

Инсульт перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток — возможный фактор риска неблагоприятного исхода терапии пациентов с онкогематологическими заболеваниями

А.Ю. Полушин¹, Я.Б. Скиба¹, Е.А. Бакин¹, М.Д. Владовская¹, И.С. Моисеев¹, И.А. Вознюк², А.Д. Кулагин¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия;

²ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Введение. Ежегодно в мире выполняется более 50 тыс. трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) при злокачественных заболеваниях системы крови, солидных опухолях, аплазиях кроветворения, первичных иммунодефицитах, аутоиммунных заболеваниях и болезнях накопления. Успешность ТГСК зависит от многих факторов, в том числе от анамнеза пациента.

Цель исследования — оценить влияние перенесённого до ТГСК острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) на исход трансплантации у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Материалы и методы. Изучены результаты 899 трансплантаций, проведённых в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова в 2016–2018 гг. Анализировали параметры трансплантации, характеристики донора и реципиента. Помимо сравнения признаков между группами, проводилась псевдорандомизация с помощью метода Propensity Score Matching. Анализ выживаемости проводили с помощью метода Каплана–Майера и логрангового теста.

Результаты. У 16 (1,8%) пациентов в анамнезе до ТГСК выявлены цереброваскулярные события: 0,4% случаев — ишемический инсульт, 1,4% — геморрагический инсульт или внутричерепное кровоизлияние. В группе пациентов с цереброваскулярными событиями в анамнезе в сравнении с группой пациентов без таковых было больше пациентов с лейкозами ($p = 0,02$), чаще выполнялась аллогенная трансплантация ($p = 0,01$), доноры чаще имели частичную, а не полную совместимость с реципиентом по HLA-системе ($p = 0,06$), более низкие индекс массы тела ($p = 0,02$) и индекс Карновского/Ланского ($p = 0,01$). Наличие цереброваскулярного события было значимо ассоциировано со снижением общей выживаемости реципиентов ТГСК ($p = 0,0012$).

Заключение. Для онкогематологических пациентов с инсультом перед трансплантацией не характерны «классические» факторы риска (сахарный диабет, заболевания венозной системы, сниженный сердечный выброс, выраженный атеросклероз прецеребральных артерий), что не в полной мере позволяет рассчитывать на потенциальную эффективность рекомендаций по вторичной профилактике ОНМК на этапе лечения основного заболевания. В статье обсуждаются наиболее вероятные причины ОНМК у онкогематологических пациентов. ОНМК в анамнезе перед ТГСК может оказывать значимое влияние на исход трансплантации, но не является противопоказанием для данного метода лечения. Селекция реципиентов является очень важным этапом при планировании ТГСК и требует междисциплинарного поиска баланса между показаниями и противопоказаниями к проведению неродственной ТГСК.

Ключевые слова: инсульт; ишемический инсульт; геморрагический инсульт; осложнения лечения гематологических заболеваний; лейкоз; аллогенная трансплантация; продолжительные неврологические осложнения

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: alexpolushin@yandex.ru. Полушин А.Ю.

Для цитирования: Полушин А.Ю., Скиба Я.Б., Бакин Е.А., Владовская М.Д., Моисеев И.С., Вознюк И.А., Кулагин А.Д. Инсульт перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток — возможный фактор риска неблагоприятного исхода терапии пациентов с онкогематологическими заболеваниями. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2022; 16(2): 36–43.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.4>

Поступила 17.02.2022 / Одобрена после рецензирования 02.03.2022 / Принята в печать 09.03.2022

Stroke before a haematopoietic stem cell transplantation is a potential risk factor for poor response to therapy in patients with blood cancer

Alexey Yu. Polushin¹, Iaroslav B. Skiba¹, Evgeny A. Bakin¹, Maria D. Vladovskaya¹, Ivan S. Moiseev¹, Igor A. Voznyuk², Alexander D. Kulagin¹

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

²Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Introduction. More than 50,000 haematopoietic stem cell transplantations (HSCTs) are performed worldwide each year to treat malignant blood cancers, solid tumours, bone marrow aplasia, primary immunodeficiency conditions, autoimmune disorders, and storage disorders. The success of HSCTs depends on many factors, including patient's past medical history.

Purpose. To assess the effect of an acute cerebrovascular accident (CVA) that occurred before the HSCT on the transplantation outcome in patients with blood cancer.

Materials and methods. We examined the results of 899 transplantations conducted between 2016 and 2018 at the R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Haematology and Transplantation of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. We analysed transplantation parameters, as well as donor and recipient characteristics. Apart from intergroup comparisons, pseudo-randomization was performed using the Propensity Score Matching method. The survival rate analysis was conducted using the Kaplan–Meier estimate and the log rank test.

Results. Sixteen patients (1.8%) had cerebrovascular events in their past history before the HSCT: ischaemic stroke in 0.4% of cases and haemorrhagic stroke or intracerebral haemorrhage in 1.4% of cases. Patients with a history of cerebrovascular events included more people with leukaemia ($p = 0.02$), had more often received an allogenic transplant ($p = 0.01$), the donors more often had a partial rather than a full HLA match with the recipient ($p = 0.06$), had a lower body mass index ($p = 0.02$), and a lower Karnofsky/Lansky score ($p = 0.01$) than patients in the control group. The presence of a cardiovascular event had a statistically significant association with reduced overall survival rate of HSCT recipients ($p = 0.0012$).

Conclusion. Patients with blood cancer and stroke preceding the transplantation do not typically have any 'classical' risk factors (diabetes mellitus, venous system disorders, decreased cardiac output, significant atherosclerotic changes in precerebral arteries), therefore, secondary prevention guidelines for CVA during treatment of the main disease may not be effective and cannot be relied on. This article discusses the most likely causes of CVA in patients with blood cancer. A history of CVA before HSCT may have a significant effect on the transplantation outcome, but is not a contraindication for this treatment method. Recipient selection is a very important stage in HSCT planning. A multidisciplinary team should find a balance between the indications and contraindications for performing HSCT from an unrelated donor.

Keywords: stroke; ischaemic stroke; haemorrhagic stroke; treatment complications in haematological disorders; leukaemia; allogenic transplantation; long-term neurological complications

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: Pavlov University, 197022, Russia, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6-8, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: alexpolushin@yandex.ru. Polushin A. Yu.

For citation: Polushin A.Yu., Skiba I.B., Bakin E.A., Vladovskaya M.D., Moiseev I.S., Voznyuk I.A., Kulagin A.D. [Stroke before a haematopoietic stem cell transplantation is a potential risk factor for poor response to therapy in patients with blood cancer]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(2): 36–43. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.4>

Received 17.02.2022 / Approved after peer review 02.03.2022 / Accepted 09.03.2022

Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является высокотехнологичным эффективным методом терапии злокачественных заболеваний системы крови (лейкозы, лимфомы, хронические миелопролиферативные заболевания, множественная миелома), ряда солидных опухолей, врождённых и приобретённых аплазий кроветворения, первичных иммунодефицитов, аутоиммунных заболеваний и болезней накопления.

Ежегодно в мире выполняется более 50 тыс. ТГСК [1, 2]. В большинстве случаев показанием к ТГСК являются жизнеугрожающие заболевания. Происхождение транспланта-

та может быть аутологичным (трансплантат заготавливают из костного мозга или периферических стволовых клеток пациента) и аллогенным (от донора). Аллогенные трансплантации могут быть родственными от полностью HLA-совместимых сиблингов и гаплоидентичными от других родственников с одним общим гаплотипом (50% совпадение и иногда более за счёт общих аллелей), а также от неродственных полностью или частично совместимых доноров. Технология ТГСК в настоящее время подробно описана; метод рутинно применяется и состоит из нескольких этапов:

1. миело- и иммуноабляция с применением химиотерапии различной интенсивности (режим кондиционирования);

- 2) профилактика реакции «трансплантат против хозяина»;
- 3) трансфузия трансплантата;
- 4) профилактика и лечение осложнений в период постци-тостатической аплазии кроветворения и периода при-живления трансплантата [3].

Наиболее важные условия успешности проведения ТГСК:

- 1) статус основного заболевания (ремиссия, прогресси-рование и др.);
- 2) вид ТГСК, который ассоциирован с селекцией донора [4];
- 3) режим кондиционирования и профилактики реакции «трансплантат против хозяина»;
- 4) коморбидность (ожирение, значимое нарушение функ-ции сердца, почек, печени, лёгких, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), сахарный диабет, наличие других опухолей, аутоиммунные заболевания, значимые заболевания желудочно-кишечного тракта, инфекции и др.).

Индекс коморбидности реципиента ТГСК [5, 6], рекомен-дуемый европейским Обществом трансплантации крови и костного мозга, анализирует 17 параметров, присваивая каждому 1–3 балла. Ноль баллов определяет низкий риск смерти (4%), связанной с осложнениями метода лечения до 100 дней после ТГСК, 1–3 балла — промежуточный (16%), более 3 — высокий (риск летального исхода до 100 дней по-сле ТГСК — 29%). Три балла реципиент получает при тя-жёлом нарушении функции печени или лёгких. Наличие в анамнезе ОНМК может добавить только 1 балл. Данная шкала подразумевает, что отрицательный вклад предше-ствующего ОНМК составляет не более 3% от возможного (1 балл).

Таким образом, мы обсуждаем категорию, которая может оказывать влияние на выживаемость реципиента гемопо-этических стволовых клеток, но только в контексте дру-гих более сильных факторов. В рамках одноцентрового исследования прецизионная оценка ОНМК в анамнезе как фактора риска для исходов ТГСК затруднена, однако рассмотрение этого вопроса представляется авторам ис-ключительно важным для формирования представления о проблеме.

ОНМК является распространённым осложнением в груп-пе онкологических больных [7–9]. Некоторые онкологи-ческие заболевания, особенно с первичным поражением нервной системы, а также лейкозы (с учётом высокого ри-ска поражения опухолевыми (бластными) клетками), могут иметь достаточно сильную связь с развитием ишемических и геморрагических инсультов [10–12]. Данные литературы указывают на более высокий риск геморрагического и ише-мического инсульта в первые 6 мес после постановки онко-логического диагноза, при этом развитие цереброваскуляр-ного события ухудшает прогноз пациента [13–15]. Известно, что в посттрансплантационном периоде инсульт возникает у 3% пациентов (потенциально 1500 в год), у 70% из которых в последующие 1,5 года существует вероятность неблагопри-ятного исхода [9]. Данных же о влиянии ОНМК в анамнезе на исход последующей ТГСК в литературе не представлено.

Цель исследования — оценить влияние перенесённого ОНМК в предтрансплантационном периоде на исход ТГСК у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Материалы и методы

В рамках одноцентрового ретроспективного когортного исследования проанализировано 899 ТГСК в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Гор-бачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова в 2016–2018 г. Про-токол обследования пациентов одобрен Этическим коми-тетом ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова (№ 207 от 28.05.2018).

Аналізу подлежали параметры трансплантации, характе-ристики донора и реципиента, а также состояние и клини-ческие данные по результатам последнего визита к невро-логу всех пациентов. В протокол обследования реципиента до ТГСК входят осмотр неврологом и визуализирующие методы обследования (в зависимости от возраста и вида ТГСК). Конечной точкой в исследовании была регистра-ция всех случаев неблагоприятного исхода.

Сформированы 2 группы больных, получивших ТГСК: с ОНМК в анамнезе ($n = 16$) и без ОНМК в анамнезе ($n = 883$). Сравнение признаков между группами про-водили с помощью теста Фишера (для категориальных параметров) и теста Манна–Уитни–Вилкоксона (для количественных параметров). Полученные p -значения сравнивали с пороговым уровнем 0,05. Для обеспече-ния баланса клинически значимых признаков между сравниваемыми группами была выполнена псевдорандо-мизация с помощью метода Propensity Score Matching (соотношение групп 1 : 15). Такие параметры, как алло-генная ТГСК, основное заболевание — лейкоз, полная совместимость донора и реципиента кодировались как «1». Аутологичный тип ТГСК, основное заболевание — иное, помимо лейкоза, частичная совместимость донора и реципиента кодировались как «0». Выживаемость ана-лизировали с помощью метода Каплана–Майера и ло-грангового теста.

Результаты

Среди реципиентов ТГСК ОНМК в анамнезе отмечались в 1,8% случаев ($n = 16$), при этом у 4 (0,4%) пациентов был ишемический инсульт, у 12 (1,4%) — геморрагический ин-сульт или внутричерепное кровоизлияние. В группе па-циентов с ОНМК в сравнении с группой пациентов без ОНМК было больше пациентов с лейкозами (68,8 и 40,4%; $p = 0,02$), чаще выполнялась аллогенная трансплантация (93,8 и 64,0%; $p = 0,01$), доноры чаще имели частичную со-вместимость с реципиентом по HLA-системе (60,0 и 35,7%; $p = 0,06$). Пациенты с ОНМК также имели более низкий индекс массы тела ($1,23 \pm 0,5$ против $1,55 \pm 0,5$; $p = 0,02$) и более низкий индекс Карновского/Ланского (в группе пациентов младше 14 лет) ($73,75 \pm 20,9$ против $85,14 \pm 15,0$; $p = 0,01$) (табл. 1).

С учётом выявленной гетерогенности групп по ряду кли-нически значимых параметров, а также малого количества пациентов с ОНМК была проведена псевдорандомизация, сформирована выборка пациентов без ОНМК по соотно-шению 1 : 15 (рис. 1).

После псевдорандомизации наличие ОНМК в анамнезе было значимо ассоциировано со снижением общей выжи-ваемости реципиентов ТГСК (рис. 2).

Таблица 1. Характеристика групп реципиентов ТГСК за 2016–2018 гг. в зависимости от наличия или отсутствия ОНМК в анамнезе
Table 1. Characteristics of HSCT recipients in 2016–2018, depending on the presence or absence of CVA in the past medical history

Параметр Parameter		Группа с ОНМК, % (n) Group with CVA, % (n)	Группа без ОНМК, % (n) Group without CVA, % (n)	p		
Всего пациентов / Total patients		16	883			
Пол Gender	мужчины / men	62,5 (10)	57,3 (506)	0,67		
	женщины / women	37,5 (6)	42,7 (377)			
Злокачественность заболевания Disease malignancy	злокачественное / malignant	81,3 (13)	92,0 (812)	0,12		
	незлокачественное / benign	18,7 (3)	8,0 (71)			
Нозологические группы Clinical groups	апластическая анемия aplastic anaemia	6,3 (1)	4,1 (36)	0,09		
	аутоиммунные / autoimmune	–	0,6 (5)			
	врождённые/наследственные congenital/hereditary	12,5 (2)	3,4 (30)			
	лимфома / lymphoma	6,3 (1)	14,7 (130)			
	миелопролиферативные заболевания/миелодиспластический синдром myeloproliferative disorders/ myelodysplasia	6,3 (1)	12,6 (111)			
	лейкозы / leukaemias	68,8 (11)	40,4 (357)			
	плазмноклеточные дискразии plasma cell dyscrasias	–	7,8 (88)			
	солидные опухоли (эмбриональные) solid tumours (embryonic)	–	15,4 (136)			
	Диагноз лейкоза Diagnosis of leukaemia	лейкоз / leukaemia	68,8 (11)		40,4 (357)	0,02
		не лейкоз / not leukaemia	31,3 (5)		59,6 (526)	
Режим кондиционирования Conditioning regimen	миелоаблативный / myeloablative	66,7 (10)	70,7 (614)	0,73		
	немиелоаблативный non-myeloablative	33,3 (5)	29,3 (255)			
Тип ТГСК HSCT type	аутологичная / autologous	6,3 (1)	36,0	0,01		
	аллогенная / allogenic	93,8 (15)	64,0			
Совместимость с донором (вне зависимости от родства) Donor matching (irrespective of blood relation)	полная / full	40,0 (6)	64,3 (364)	0,06		
	частичная / partial	60,0(9)	35,7 (202)			
Варианты частичной совместимости Types of partial match	5/10	66,7 (6)	57,9 (117)	0,61		
	6–9/10	33,3 (3)	42,1 (85)			
Вид донора Donor type	родственный донор related donor	60,0 (9)	44,8 (253)	0,24		
	неродственный донор non-related donor	40,0 (6)	55,2 (312)			
ТГСК от родственного донора HSCT from a related donor	гаплоидентичная haploidentical	66,7 (6)	56,2 (141)	0,53		
	родственная / related	33,3 (3)	43,8 (110)			
Сердечно-сосудистая патология на момент ТГСК Cardiovascular disease at the time of HSCT	да / yes	18,8 (3)	7,7 (68)	0,10		
	нет / no	81,2 (13)	92,3 (815)			
Возраст на момент ТГСК (годы), $M \pm SD$ Age at the time of HSCT (years), $M \pm SD$		22,38 \pm 20,81	27,14 \pm 18,89	0,39		
Масса тела (кг), $M \pm SD$ Body mass (kg), $M \pm SD$		40,84 \pm 24,60	58,36 \pm 28,59	0,02		
Рост (см), $M \pm SD$ Height (cm), $M \pm SD$		127,34 \pm 58,04	144,71 \pm 52,27	0,2		
Индекс массы тела (кг/м ²), $M \pm SD$ Body mass index (kg/m ²), $M \pm SD$		1,23 \pm 0,52	1,55 \pm 0,55	0,02		
Сердечный выброс по Simpson (%), $M \pm SD$ Cardiac output (Simpson's method) (%), $M \pm SD$		69,14 \pm 5,52	66,85 \pm 7,67	0,43		
Характеристика трансплантата (количество CD34 ⁺ -клеток \times 10 ⁶ /кг реципиента), $M \pm SD$ Transplant characteristics (number of recipient CD34 ⁺ cells \times 10 ⁶ /kg), $M \pm SD$		5,69 \pm 2,82	4,58 \pm 2,55	0,07		
Балл по шкале Карновского/Ланского перед ТГСК, $M \pm SD$ Karnofsky/Lansky score before HSCT, $M \pm SD$		73,75 \pm 20,93	85,14 \pm 15,038	0,01		

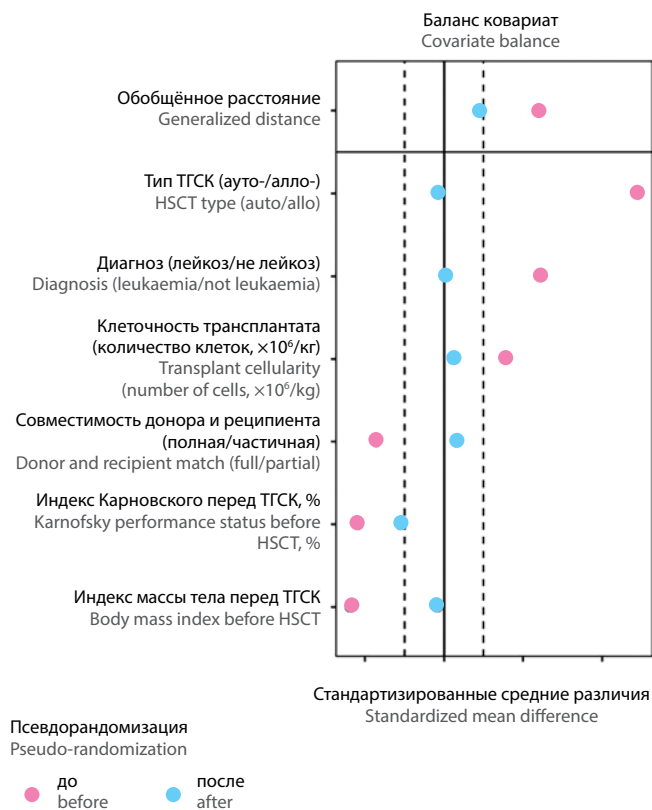


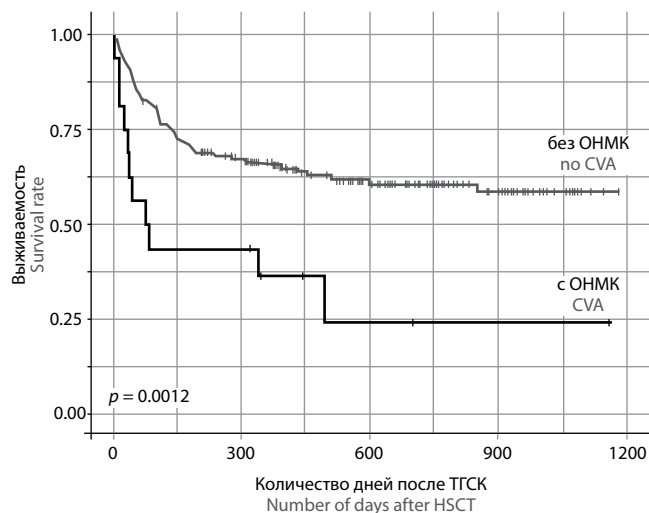
Рис. 1. Баланс ковариат при проведении псевдорандомизации пациентов с ОНМК до ТГСК.

Fig. 1. Covariate balance when performing pseudo-randomization of patients with CVA before HSCT.

В группе пациентов с ОНМК в анамнезе по сравнению с группой пациентов без ОНМК удельный вес острых лейкозов был выше (68,8 и 40,4%; $p = 0,02$). Из 11 пациентов с острыми лейкозами у 3 был острый лимфобластный лейкоз, все они относились к возрастной группе до 13 лет и имели длительный анамнез (1–9 лет) и рецидивирующий характер течения заболевания с экстрамедулярным поражением (2 случая — ЦНС, 1 случай — яичко), «тяжёлые» виды предшествующей терапии (повторные курсы химиотерапии — 3 пациента, иммунотерапия — 2, ТГСК в анамнезе — 1). Статус основного заболевания на момент начала режима кондиционирования был следующим — третья ремиссия у 2 больных и первый рецидив — у 1 пациента.

В группе пациентов с ОНМК 8 реципиентов ТГСК (2 ребёнка и 6 взрослых) имели основной диагноз острого миелоидного лейкоза. На момент ТГСК 3 пациента находились в ремиссии, в 5 случаях имелась прогрессия заболевания. Предшествующих эпизодов специфического поражения ЦНС не зарегистрировано. В 3 случаях ТГСК была повторной. У 7 пациентов ТГСК была выполнена в первые 6 мес от постановки диагноза, у 1 — в течение 1 года, у 1 — через 6 лет.

У 1 пациента в возрасте 7 лет отмечалась редкая для ребёнка зрелоклеточная Т-лимфома с поражением головного мозга и развитием подострой субдуральной гематомы. Больному была выполнена аутологичная ТГСК и 2 аллогенные ТГСК от гаплоидентичного донора. На момент написания статьи пациент находился в ремиссии.



Группа Group	Средняя выживаемость (дни), $M \pm SD$ Mean survival rate (days) $M \pm SD$	95% ДИ / 95% CI	
		нижняя граница lower threshold	верхняя граница upper threshold
Без ОНМК Without CVA	771,6 ± 34,9	703,1	840,1
С ОНМК With CVA	388,8 ± 125,8	142,1	635,5

Рис. 2. Выживаемость после ТГСК пациентов с ОНМК в анамнезе.

Fig. 2. Survival rate after HSCT for patients with a past history of CVA

У 1 пациента 22 лет с приобретённой апластической анемией за 5 мес до неродственной ТГСК имело место спонтанное субарахноидальное кровоизлияние. Пациент находится в ремиссии со стабильным донорским кроветворением.

Два пациента с врождёнными заболеваниями (анемия Фанкони и остеопетроз, 2 и 6 лет соответственно) имели в анамнезе субдуральную гематому за 3 и 6 мес до аллогенной ТГСК. Пациент с анемией Фанкони погиб от инфекционных осложнений на фоне недостаточной функции трансплантата. Пациент с остеопетрозом жив, трансплантат функционирует удовлетворительно.

Обсуждение

Значительное расширение спектра фармакологических препаратов оказывает влияние на технологии лечения рассматриваемой категории больных, а следовательно, и на спектр осложнений их применения. Поражение ЦНС, связанное с основным заболеванием и инфекционными осложнениями, может развиваться как вследствие прямого токсического воздействия некоторых препаратов, так и опосредованно. Осложнения ТГСК являются следствием большого количества факторов с высокой интенсивностью воздействия и перекрестными механизмами развития. При большинстве ЦНС-событий этиология процесса неочевидна, клинические проявления однотипны или значительно стерты. Диагностические возможности ограничены нейровизуализацией, функциональными, цитологическими,

микробиологическими исследованиями, а прижизненная морфологическая и иммунологическая диагностика крайне затруднены.

Предшествующая ТГСК, таргетная терапия в качестве «мостиков» к ТГСК сопровождаются развитием неврологических осложнений, эпидемиология которых в онкогематологии изучена недостаточно. Частота осложнений аллогенной ТГСК, по данным литературы, сильно варьирует: 3–70% [16–20]. Продолжительные неврологические осложнения вносят негативный вклад в выживаемость после аллогенных ТГСК, увеличивая смертность вдвое ($p = 0,007$) [21]. ОНМК, как осложнение ТГСК, оставаясь простым с точки зрения диагностики диагнозом, является фактором риска неблагоприятного исхода у пациентов, подвергающихся трансплантации ($p = 0,001$) [22], однако данных о влиянии инсульта до ТГСК на её исход в группе онкогематологических пациентов нет.

Выявленная в нашем исследовании связь ОНМК с лейкозом не противоречит данным С. Del Prete и соавт. о том, что в группе острого миелолейкоза риск возникновения ОНМК возрастает в 50 раз, а также что смертность в 5,5% раз выше, чем в группе пациентов с ОНМК без онкогематологического заболевания [23]. Остальные факторы логично вписываются в ранее предложенные «красные флаги» предтрансплантационной оценки онкогематологических пациентов [4–6]: аллогенная ТГСК, низкий индекс Карновского/Ланского.

Стоит отметить, что в группе пациентов с ОНМК не было ни одного пациента с ожидаемыми факторами риска цереброваскулярных событий, например, сахарным диабетом, заболеваниями венозной системы, лучевой терапией, сниженным сердечным выбросом. Также следует указать, что у 13 из 16 пациентов с ОНМК перед ТГСК отсутствовали признаки сердечно-сосудистой патологии, что может говорить о несоответствии факторов риска пациентов исследуемой группы в отношении пациентов без онкогематологического диагноза. Следовательно, экстраполировать на исследуемую группу пациентов современные рекомендации по вторичной профилактике ОНМК на этапе лечения основного онкологического процесса, вероятно, некорректно [24, 25], тем более что ОНМК в онкогематологической группе пациентов может быть результатом других причин.

ОНМК по геморрагическому типу у пациентов с остеопорозом может развиваться при малейших травмах, что, вероятно, связано с нарушением соответствия размеров черепа (гиперостоз) и развивающегося мозга. В результате этого структуры мозга утрачивают «компенсационные» пространства, может формироваться «натяжение» сосудистых сплетений. У онкологических пациентов развитию ОНМК по геморрагическому типу может способствовать эметический синдром на фоне терапии химиопрепаратами, антибиотиками и т.д. и высокой инфузионной нагрузки. При некоторых видах острого миелолейкоза кровотоочивость особенно выражена, что связано со свойствами опухолевого клона и тромбоцитопенией. При лечении острого миелолейкоза после каждого этапа химиотерапии развивается аплазия кроветворения, а также имеет место токсическое воздействие химиопрепаратов, в том числе на сосудистую стенку.

ОНМК по геморрагическому типу у пациентов онкогематологического профиля ассоциировано, как правило,

с тромбоцитопенией, острой почечной недостаточностью, высоким уровнем фибриногена и цитокиновыми реакциями в ответ на бактериальную инфекцию [26]. Цитокиновые реакции также могут быть следствием иммунной реакции «донор/реципиент». Роль перечисленных факторов усиливается после ТГСК.

В свою очередь ишемический инсульт у данной категории больных может быть ассоциирован с гиперлейкоцитозом, гипернатриемией и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свёртывания [27]. Например, ОНМК при острых миелоидных лейкозах в дебюте заболевания связано с нарушением нормального кроветворения и замещением его нефункциональным опухолевым кроветворением. У онкологических пациентов, как правило, не наблюдается атеросклеротических проявлений на интра- и экстрацеребральном сосудистом уровне, поэтому вероятность атеротромботического подтипа ОНМК минимальна.

Инфильтрация ишемизированного мозга иммунными клетками обозначает существенный этап постишемического воспаления. Дефицит CD38⁺-клеток ослабляет активацию лимфоцитов, модулирует выработку цитокинов лимфоцитами [28], влияет на миграцию и активацию иммунных клеток, необходимых для развития постишемической воспалительной реакции, способствующей вторичному повреждению мозга и увеличению зоны фокальной ишемии [29]. Однако на сегодняшний день нет полного понимания поведения клеток (моноциты, макрофаги) как реципиента, так и донора в области сформировавшегося до ТГСК дефекта, в особенности в условиях панцитопении.

Заключение

Инсульт в анамнезе перед ТГСК, вероятно, может негативно влиять на ход посттрансплантационного этапа. Однако высокий риск летального исхода у такой сложной категории больных не может быть объяснен наличием только инсульта в анамнезе, т.к. ОНМК не является самостоятельным абсолютным фатальным фактором. Он связан с важнейшими критериями, доказавшими свое влияние на исход ТГСК: статус заболевания на момент ТГСК, коморбидность пациента, степень совместимости донора с реципиентом и режим кондиционирования, подбираемый исходя из характеристики и стадии процесса [4–6].

На сегодняшний день ОНМК в анамнезе реципиента ТГСК не является противопоказанием для данного метода лечения. Однако по своему состоянию, оцениваемому по шкалам ECOG, Карновского/Ланского, не каждый больной может быть отобран для данного метода лечения. Все индексы оценивают способность к самообслуживанию пациента, соответственно, потенциальные реципиенты, которые после ОНМК не вышли на требуемый уровень, не всегда могут быть отобраны для ТГСК. Таким образом, селекция реципиентов ТГСК является очень важным пунктом подготовительного этапа при планировании столь сложного лечения.

Вероятными причинами, усугубляющими исход в исследуемой группе пациентов, могут быть невозможность соблюдения рекомендаций по вторичной профилактике ОНМК на этапе кондиционирования и в посттрансплантационном периоде, а также ограничение двигательной активности (низкий индекс Карновского), что гипотетически может

быть связано с повышением риска венозных тромбозов, гиподинамической атрофией мышц, усугублением восстановления гемопоэза.

Несмотря на то что пациенты с ОНМК в анамнезе имели более низкую выживаемость после ТГСК, четверть больных смогли перенести лечение. Данный факт указывает на то, что ОНМК в анамнезе не может быть критерием исключения для проведения жизнеопределяющей операции при онкогематологическом диагнозе. Следовательно, необходим междисциплинарный поиск баланса между показаниями и противопоказаниями к аллогенной ТГСК.

Список источников / References

- Niederwieser D., Baldomero H., Bazuaye N. et al. One and a half million hematopoietic stem cell transplants: continuous and differential improvement in worldwide access with the use of non-identical family donors. *Haematologica*. 2022; 107(5): 1045–1053. DOI: 10.3324/haematol.2021.279189
- Passweg J.R., Baldomero H., Chabannon C. et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant*. 2021; 56(7): 1651–1664. DOI: 10.1038/s41409-021-01227-8
- Скиба Я.Б., Полушин А.Ю., Прокудин М.Ю., и др. Остро возникшие симптоматические эпилептические приступы при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021; 13(1): 65–82. Skiba Ya.B., Polushin A.Yu., Prokudin M.Yu. et al. Acute symptomatic seizures during haematopoietic stem cell transplantation. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021; 13(1): 65–82. (In Russ.) DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.049
- Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Алянский А.Л. и др. Выбор донора при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2016; 3(3): 30–36. Afanasiev B.V., Zubarovskaya L.S., Alyanskiy A.L. et al. Selection of donor of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation]. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2016; 3(3): 30–36. (In Russ.) DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-30-36
- Sorror M.L., Maris M.B., Storb R. et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005; 106(8): 2912–2919. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2004
- Sorror M.L., Storb R.F., Sandmaier B.M. et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J. Clin. Oncol*. 2014; 32(29): 3249–3256. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.8157
- Cestari D.M., Weine D.M., Panageas K.S. et al. Stroke in patients with cancer: incidence and etiology. *Neurology*. 2004; 62(11): 2025–2030. DOI: 10.1212/01.wnl.0000129912.56486.2b
- Nguyen T., DeAngelis L.M. Stroke in cancer patients. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2006; 6(3): 187–192. DOI: 10.1007/s11910-006-0004-0
- Coplin W.M., Cochran M.S., Levine S.R. et al. Stroke after bone marrow transplantation: frequency, aetiology and outcome. *Brain*. 2001; 124(Pt 5): 1043–1051. DOI: 10.1093/brain/124.5.1043
- Horowitz N., Brenner B. Thrombophilia and cancer. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2008; 36(3–4): 131–136. DOI: 10.1159/000175151
- Piatkowska-Jakubas B., Krawczyk-Kuliś M., Giebel S. et al. Use of L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia: recommendations of the Polish Adult Leukemia Group. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2008; 118(11): 664–669.
- Шугарева Л.М., Иова А.С., Иванова О.В., и др. Неврологические осложнения при острой лейкемии у детей. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014; 8(4): 60–68. DOI: 10.17816/psaic161
- Shchugareva L.M., Iova A.S., Ivanova O.V. et al. Neurological complications in acute leukemia in children. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2014; 8(4): 60–68. (In Russ.) DOI: 10.17816/psaic161
- Morris B., Partap S., Yeom K. et al. Cerebrovascular disease in childhood cancer survivors: a Children's Oncology Group Report. *Neurology*. 2009; 73(22): 1906–1913. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318c17ea8
- Yeh E.T., Bickford C.L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53(24): 2231–2247. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.050
- Zoller B., Ji J., Sundquist J., Sundquist K. Risk of haemorrhagic and ischaemic stroke in patients with cancer: a nationwide follow-up study from Sweden. *Eur. J. Cancer*. 2012; 48(12): 1875–1883. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.01.005
- Nishiguchi T., Mochizuki K., Shakudo M. et al. CNS complications of hematopoietic stem cell transplantation. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2009; 192(4): 1003–1011. DOI: 10.2214/AJR.08.1787
- Delios A.M., Rosenblum M., Jakubowski A.A. et al. Central and peripheral nervous system immune mediated demyelinating disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic disease. *J. Neurooncol.* 2012; 110(2): 251–256. DOI: 10.1007/s11060-012-0962-9
- Syed F.I., Couriel D.R., Frame D. et al. Central nervous system complications of hematopoietic stem cell transplant. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2016; 30(4): 887–898. DOI: 10.1016/j.hoc.2016.03.009
- Dhar R. Neurologic complications of transplantation. *Neurocrit. Care*. 2018; 28(1): 4–11. DOI: 10.1007/s12028-017-0387-6
- Weber C., Schaper J., Tibussek D. et al. Diagnostic and therapeutic implications of neurological complications following paediatric haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41(3): 253–259. DOI: 10.1038/sj.bmt.2015.02.007
- Kang J.M., Kim Y.J., Kim J.Y. et al. Neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: analysis of prognostic factors. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2015; 21(6): 1091–1098. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.02.007
- Cai X., Fu H.X., Mo X.D. et al. Comparison of hemorrhagic and ischemic stroke after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2020; 55(11): 2087–2097. DOI: 10.1038/s41409-020-0903-8
- Del Prete C., Kim T., Lansigan F. et al. The epidemiology and clinical associations of stroke in patients with acute myeloid leukemia: a review of 10,972 admissions from the 2012 National Inpatient Sample. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018; 18(1): 74–77.e1. DOI: 10.1016/j.clml.2017.09.008
- Вознюк И.А., Янишевский С.Н., Чечулов П.В. и др. Ишемический инсульт: клинические рекомендации по первичной и вторичной профилактике: методическое пособие для врачей. СПб.; 2018. 32 с. Voznyuk I.A., Yanishevskiy S.N., Chechulov P.V. et al. Ischemic stroke: clinical recommendations for primary and secondary prevention: a methodological guide for doctors. St. Petersburg; 2018. (In Russ.)
- Kleindorfer D.O., Towfighi A., Chaturvedi S. et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association [published correction appears in *Stroke*. 2021; 52(7): e483–e484]. *Stroke*. 2021; 52(7): e364–e467. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375
- Zoller B., Ji J., Sundquist J., Sundquist K. Risk of haemorrhagic and ischaemic stroke in patients with cancer: a nationwide follow-up study from Sweden. *Eur. J. Cancer*. 2012; 48(12): 1875–1883. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.01.005
- Bova L., Bornstein N., Korczyn A. Acute infection as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke*. 1996; 27(12): 2204–2206. DOI: 10.1161/01.str.27.12.2204

28. Sandoval-Montes C., Santos-Argumedo L. CD38 is expressed selectively during the activation of a subset of mature T cells with reduced proliferation but improved potential to produce cytokines. *J. Leukoc. Biol.* 2005; 77(4): 513–521. DOI: 10.1189/jlb.0404262

29. Choe C.U., Lardong K., Gelderblom M. et al. CD38 exacerbates focal cytokine production, postischemic inflammation and brain injury after focal cerebral

ischemia. *PLoS One.* 2011; 6(5): e19046. DOI: 10.1371/journal.pone.0019046. Erratum in: *PLoS One.* 2011; 6(7). DOI: 10.1371/annotation/295c388d-013d-4bb9-b4e4-da8e88317594

30. Austin P.C., Xin Yu A.Y., Vyas M.V. et al. Applying propensity score methods in clinical research in neurology. *Neurology.* 2021; 97(18): 856–863. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001277

Информация об авторах

Полушин Алексей Юрьевич — к.м.н., врач-невролог, рук. отд. химиотерапии и ТКМ при онкологических и аутоиммунных заболеваниях, зав. научно-исследовательской лаборатории нейроонкологии и аутоиммунных заболеваний НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>

Скиба Ярослав Богданович — к.м.н., врач-невролог НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1955-1032>

Бакин Евгений Александрович — к.т.н., с.н.с. НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5694-4348>

Владовская Мария Давидовна — к.м.н., зав. отд. госпитальных регистров клиники, с.н.с. научно-исследовательской лаборатории нейроонкологии и аутоиммунных заболеваний НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0215-2423>

Моисеев Иван Сергеевич — д.м.н., зам. директора по научной работе НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. проф. Б.В. Афанасьева, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>

Вознюк Игорь Алексеевич — д.м.н., проф. каф. неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; зам. директора по научной работе Санкт-Петербургского НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

Кулагин Александр Дмитриевич — д.м.н., директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. профессора Б.В. Афанасьева, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Alexey Yu. Polushin — Cand. Sci. (Med.), Chief of the chemotherapy and SCT unit for cancer and AID, Head, Laboratory of neurooncology and AID, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor, Department of neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>

Iaroslav B. Skiba — Cand. Sci. (Med.), Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor, Department of neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1955-1032>

Evgeny A. Bakin — Cand. Sci. (Tech.), senior researcher, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor, Department of neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5694-4348>

Maria D. Vladovskaya — Cand. Sci. (Med.), Head, Department of hospital registers, senior researcher, Laboratory of neurooncology and AID, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor, Department of neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0215-2423>

Ivan S. Moiseev — D. Sci. (Med.), Deputy Director for science, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Professor, Professor B.V. Afanasyev Department of hematology, transfusion medicine and transplantation with the course of pediatric oncology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>

Igor A. Voznyuk — D. Sci. (Med.), Deputy Director, Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia; professor, Department of neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

Alexander D. Kulagin — D. Sci. (Med.), Director, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Head, Professor B.V. Afanasyev Department of Hematology, Transfusion Medicine and Transplantation with the Course of Pediatric Oncology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.