

Цереброваскулярные осложнения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

А.Ю. Полушин¹, Я.Б. Скиба¹, Е.А. Бакин¹, М.Д. Владовская¹, В.А. Яковлева¹,
И.С. Моисеев¹, С.Н. Янишевский^{1,2,3}, И.А. Вознюк^{1,2}, А.Д. Кулагин¹

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

²ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Введение. Использование современных трансплантационных и биологических методов терапии сопряжено с большим спектром нежелательных явлений и осложнений. Частота и разнообразие неврологических осложнений во многом зависят от степени и длительности миело-, иммуносупрессии, характеристик донора и реципиента. Наиболее частыми осложнениями с поражением нервной системы являются нейротоксические реакции, инфекционные, аутоиммунные, лимфопролиферативные заболевания, дисметаболические состояния, а также цереброваскулярные осложнения, потенциально влияющие на исход трансплантации.

Цель исследования — оценить влияние цереброваскулярных событий (ЦВС) в посттрансплантационном периоде на исход трансплантации у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Материалы и методы. Проанализировано 899 трансплантаций в Институте детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова с 2016 по 2018 г. Анализировали параметры трансплантации, характеристики донора и реципиента. Проведены сравнение признаков между группами, псевдорандомизация (метод Propensity Score Matching), анализ выживаемости с помощью метода Каплана–Мейера и логрангового теста.

Результаты. На посттрансплантационном этапе ЦВС отмечались у 23 (2,6%) пациентов: у 13 (1,4%) диагностирован ишемический инсульт, у 11 (1,2%) — геморрагический инсульт или внутримозговое кровоизлияние (у 1 пациента произошла геморрагическая трансформация ишемического инсульта). ЦВС развивались на $99,5 \pm 39,2$ день после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В группе пациентов с ЦВС в сравнении с группой пациентов без таковых было больше пациентов с незлокачественными заболеваниями (21,7% против 7,9%; $p = 0,017$). Пациенты с ЦВС имели значимо более низкий индекс Карновского ($75,6 \pm 21,3$ против $85,2 \pm 14,9$; $p = 0,008$). Обращают на себя внимание также тенденции за пределами статистической значимости: пациентам с ЦВС чаще выполнялась трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (82,6% против 64,0%; $p = 0,077$), доноры по HLA-системе чаще были частично (а не полностью) совместимыми с реципиентами (39,1% против 21,1%; $p = 0,33$). Пациенты с ЦВС также чаще имели в анамнезе тромбозы венозной системы (13,3% против 4,2%; $p = 0,077$). Развитие инсульта после ТГСК влияло на длительность жизни пациентов, снижая её практически втрое ($331,8 \pm 81,6$ против $897,9 \pm 25,4$ после ТГСК; $p = 0,0001$). При развитии ЦВС в первые 180 дней после ТГСК выживаемость пациентов была значимо ниже в сравнении с группой пациентов без ЦВС. При развитии ЦВС в первые 30 дней и в первые 100 дней после ТГСК факт сосудистой катастрофы значимо не влиял на выживаемость пациентов.

Заключение. Ишемический инсульт относится к отдалённым последствиям ТГСК (за пределами 100 дней после ТГСК), геморрагический инсульт — к ранним осложнениям (до 100 дней после ТГСК). ЦВС влияют на выживаемость пациентов онкогематологического профиля, в особенности при возникновении в срок от 60 до 180 дней после ТГСК. Наличие у пациентов патологии венозной системы в анамнезе и низкого индекса Карновского на входе в трансплантацию, сам вид трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, в особенности с частично совместимыми донорами, могут рассматриваться в качестве факторов риска негативного исхода терапии в случае возникновения ЦВС в посттрансплантационном периоде.

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

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол обследования пациентов № 207 одобрен Этическим комитетом ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова 28.05.2018.

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, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. E-mail: alexpolushin@yandex.ru. Полушин А.Ю.

Для цитирования: Полушин А.Ю., Скиба Я.Б., Бакин Е.А., Владовская М.Д., Яковлева В.А., Моисеев И.С., Янишевский С.Н., Вознюк И.А., Кулагин А.Д. Цереброваскулярные осложнения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2023; 17(1): 27–35.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1.4>

Поступила 24.10.2022 / Принята в печать 21.12.2022 / Опубликовано 25.03.2023

Cerebrovascular complications of hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies

Alexey Yu. Polushin¹, Iaroslav B. Skiba¹, Evgeny A. Bakin¹, Maria D. Vladovskaya¹, Viktoria A. Yakovleva¹, Ivan S. Moiseev¹, Stanislav N. Yanishevsky^{1,2,3}, Igor A. Voznjouk^{1,2}, Alexander D. Kulagin¹

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

²S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;

³Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

Abstract

Introduction. Modern transplantation and biological therapy methods are associated with a wide range of adverse events and complications. Incidence and variety of neurological complications mostly depend on myelo- and immunosuppression severity and duration as well as on donor's and recipient's characteristics. The most frequent complications involving the nervous system include neurotoxic reactions, infections, autoimmune and lymphoproliferative diseases, and dysmetabolic conditions as well as cerebrovascular complications that potentially affect transplantation outcomes.

Objective. To evaluate the impact of post-transplantation cerebrovascular events (CVEs) on transplantation outcomes in patients with hematologic malignancies.

Materials and methods. We analyzed 899 transplantations performed at the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology, and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, from 2016 to 2018. We assessed transplantation parameters and donor's and recipient's characteristics by intergroup comparison, pseudo-randomization (propensity score matching), Kaplan–Meier survival analysis, and log-rank tests.

Results. Post-transplantatively, CVEs developed in 2.6% ($n = 23$) of cases: 13 (1.4%) ischemic strokes and 11 (1.2%) hemorrhagic strokes or intracranial hemorrhages were diagnosed. CVEs developed on days 99.5 ± 39.2 post hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). There were more patients with non-malignant conditions in the CVE group as compared to the non-CVE group (21.7% vs 7.9%; $p = 0.017$). Patients with CVE had a significantly lower Karnofsky index (75.6 ± 21.3 vs 85.2 ± 14.9 ; $p = 0.008$). Statistically, we also note some non-significant trends: patients with CVE more often underwent allogeneic HSCT (82.6% vs 64.0%; $p = 0.077$) while donors were more often partially (rather than totally) HLA compatible for recipients (39.1% vs 21.1%; $p = 0.33$). Patients with CVE more often had a history of venous thromboses (13.3% vs 4.2%; $p = 0.077$). Post-HSCT stroke decreased post-transplantation longevity by approximately 3 times (331.8 ± 81.6 vs 897.9 ± 25.4 post HSCT; $p = 0.0001$). In the CVE group, survival during first 180 days post HSCT (landmarks post-HSCT Day+60 and Day+180) was significantly lower as compared to that in the CVE-free group. If CVE developed during first 30 days and 100 days post HSCT, vascular catastrophe did not affect post-HSCT survival significantly.

Conclusion. Whereas ischemic stroke is a long-term HSCT complication (beyond D+100 post transplantation), hemorrhagic stroke is a short-term complication (D0–D+100 post HSCT). CVEs affect survival in patients with hematologic malignancies, especially those developed between D+60 and D+180 post HSCT. History of venous abnormalities, low Karnofsky index at HSCT initiation, and the type of allogeneic HSCT, especially from half-matched donors, can be considered as negative outcome risk factors in post-HSCT CVE.

Keywords: stroke; ischemic stroke; hemorrhagic stroke; hematological management complications; leukemia; allogeneic transplantation; long-term neurological complications

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The protocol of examination of patients No. 207 was approved by the Ethics Committee of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University on May 28, 2018.

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: 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., Yakovleva V. A., Moiseev I. S., Yanishevsky S. N., Voznjouk I. A., Kulagin A. D. Cerebrovascular complications of hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023; 17(1): 27–35. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1.4>

Received 24.10.2022 / Accepted 21.12.2022 / Published 25.03.2023

Введение

Наиболее прогрессивными методами радикальной терапии злокачественных и незлокачественных гематологических заболеваний являются трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и терапия с применением check-point ингибиторов контрольных иммунных точек («таргетная» терапия). Однако высокотехнологичные методы терапии сопряжены с большим спектром нежелательных явлений и осложнений. Наи-

большая частота осложнений, связанных с поражением нервной системы, встречается при аллогенных ТГСК (алло-ТГСК). Частота и разнообразие неврологических осложнений во многом зависят от степени и длительности миелосупрессии, иммуносупрессии и наличия реакции отторжения трансплантата (реакция «трансплантат против хозяина», РТПХ), влияющих на процесс восстановления иммунитета реципиентов, а также от конституциональных и анамнестических характеристик донора и реципиента [1–7].

Эпидемиология неврологических осложнений в онкогематологии изучена недостаточно, при этом частота осложнений аллогенной ТГСК, по данным литературы [8–11], сильно варьирует: 3–69%. Наиболее частыми осложнениями с поражением нервной системы являются нейротоксические реакции на специфическую терапию и инфекционные заболевания, а также посттрансплантационные лимфопрлиферативные заболевания, дефицитарные, аутоиммунные, дисметаболические состояния и др. [12, 13].

К редким (2–8%), но сложно корректируемым нежелательным явлениям ТГСК относятся цереброваскулярные события (ЦВС) [1, 8, 14–20]. По данным V.R. Bhatt и соавт., инсульты и транзиторные ишемические атаки диагностируются у 24% пациентов с неврологическими осложнениями после неродственных ТГСК [21]. По данным J.-M. Kang и соавт., в педиатрической группе сосудистые осложнения после алло-ТГСК выявляются преимущественно в раннем посттрансплантационном периоде (до 100 дней), в большей степени в течение 2-го месяца [22]. В группе больных старше 18 лет ишемический инсульт (ИИ), как правило, ассоциирован с поздним посттрансплантационным периодом, в основном за пределами года от ТГСК [19, 20]. Частота возникновения инсульта в течение последующих 5 лет после алло-ТГСК отмечена в 1,8% случаев [23], при этом смертность у онкологических больных при инсульте выше, чем в общей популяции (69,4%) [24].

Цель исследования — оценить влияние ЦВС в посттрансплантационном периоде на исход трансплантации у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Материалы и методы

В рамках одноцентрового ретроспективного когортного исследования проанализировано 899 трансплантаций аутологичных и аллогенных ГСК в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова с 2016 по 2018 г. В исследование не включались пациенты с ЦВС в анамнезе. Ретроспективно анализировались параметры трансплантации, характеристики донора и реципиента; наличие сопутствующей патологии (например, венозные тромбозы/воспалительные заболевания вен; сердечно-сосудистая патология и т.п.). При этом были доступны данные последнего визита пациентов и их статус на момент контакта (жив/умер).

Сравнение признаков между группами проводилось с помощью теста Фишера (для категориальных параметров) и теста Манна–Уитни–Вилкоксона (для количественных параметров). Полученные *p*-значения сравнивались

с пороговым уровнем 0,05. Перед проведением оценки выживаемости для обеспечения баланса клинически значимых признаков между сравниваемыми группами была выполнена псевдорандомизация с помощью метода Propensity Score Matching (соотношение групп 1 : 15). При проведении псевдорандомизации в качестве ковариат использовались следующие параметры: тип трансплантации, характер заболевания (злокачественное/незлокачественное), режим кондиционирования, совместимость трансплантата. Анализ выживаемости осуществлялся с помощью метода Каплана–Майера и логрангового теста (Мантеля–Кокса). С целью анализа влияния сроков развития ЦВС на выживаемость пациентов проводился ландмарк-анализ. В качестве точек ландмаркинга были выбраны следующие сроки 30, 60, 100 и 180 дней после ТГСК. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ R (версия 4.1.2).

Результаты

Среди пациентов, которым была выполнена ТГСК (*n* = 899), ЦВС отмечались у 23 (2,6%) пациентов: у 13 (1,4%; 7 — у лиц младше 18 лет) диагностирован ИИ, у 11 (1,2%; 8 — у лиц младше 18 лет) — геморрагический инсульт (ГИ) или внутримозговое кровоизлияние (ВЧК). В 1 случае выявлен ИИ с последующей трансформацией в ВЧК.

ЦВС развивались через $99,5 \pm 39,2$ дня после ТГСК, при этом ИИ развивались в медиане $136,9 \pm 67,8$ дня, а ГИ — $48,2 \pm 13,9$ дня (*p* = 0,88; табл. 1).

В группе пациентов с ЦВС в сравнении с группой пациентов без таковых было больше пациентов с незлокачественными заболеваниями (21,7% против 7,9%; *p* = 0,017), чаще выполнялась алло-ТГСК (82,6% против 64,0%; *p* = 0,06), доноры чаще были частично совместимыми (39,1% против 21,1%; *p* = 0,06). Пациенты с ЦВС также чаще имели в анамнезе «поражения венозной системы» (13,3% против 4,2%; *p* = 0,046) и значимо более низкий индекс Карновского ($75,6 \pm 21,3$ против $85,2 \pm 14,9$; *p* = 0,008; табл. 2).

В табл. 3 представлены результаты ландмарк-анализа по избранным точкам. Развитие инсульта после ТГСК влияло на выживаемость пациентов после трансплантации, снижая её более чем в 2 раза ($331,8 \pm 81,6$ против $897,9 \pm 25,4$; *p* = 0,0001). При развитии ЦВС в первые 180 дней после ТГСК выживаемость пациентов была значимо ниже в сравнении с группой пациентов без ЦВС. При развитии ЦВС в первые 30 дней и в первые 100 дней после ТГСК факт сосудистой катастрофы значимо не влиял на выживаемость пациентов.

Таблица 1. Сроки развития ЦВС после ТГСК в группе онкогематологических пациентов

Table 1. Post-HSCT CVE development term in patients with hematologic malignancies

Тип инсульта Stroke type	Время выявления ЦВС после ТГСК, дни, Me [Q ₁ ; Q ₃] Post-HSCT CVE diagnosis time, days, Me [Q ₁ ; Q ₃]	95% ДИ для Me, дни 95% CI for Me, days		Значимость различий, <i>p</i> (тест Манна–Уитни) Difference significance, <i>p</i> (Mann-Whitney U test)
		нижняя граница lower limit	верхняя граница upper limit	
ИИ IS (<i>n</i> = 13)	136,9 [81,5; 200,1]	4,0	269,8	0,88
ГИ HS (<i>n</i> = 11)	48,2 [32,5; 70,2]	20,8	75,5	
Всего пациентов с ЦВС Total CVEs (<i>n</i> = 23)	99,5 [56,0; 162,2]	22,6	176,5	—

Таблица 2. Характеристика групп

Table 2. Group characteristics

Параметр Parameter		Группа с ЦВС CVE group (n = 23), %	Группа без ЦВС CVE-free group (n = 876), %	Значимость различий, p (тест Манна-Уитни) Difference significance, p (Mann-Whitney U test)
Пол Sex	мужчины male	14 (60,9)	502 (57,3)	0,83
	женщины female	9 (39,1)	374 (42,7)	
Злокачественность заболевания Malignancy	злокачественное malignant	18 (78,3)	807 (92,1)	0,034
	незлокачественное non-malignant	5 (21,7)	69 (7,9)	
Заболевания Conditions	апластическая анемия aplastic anemia	1 (4,3)	36 (4,1)	0,09
	аутоиммунные autoimmune	–	5 (0,6)	
	врождённые/наследственные congenital/inherent	4 (17,4)	28 (3,2)	
	лимфома lymphoma	2 (8,7)	129 (14,7)	
	миелодиспластический синдром и неоплазии myelodysplastic syndrome and neoplasias	4 (17,4)	108 (12,2)	
	лейкозы leukemias	10 (43,5)	358 (40,9)	
	плазмноклеточные дискразии plasma cell dyscrasias	1 (4,3)	77 (8,8)	
	солидные solid tumors	1 (4,3)	135 (15,4)	
Наличие лейкоза Hematologic malignancies	лейкоз leukemia	10 (43,5)	358 (40,9)	0,83
	иные злокачественные заболевания крови others	13 (56,5)	518 (59,1)	
Режим кондиционирования Conditioning mode	миелоаблативный myeloablative	17 (73,9)	607 (69,3)	0,82
	немиелоаблативный non-myeloablative	6 (26,1)	254 (29,0)	
Тип ТГСК HSCT type	аутологичная autologous	4 (17,4)	315 (36,0)	0,077
	аллогенная allogenic	19 (82,6)	561 (64,0)	
Совместимость с донором (вне зависимости от родства) Donor compatibility (regardless relationship)	полная total match	10 (43,5)	360 (41,1)	0,33
	частичная half-match	9 (39,1)	202 (21,1)	
Сердечно-сосудистая патология на момент ТГСК Cardiovascular condition at HSCT	да yes	1 (4,3)	70 (8,0)	1,0
	нет no	22 (95,7)	806 (92,0)	
Возраст на момент ТГСК, лет (<i>M ± SD</i>) Age at HSCT, years (<i>M ± SD</i>)		27,09 ± 7,05	25,65 ± 6,93	0,66
Масса тела, кг (<i>M ± SD</i>) Weight, kg (<i>M ± SD</i>)		52,93 ± 28,6	58,18 ± 28,6	0,46
Рост, см (<i>M ± SD</i>) Height, cm (<i>M ± SD</i>)		134,13 ± 60,4	144,67 ± 52,2	0,354
Патология венозной системы Venous disease		3 (13,3)	37 (4,2)	0,077
Наличие полинейропатии Polyneuropathy		2 (8,7)	94 (10,7)	1,0
Сердечный выброс, % (<i>M ± SD</i>) Cardiac output, % (<i>M ± SD</i>)		66,44 ± 6,7	66,89 ± 7,7	0,98
Клеточность трансплантата, 10 ⁶ /кг Transplant cellularity, 10 ⁶ /kg		5,38 ± 3,0	4,58 ± 2,5	0,25
Индекс Карновского перед ТГСК (<i>M ± SD</i>) Pre-HSCT Karnofsky index (<i>M ± SD</i>)		75,65 ± 21,3	85,18 ± 14,9	0,008

Таблица 3. Выживаемость пациентов после псевдорандомизации групп

Table 3. Patient survival post pseudo-randomization

Срок после ТГСК, дни Post-HSCT time, days	Наличие ЦВС Presence of CVE	Количество пациентов Number of patients	Количество исходов Number of outcomes	Среднее время выживания Mean survival			<i>p</i> (тест Мантеля–Кокса) <i>p</i> (Mantel–Cox test)
				<i>M</i> ± <i>SD</i>	95% ДИ 95% CI нижняя граница lower limit	верхняя граница upper limit	
30	Нет No	333	68	910,0 ± 23,9	863,1	957,0	0,055
	Есть Yes	4	2	348,2 ± 157,5	39,5	657,0	
	Все Total	337	70	906,1 ± 24,0	859,1	953,1	
60	Нет No	312	49	933,7 ± 22,0	890,5	976,8	0,002
	Есть Yes	5	2	319,4 ± 116,7	90,6	548,1	
	Все Total	317	52	926,4 ± 22,2	882,9	970,0	
100	Нет No	298	40	920,1 ± 20,8	879,3	960,9	0,144
	Есть Yes	6	2	433,7 ± 92,1	253,1	614,2	
	Все Total	304	42	916,1 ± 20,8	875,3	957,0	
180	Нет No	273	21	901,1 ± 16,9	867,9	934,2	0,0001
	Есть Yes	8	3	401,9 ± 99,6	206,6	597,1	
	Все Total	281	24	892,7 ± 17,4	858,6	926,8	
Всего Total	Нет No	345	82	897,9 ± 25,4	848,1	947,7	0,0001
	Есть Yes	23	15	331,9 ± 81,7	171,8	491,9	
	Все Total	368	97	868,4 ± 25,5	818,5	918,4	

Обсуждение

Высокотехнологичные методы лечения и современные противоопухолевые средства оказали значительное влияние на эффективность лечения онкологических и злокачественных гематологических заболеваний, однако большинство из них имеет клинически выраженные побочные эффекты [25].

Развитие ЦВС после применения высокодозной химиотерапии вызывает особый интерес с учётом пребывания пациента в агранулоцитозе до этапа приживления трансплантата. В классическом представлении патофизиологии ЦВС зона некроза генерирует обильное количество воспалительных медиаторов, ассоциированных с повреждением молекулярных паттернов, которые усиливают хемотаксис циркулирующих иммунных клеток и делают их более эффективными участниками стимулирования/поддержания воспаления [26, 27]. В острейшем периоде (5–7 дней после дебюта) происходит значительное снижение количества иммунных клеток, а оставшиеся клетки продуцируют противовоспалительные и нейротрофические факторы [28]. Однако на этапе цитопении после применения высокодозной химиотерапии с целью миелоабляции классическая схема репарации ткани и противовоспалительные механизмы по понятным причинам затруднены, что может влиять на клинический исход. Так, осложнения, возникающие до восстановления гемопоэза, в том числе ЦВС, влияют на выживаемость онкогематологических пациентов, увеличивая смертность вдвое и более [22, 29].

Анализ регистра пациентов в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова за 2016–2018 гг. показал, что среди 899 пациентов, подвергшихся ТГСК по поводу онкогематологических заболеваний, доля пациентов с ЦВС, возникшими после ТГСК, составила 2,6% ($n = 23$). В 1,4% ($n = 13$) случаев был диагностирован ИИ, в 1,2% ($n = 11$) — ГИ или ВЧК (у 1 пациента выявлен ИИ с последующей трансформацией в ВЧК).

ИИ и ГИ развивались в среднем на $99,56 \pm 39,24$ день после ТГСК. По данным М. Dowling и соавт., ЦВС по ИИ относится к поздним осложнениям трансплантации, и наиболее вероятные сроки его возникновения — со 101-го дня до 2 лет после трансфузии трансплантата [20]. Среди вероятных факторов риска могут быть эндотелиопатия, дислипидемия, кардиотоксичность. Однако, по данным тех же авторов, ГИ (при выявлении их в 2 раза реже) встречаются на том же этапе посттрансплантационного ведения пациентов. Тем не менее геморрагические осложнения наиболее ожидаемы на этапе агранулоцитоза и тромбоцитопении, которые возникают до восстановления гемопоэза (0–30-й дни после ТГСК). В нашем исследовании получены ожидаемые результаты: для ИИ сроки выявления в среднем составили $136,9 \pm 67,8$ дня после ТГСК, для ГИ — $48,2 \pm 13,9$ (табл. 1), однако результаты статистически недостоверны.

Развитие инсульта сразу после ТГСК влияло на выживаемость пациентов после ТГСК, снижая её более чем в 2 раза

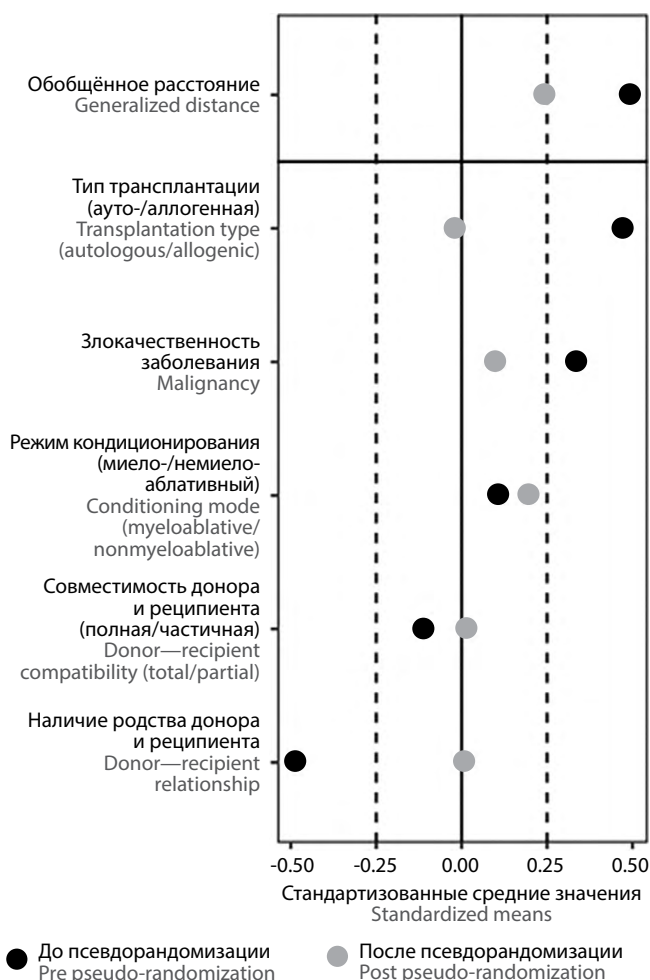


Рис. 1. Баланс ковариат при проведении псевдорандомизации пациентов с ЦВС после ТГСК.

Fig. 1. Covariate balance at pseudo-randomization of CVE patients post HSCT.

($p = 0,0001$). Для проведения оценки выживаемости с целью обеспечения баланса клинически значимых признаков между сравниваемыми группами и анализа влияния сроков выявления ЦВС на выживаемость была выполнена псевдорандомизация с балансом ковариат (рис. 1) и последующим ландмарк-анализом (рис. 2).

В рамках ландмарк-анализа выбрана точка 30 дней после ТГСК — наиболее ожидаемый срок восстановления гемопоза из трансфузированного аллогенного трансплантата. В нашем анализе у 4 пациентов с инсультом на этом сроке в последующем зафиксированы 2 летальных случая (в срок $348,2 \pm 157,5$ дня после ТГСК), но развитие ЦВС в первые 30 дней значимо не влияло на выживаемость пациентов ($p = 0,055$).

При развитии ЦВС в первые 60 дней после ТГСК (медиана даты выписки из трансплантационного отделения и перевод в стационар дневного пребывания) выживаемость пациентов была значимо ниже в сравнении с группой пациентов без ЦВС: из 5 пациентов с ЦВС после ТГСК неблагоприятный исход зафиксирован у 3 (срок исхода: $319,4 \pm 116,7$ дня; 95% ДИ $90,6-548,1$; $p = 0,002$).

Существует вероятное объяснение — длительная гиподинамия, нарастание клеточности, наличие патологии венозной системы в анамнезе, а также РТПХ. Однако подтверждение данной гипотезы требует дальнейших исследований.

При развитии ЦВС в первые 100 дней факт сосудистой катастрофы значимо не влиял на выживаемость пациентов.

При развитии ЦВС в период 180 дней после ТГСК выживаемость пациентов была ниже в сравнении с группой пациентов без ЦВС: из 8 случаев неблагоприятный исход зафиксирован у 3 пациентов (срок исхода: $401,9 \pm 99,6$ дня; 95% ДИ $206,6-597,1$; $p = 0,0001$); в группе без ЦВС — из 273 неблагоприятный исход зафиксирован в 21 случае (срок исхода: $901,1 \pm 16,9$ дня; 95% ДИ $867,9-934,2$). Наиболее вероятно связь неблагоприятного исхода с РТПХ, однако подтверждение данной гипотезы также требует дальнейших исследований.

Из 23 случаев ЦВС после ТГСК неблагоприятный исход зафиксирован у 15 пациентов за пределами 100 дней от ТГСК ($331,9 \pm 81,7$ дня; 95% ДИ $171,8-491,9$; $p = 0,0001$), что подтверждает факт приверженности его к группе отдаленных последствий ТГСК.

В группе пациентов с ЦВС в сравнении с группой пациентов без таковых было больше пациентов с незлокачественными заболеваниями (21,7% против 7,9%; $p = 0,034$), что, вероятно, может объясняться выборкой пациентов на фоне профильности стационара.

В группе пациентов с ЦВС чаще выполнялась алло-ТГСК (82,6% против 64,0%; $p = 0,077$), доноры чаще были частично совместимыми (39,1% против 21,1%; $p = 0,33$), однако результаты статистически незначимы. С учётом расширения показаний для выполнения ТГСК у лиц старшего возраста, а также дефицита полностью совместимых трансплантатов донора с HLA-системой реципиента в последние годы выполняется всё больше гаплоидентичных ТГСК (ТГСК от частично совместимого донора), что может предполагать рост обсуждаемых осложнений в перспективе.

Пациенты с ЦВС чаще имели в анамнезе венозные тромбозы различной локализации (13,3% против 4,2% в группе без ЦВС; $p = 0,077$). В 1 случае тромбоз венозных синусов был осложнением катетер-ассоциированного тромбоза яремной вены. Наличие у пациентов тромбоза яремной вены, вен нижних конечностей и т.п., вероятно, необходимо рассматривать перед ТГСК в качестве фактора риска ЦВС после неё.

Вероятность неблагоприятного исхода у пациентов с ЦВС после ТГСК повышалась при более низком индексе Карновского ($75,65 \pm 21,28$ с ЦВС против $85,18 \pm 14,97$ без ЦВС; $p = 0,008$; табл. 2), что в достаточной степени логично, исходя из критериев потенциальной успешности ТГСК [30].

Ограничения нашего исследования обусловлены его дизайном (одноцентровое ретроспективное, что может отражать специфику работы конкретного лечебного учреждения и особенности локальных стандартов оказания помощи), относительно небольшой выборкой пациентов

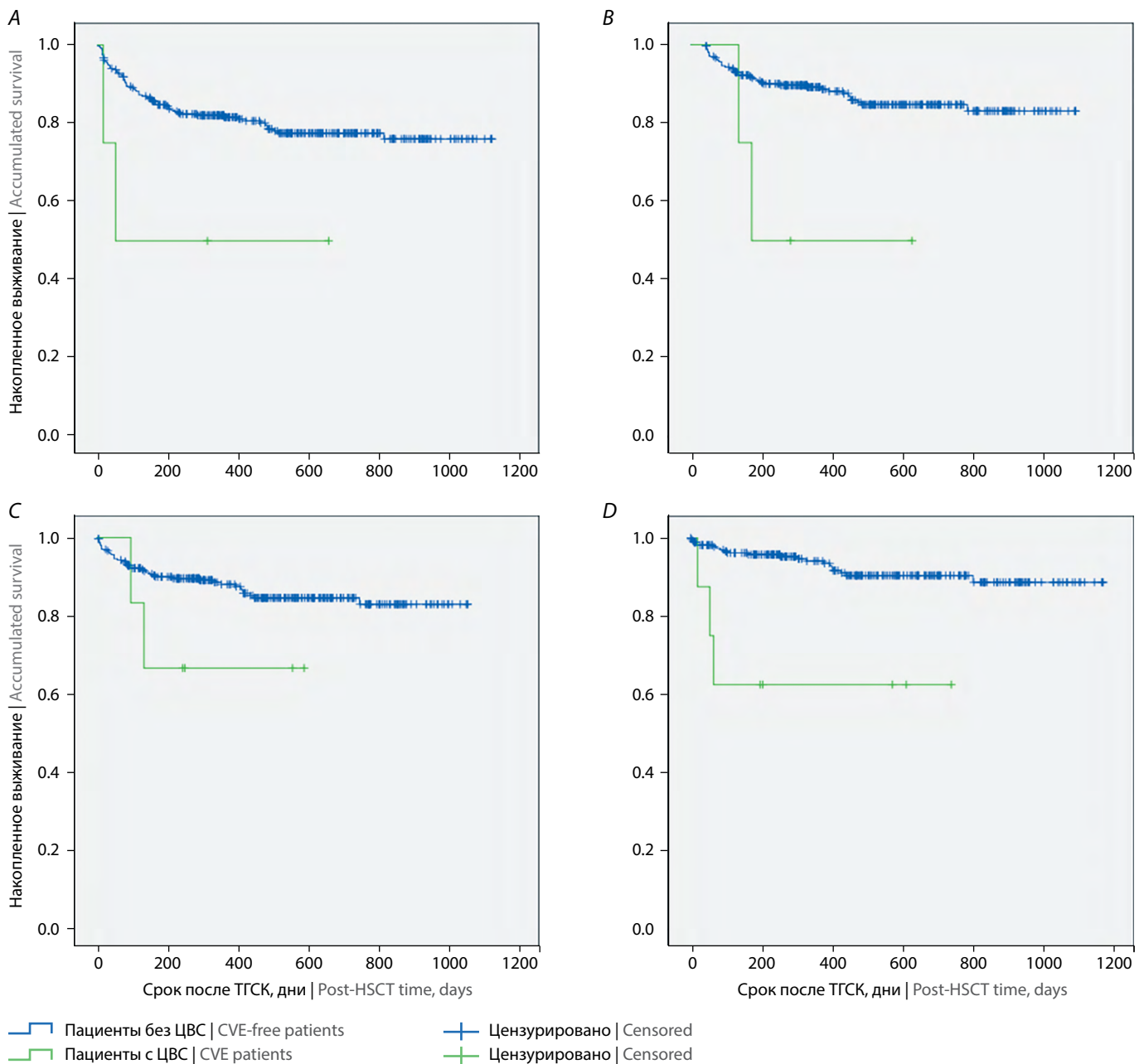


Рис. 2. Выживаемость пациентов после проведения псевдорандомизации групп через 30 (А), 60 (В), 100 (С) и 180 (D) дней после ТГСК.

Fig. 2. Patient survival post group pseudo-randomization at 30 (A), 60 (B), 100 (C), and 180 (D) days post HSCT. Time scale from the landmark analysis point (0) as the vertical axis.

с ЦВС после ТГСК, отсутствием анализа ряда гематологических факторов (например, РТПХ), которые могли выступать как значимые конкурирующие риски наступления летального исхода, а также факторов, ассоциированных с применением псевдорандомизации (исключение части информации о выборке из анализа по причине удаления наблюдений и тот факт, что «ближайшее» значение индекса соответствия некоторых наблюдений из группы контроля может сильно отличаться от значений индекса соответствующих наблюдений основной группы).

Выводы

ЦВС являются продолжительными осложнениями ТГСК и влияют на выживаемость пациентов онкогематологического профиля, снижая её более чем в 2 раза. ИИ относится к отдалённым последствиям ТГСК (за пределами 100 дней после ТГСК), ГИ — к ранним осложнениям (до 100 дней после ТГСК). Наличие у пациентов патологии венозной системы в анамнезе до ТГСК, вероятно, необходимо рассматривать перед трансплантацией в качестве фактора риска ЦВС после неё.

Список источников / References

1. Graus F, Saiz A., Sierra J. et al. Neurologic complications of autologous and allogeneic bone marrow transplantation in patients with leukemia: a comparative study. *Neurology*. 1996; 46(4): 1004–1009. DOI: 10.1212/wnl.46.4.1004
2. Chen C.Y., Tai C.H., Cheng A. et al. Intracranial hemorrhage in adult patients with hematological malignancies. *BMC Med*. 2012; 33(10): 97–106. doi: 10.1002/mds.27485
3. Lin T.A., Gau J.P., Liu Y.C. et al. Cerebrovascular disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk, and clinical outcome. *Int. J. Hematol*. 2019; 109(5): 584–592. doi: 10.1007/s12185-019-02624-y
4. Скиба Я.Б., Полушин А.Ю., Янишевский С.Н. и др. Оценка риска развития ишемического инсульта у реципиентов трансплантации кроветворных клеток костного мозга в зависимости от интенсивности режима кондиционирования, происхождения и источника трансплантата. В сб.: XXII Давиденковские чтения. Материалы Конгресса с международным участием. Под ред. С.В. Лобзина. СПб.; 2020: 373–374. Skiba Ya.B., Polushin A.Yu., Yanishevsky S.N. et al. Assessment of the risk of ischemic stroke in recipients of bone marrow hematopoietic cell transplantation, depending on the intensity of the conditioning regime, the origin and source of the transplant. In: the collection. In: Lobzin S.V. (ed.) XXII Davidenkov readings. Materials of congress with international participation. St. Petersburg; 2020: 373–374. (In Russ.)
5. Chow E.J., Baker K.S., Lee S.J. et al. Influence of conventional cardiovascular risk factors and lifestyle characteristics on cardiovascular disease after hematopoietic cell transplantation. *J. Clin. Oncol*. 2014; 32(3): 191–198. doi: 10.1200/JCO.2013.52.6582
6. Полушин А.Ю., Скиба Я.Б., Бакин Е.А. и др. 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. Polushin A.Y., Skiba I.B., Bakin E.A. et al. 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. doi: 10.54101/ACEN.2022.2.4
7. Labrador J., Lopez-Anglada L., Perez-Lopez E. et al. Analysis of incidence, risk factors and clinical outcome of thromboembolic and bleeding events in 431 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Haematologica*. 2013; 98(3): 437–443. doi: 10.3324/haematol.2012.069559
8. Nishiguchi T., Mochizuki K., Shakudo M. et al. CNS complications of hematopoietic stem cell transplantation. *AJR*. 2009; 192(4): 1003–1011. DOI: 10.2214/AJR.08.1787
9. Dhar R. Neurologic complications of transplantation. *Neurocrit. Care*. 2018; 28(1): 4–11. doi: 10.1007/s12028-017-0387-6
10. 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
11. 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
12. 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
13. Бардаков С.Н., Полушин А.Ю., Царгуш В.А. и др. Анти-MuSK-миастения как осложнение аллогенной трансплантации. *Российский неврологический журнал*. 2022; 27(4): 44–54. Bardakov S.N., Polushin A.Yu., Tsargush V.A. et al. Anti-MuSK myasthenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Russian Neurological Journal*. 2022; 27(4): 44–54. (In Russ.) doi: 10.30629/2658-7947-2022-27-4-44-54
14. Denier C., Bourhis J.H., Lacroix C. et al. Spectrum and prognosis of neurologic complications after hematopoietic transplantation. *Neurology*. 2006; 67(11): 1990–1997. doi: 10.1212/01.wnl.0000247038.43228.17
15. Rosenfeld M.R., Pruitt A. Neurologic complications of bone marrow, stem cell, and organ transplantation in patients with cancer. *Semin. Oncol*. 2006; 33(3): 352–361. doi: 10.1053/j.seminoncol.2006.03.003
16. Jagannathan J.P., Ramaia N., Gill R.R. et al. Imaging of complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Radiol. Clin. North Am*. 2008; 46(2): 397–417. doi: 10.1016/j.rcl.2008.04.004
17. Quant E.C., Wen P.Y. Response assessment in neuro-oncology. *Curr. Oncol. Rep*. 2011; 13(1): 50–56. DOI: 10.1007/s11912-010-0143-y
18. 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.1705905
19. Pruitt A., Graus F., Rosenfeld M. Neurological complications of transplantation: Part I: Hematopoietic cell transplantation. *Neurohospitalist*. 2013; 3(1): 24–38. doi: 10.1177/1941874412455338
20. Dowling M.R., Li S., Dey B.R. et al. Neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: risk factors and impact. *Bone Marrow Transplant*. 2018; 53(2): 199–206. doi: 10.1038/bmt.2017.239
21. Bhatt V.R., Balasetti V., Jasem J.A. et al. Central nervous system complications and outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015; 15(10): 606–611. doi: 10.1016/j.clml.2015.06.004
22. 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
23. Balaguer-Rosello A., Bataller L., Pinana J.L. et al. Noninfectious neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2019; 25(9): 1818–1824. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.05.024
24. 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
25. Lepik K.V., Kozlov A.V., Borzenkova E.S. et al. Safety and efficacy of nivolumab applied at different dosage in the patients with relapsing Hodgkin lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cell. Ther. Transplant*. 2018; 7(2): 28–35. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2018-7-2-28-35
26. Moskowitz M.A., Lo E.H., Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron*. 2010; 67(2): 181–198. doi: 10.1016/j.neuron.2010.07.002
- Erratum in: *Neuron*. 2010; 68(1): 161.
27. Iadecola C., Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat. Med*. 2011; 17(7): 796–808. doi: 10.1038/nm.2399
28. Shichita T., Ito M., Yoshimura A. Post-ischemic inflammation regulates neural damage and protection. *Front. Cell Neurosci*. 2014; 8: 319. doi: 10.3389/fncel.2014.00319
29. 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
30. 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: 10.17650/2311-1267-2016-3-3-30-36

Информация об авторах

Полушин Алексей Юрьевич — к.м.н., врач-невролог, рук. Научно-клинического центра трансплантации и клеточной терапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях, зав. НИЛ нейроонкологии и аутоиммунных заболеваний НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент каф. неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет 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 «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет 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 «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет 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 НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, с.н.с. НИЛ нейроонкологии и аутоиммунных заболеваний НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0215-4623>

Яковлева Виктория Алексеевна — к.м.н., врач-невролог НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9839-2021>

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

Янишевский Станислав Николаевич — д.м.н., зав. НИЛ неврологии и нейрореабилитации, профессор каф. неврологии и психиатрии, г.н.с. НИЛ технологий прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»; доцент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>

Вознюк Игорь Алексеевич — д.м.н., профессор каф. неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия; профессор каф. нервных болезней ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

Кулагин Александр Дмитриевич — д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, зав. каф. гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. профессора Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет 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.), Head, Scientific and Clinical Center for Transplantation and Cell Therapy in Autoimmune and Neurodegenerative Diseases, Head, Research laboratory of neurooncology and autoimmune diseases, R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; Associate Professor, Department of neurology, First Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>

Iaroslav B. Skiba — Cand. Sci. (Med.), neurologist, R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1955-1032>

Evgeny A. Bakin — Cand. Sci. (Tekh.), senior researcher, R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5694-4348>

Maria D. Vladovskaya — Cand. Sci. (Med.), Head, Department of hospital registers, senior researcher, Research laboratory of neurooncology and autoimmune diseases, R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0215-4623>

Viktoria A. Yakovleva — Cand. Sci. (Med.), neurologist, R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9839-2021>

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

Stanislav N. Yanishevskiy — D. Sci. (Med.), Head, Research laboratory of neurology and neurorehabilitation, Professor, Department of neurology and psychiatry, chief researcher, Research Institute of Technologies for Predicting the Risk of Cardiovascular Complications, Center for Personalized Medicine, V.A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia; Associate professor, Department of nervous diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>

Igor A. Voznyuk — D. Sci. (Med.), Professor, Department of neurology, First Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russia; Professor, Department of nervous diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

Alexander D. Kulagin — D. Sci. (Med.), Professor, Director, R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Head, B.V. Afanasyev department of hematology, transfusion medicine and transplantation with the course of pediatric oncology, First Pavlov State Medical University, St. 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.