikh CR, Inrig JK et al. Chronic kidney disease after hematopoietic cell transplantation: a systematic review. *Am J Transplant* 2008; 8: 2378-2390

16. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int* 2012; 82: 516-524

17. Parikh CR, Coca SG. Acute renal failure in hematopoietic cell transplantation. *Kidney Int* 2006;69: 430-435

18. Robbins M, Bonsib S. Radiation nephropathy: a review. *Scanning Microsc* 1995;9:535-560

19. Cohen E, Piering W, Kabler-Babbitt C, Moulder J. End-stage renal disease (ESRD) after bone marrow transplantation: Poor survival compared to other causes of ESRD. *Nephron* 1998; 79: 408-412

20. Sangeeta Hingorani Chronic Kidney Disease in Long Term Survivors of Hematopoietic cell transplantation: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1995-2005, Doi: 10.1681/ASN.2006020118

21. Moake J. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002; 347: 589-599

22. Fuge R, Bird J, Frases A et al. The clinical features risk factors and outcome of thrombotic thrombocytopenic purpura occurring after bone marrow transplantation. *Br J Hematol* 2001; 113:58-64

23. Ho V, Cutler C, Carter S et al. Blood and Marrow Transplant Clinical Trial Network Toxicity Committee consensus summary: Thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:571-575

24. Chandler W, Jelacic S, Boster D et al. Prothrombotic coagulation abnormalities during Escherichia coli O157:H7 infections. *N Engl J Med* 2002; 346:23-32

25. Rao P. Nephrotic syndrome in patients with peripheral blood stem cell transplant. *Am J Kidney Dis* 2005;45: 780-785

26. Miyazaki Y, Mori Y, Kishimoto N, et al. Membranous nephropathy associated with donor lymphocyte infusion following allogeneic bone marrow transplantation. *Int J Hematol* 2003; 78: 262-265

27. Stylianou K, Stavros Stratakis S, Vasiliki Mavroei V et al. Membranous nephropathy and lupus-like syndrome after hematopoietic cell transplantation: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2010; 4:303

28. Sakoda K, Shibuya A, Suzuki H et al. Nephrotic syndrome in patients after successful myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: clinical findings obtained from four trans-

planted patients. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 2007;48 (8): 999-1006

29. Chanswangphuwana C, Townamchai N, Intraqumtornchai T, Bunworasate U. Glomerular diseases associated with chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: case reports. DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.07.076>

30. Motoyama O, Uchino Y, Tokuyama M et al. A boy with membranous nephropathy after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Exp Nephrol* 2009; oct 13 (5): 508-511

Авторы выражают глубокую признательность руководителю отдела детской онкологии, гематологии и трансплантации НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Л.С. Зубаровской за ценные замечания, исправления и дополнения.

Сведения об авторах:

Проф. Смирнова Наталья Николаевна, д-р мед. наук Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 6-8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра педиатрии. Тел.: 8 (921) 420-49-31, E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru

Prof. Smirnova Natalia N MD, PhD, DmedSci Affiliation: Russia 197022, St-Petersburg, L.Tolstoy str., 6-8, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, department of pediatrics. Phone: 8 (921) 420-49-31, E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru

Доц. Куприенко Наталья Борисовна, канд. мед. наук Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 6-8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра педиатрии. Тел.: 8-951-643-80-86, E-mail: n-b-k@bk.ru

Senior lecturer Kuprienko Natalja B. Affiliation: Russia 197022, St-Petersburg, L.Tolstoy str., 6-8, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, department of pediatrics. Phone: 8-951-643-80-86, E-mail: n-b-k@bk.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 20.08.2017

Принята в печать: 21.12.2017

Article received: 20.08.2017

Accepted for publication: 21.12.2017