

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

## BONE MARROW TRANSPLANTATION

### Факторы риска повторных госпитализаций после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

### Risk Factors for Rehospitalizations after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

*М.Ю. Дроков, А.А. Дмитрива, Л.А. Кузьмина, В.А. Васильева, Е.Д. Михальцова, О.М. Королева, Е.В. Усикова, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко*

*MYu Drovkov, AA Dmitrova, LA Kuzmina, VA Vasil'eva, ED Mikhaltsova, OM Koroleva, EV Usikova, EN Parovichnikova, VG Savchenko*

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

#### РЕФЕРАТ

#### ABSTRACT

**Цель.** Оценить данные о повторной госпитализации пациентов, которым выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), определить возможные факторы риска повторных госпитализаций, выработать стратегию посттрансплантационного наблюдения за этой категорией пациентов.

**Aim.** To assess the rehospitalization data of patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), to determine possible risk factors for rehospitalization, and to work out a strategy of post-transplantation follow-up for this category of patients.

**Материалы и методы.** В период с 2009 по 2019 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ аллоТГСК выполнена 418 больным. В окончательный анализ включено 374 пациента, которые после аллоТГСК были выписаны из стационара. Проанализированы причины повторных госпитализаций в течение 30 дней после выписки у пациентов с аллоТГСК. Идентификацию независимых факторов риска повторных госпитализаций проводили с помощью модели Кокса. Осуществляли визуальную оценку плотности риска повторных госпитализаций в течение 365 дней после выписки из стационара, чтобы выработать оптимальную стратегию посттрансплантационного наблюдения за этой категорией пациентов.

**Materials & Methods.** From 2009 to 2019 at the National Research Center for Hematology 418 patients received allo-HSCT. The final analysis included 374 patients who were discharged from hospital after allo-HSCT. The reasons for rehospitalizations of patients with allo-HSCT within 30 days after their hospital discharge were subjected to analysis. Independent risk factors for rehospitalizations were identified by the Cox model. Risk density was visually estimated within 365 days after hospital discharge with the purpose of working out the optimal strategy of post-transplantation follow-up for this category of patients.

**Результаты.** Вероятность повторного поступления в течение 30 дней после выписки из стационара для всех пациентов с аллоТГСК составила 30,7 %. При оценке полученных данных большинство повторных госпитализаций (55,7 % случаев) было связано с развитием инфекционных осложнений. Показано, что развитие острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) в период первой госпитализации, т. е. непосредственно после аллоТГСК во время пребывания в стационаре, увеличивает вероятность повторных госпитализаций в течение 30 дней после выписки в 1,7 раза по сравнению с группой без острой РТПХ.

**Results.** The probability of rehospitalization within 30 days after hospital discharge was 30.7 % for all patients with allo-HSCT. The data assessment showed that the majority of rehospitalizations (55.7 %) were associated with infectious complications. Acute graft-versus-host disease (GVHD) during the first hospitalization, i.e. immediately after allo-HSCT during the hospital stay, proved to enhance the probability of rehospitalizations within 30 days after hospital discharge by 1.7 times compared with the patients without acute GVHD.

**Заключение.** Ведущей причиной повторной госпитализации пациентов после аллоТГСК в течение 30 дней после выписки из стационара было развитие острой РТПХ еще в период первоначальной госпитализации. На основании полученных данных рекомендуется тщательный мониторинг за состоянием пациентов в срок до 120 дней от времени выписки из стационара после выполнения аллоТГСК.

**Conclusion.** The leading cause of rehospitalizations of patients with allo-HSCT within 30 days after hospital discharge was acute GVHD which occurred before, i.e. during the first hospital stay. The data obtained demonstrate the necessity of close monitoring of a patient's status within the first 120 days after discharge from the hospital where allo-HSCT was performed.

**Ключевые слова:** трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, повторные госпитализации, реакция «трансплантат против хозяина».

**Keywords:** allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, rehospitalizations, graft-versus-host disease.

**Получено:** 16 июля 2019 г.

**Принято в печать:** 17 декабря 2019 г.

**Received:** July 16, 2019

**Accepted:** December 17, 2019

*Для переписки:* Михаил Юрьевич Дроков, канд. мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская федерация, 125167; тел.: +7(495)614-90-42; e-mail: mdrokov@gmail.com

*Для цитирования:* Дроков М.Ю., Дмитрова А.А., Кузьмина Л.А. и др. Факторы риска повторных госпитализаций после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Клиническая онкогематология. 2020;13(1):89–94.

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-1-89-94

*For correspondence:* Mikhail Yur'evich Drovok, MD, PhD, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(495)614-90-42; e-mail: mdrokov@gmail.com

*For citation:* Drovok MYu, Dmitrova AA, Kuzmina LA, et al. Risk Factors for Rehospitalization after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Clinical oncohematology. 2020;13(1):89–94 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-1-89-94

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) продолжает оставаться ключевым этапом терапии многих онкогематологических заболеваний и позволяет добиться излечения [1–3]. Так, по данным Европейской организации по трансплантации костного мозга (ЕВМТ), в Европе за 2017 г. в 683 трансплантационных центрах выполнено 45 418 трансплантаций, из них 17 155 (42 %) от аллогенного донора (аллоТГСК) и 23 945 (58 %) — от аутологичного (аутоТГСК) [4]. Сама процедура трансплантации требует серьезного финансирования. По данным M.S. Broder и соавт., стоимость аллоТГСК при проведении кондиционирования в миелоаблативном режиме составила 289 283 доллара США, в режиме пониженной интенсивности — 253 467 долларов. Затраты на аутоТГСК были почти в 2 раза меньше и составили 140 792 доллара США [5]. В нашей стране также предпринимались попытки фармакоэкономической оценки, однако они касались лишь одного из осложнений после аллоТГСК, а именно стероид-резистентной острой реакции «трансплантат против хозяина» (ОРТПХ) [6]. Более системного анализа в отечественной литературе нами не найдено.

Несмотря на высокую стоимость, указанную в публикациях, лишь изредка исследователи отмечают, что приведенные затраты покрывают только первые 100 дней после трансплантации. Все, что касается периода после аллоТГСК (после 100-го дня), учитывается уже вне самой трансплантации и чаще всего остается за пределами внимания исследователей.

По данным S.F. Jencks и соавт., около 20 % пациентов после выписки независимо от диагноза поступают в стационар повторно в течение 30 дней [7]. По подсчетам С.К. McIvnenan и соавт. предотвращение даже 10 % случаев повторного поступления в 30-дневный срок после выписки потенциально может снизить затраты системы здравоохранения в США на 1 млрд долларов в год [8].

Одной из важных проблем помимо стоимости самой аллоТГСК является нагрузка, которая связана

с повторной госпитализацией пациентов и целиком ложится на трансплантационные центры. Так, N. Vejanayan и соавт. сообщают, что повторные поступления после выписки у пациентов с выполненной аллоТГСК составляют 39 % в течение первых 30 дней [9]. По данным M.N. Kerbauy и соавт., до +100-го дня вновь поступает 66,6 % всех выписанных ранее пациентов после аллоТГСК [10].

В настоящей работе мы представляем данные по повторной госпитализации пациентов, которым аллоТГСК выполнена в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ. Кроме того, оцениваются возможные факторы риска для выработки стратегии посттрансплантационного наблюдения за пациентами после аллоТГСК.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2009 по 2019 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ аллоТГСК выполнена 418 больным. В окончательный анализ включали только тех пациентов, которые после проведения аллоТГСК были выписаны из стационара ( $n = 374$ ). Пациент считался выписанным из стационара при условии выписки более чем на 24 ч, а также при отсутствии фебрильной лихорадки, активного инфекционного процесса или других осложнений и при восстановлении числа лейкоцитов более 1000/мкл. Все пациенты перед выпиской были тщательно проинструктированы лечащими врачами на предмет лечебно-охранительного режима и четкого временного регламента амбулаторного наблюдения. В течение 30 дней после выписки из стационара 115 (30,7 %) пациентов были повторно госпитализированы, а 259 (69,3 %) пациентов повторно не госпитализировались в течение этого срока.

### Статистический анализ

Анализ данных проводили с использованием статистического пакета IBM SPSS v.23 (США). Для проверки нормальности распределения применялся критерий Шапиро—Уилка. Для оценки вероятности повторной госпитализации после выписки из стацио-

нара использовался метод Каплана—Мейера. Для сравнения двух кривых применяли лог-ранговый тест. Для оценки влияния различных независимых факторов на вероятность повторного поступления в стационар использовалась модель пропорциональных рисков Кокса. Учитывались следующие факторы: пол, возраст, диагноз, статус заболевания, режим кондиционирования, длительность первой госпитализации 100 дней и более, источник трансплантата, развитие оРТПХ в период первой госпитализации. Эти же факторы использовались при проведении однофакторного анализа.

Для визуальной оценки плотности риска повторных госпитализаций в тот или иной момент времени использовался график ядерной оценки функции риска (ядро Епанечникова). При построении графика учитывались рекомендации K.R. Hess и соавт. [11], согласно которым график ядерной оценки функции риска (ядро Епанечникова) строили лишь до момента, когда расчетное число пациентов с риском было более 10. Данные представлены в виде медианы, минимального и максимального значений, частоты возникновения. Порог статистической значимости  $p$  был принят равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Пациенты

В течение первой госпитализации, связанной с проведением аллотГСК, умерло 44 (10,5 %) из 418 пациентов. Медиана длительности их пребывания в стационаре составила 109,5 дня (диапазон 6–321 день). Основные причины смерти были следующие: инфекции — 43,2 % ( $n = 19$ ), РТПХ — 25 % ( $n = 11$ ), рецидивы — 15,9 % ( $n = 7$ ), отторжение трансплантата — 9 % ( $n = 4$ ), веноокклюзионная болезнь — 2,27 % ( $n = 1$ ), кровоизлияние в головной мозг — 2,27 % ( $n = 1$ ), тромботическая микроангиопатия — 2,27 % ( $n = 1$ ). Эти пациенты были исключены из анализа. Включенные в исследование 374 пациента были разделены на две группы: первая — пациенты, которые не поступали в стационар в течение 30 дней после выписки; вторая — пациенты, повторно госпитализированные в указанный срок. Характеристика этих пациентов представлена в табл. 1.

Обе группы были сопоставимы по всем факторам, за исключением вида трансплантации, источника трансплантата и частоты оРТПХ, развившейся в период госпитализации, связанной непосредственно с аллотГСК.

### Причины повторного поступления пациентов в стационар

Мы проанализировали причины повторных госпитализаций в течение 30 дней от даты первой выписки пациентов после аллотГСК ( $n = 115$ ). В связи с развитием инфекционного эпизода госпитализировано 64 (55,7 %) пациента. В 20,9 % ( $n = 24$ ) случаев повторная госпитализация была связана с развитием РТПХ, в 23,5 % ( $n = 27$ ) — причина госпитализации была иная (трансфузия лимфоцитов донора, терапия парциальной красноклеточной аплазии и т. п.).

Таблица 1. Характеристика пациентов после аллотГСК

Показатель	Группа 1 ( $n = 259$ )	Группа 2 ( $n = 115$ )	$p$
<b>Возраст</b>			
Медиана (диапазон), лет	34 (17–63)	33 (18–66)	0,657
<b>Пол</b>			
Женщины	134 (51,7 %)	62 (53,9 %)	0,737
Мужчины	125 (48,3 %)	53 (46,1 %)	
<b>Диагноз</b>			
Апластическая анемия	11 (4,2 %)	2 (1,7 %)	0,184
Миелопролиферативное заболевание	9 (3,5 %)	3 (2,6 %)	
Хронический миелолейкоз	8 (3,1 %)	7 (6,1 %)	
Острые миелоидные лейкозы	139 (53,7 %)	52 (45,2 %)	
Острый лимфобластный лейкоз	52 (20,1 %)	36 (31,3 %)	
Лимфопролиферативное заболевание	15 (5,8 %)	6 (5,2 %)	
Миелодиспластический синдром	18 (6,9 %)	8 (7,0 %)	
Множественная миелома	7 (2,7 %)	1 (0,9 %)	
<b>Статус заболевания до аллотГСК</b>			
Ремиссия	202 (78,0 %)	87 (75,7 %)	0,591
Ремиссия не достигнута	57 (22,0 %)	28 (24,3 %)	
<b>Характеристика донора</b>			
Неродственный частично-совместимый	40 (15,4 %)	26 (22,6 %)	0,050
Неродственный совместимый	70 (27,0 %)	38 (33,0 %)	
Родственный совместимый	134 (51,7 %)	42 (36,5 %)	
Гаплоидентичный	15 (5,8 %)	9 (7,8 %)	
<b>Режим кондиционирования</b>			
Миелоаблативный	70 (27,0 %)	28 (24,3 %)	0,405
Сниженной интенсивности	189 (73,0 %)	87 (75,7 %)	
<b>Источник гемопоэтических стволовых клеток</b>			
Костный мозг	178 (68,7 %)	61 (53,0 %)	0,005
Периферическая кровь	81 (31,3 %)	54 (47,0 %)	
<b>оРТПХ II–IV степени</b>			
Да	23 (8,9 %)	21 (18,3 %)	0,014
Нет	236 (91,1 %)	94 (81,7 %)	
<b>Длительность пребывания в стационаре от даты аллотГСК до выписки</b>			
Медиана (диапазон) дней	40 (20–243)	43 (23–150)	0,091
<b>Длительность госпитализации <math>\geq 100</math> дней от даты аллотГСК</b>			
Да	13 (5,0 %)	6 (5,2 %)	0,990
Нет	246 (95,0 %)	109 (94,8 %)	

аллотГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; оРТПХ — острая реакция «трансплантат против хозяина».

Медиана времени поступления для инфекционных эпизодов составила 13 дней (диапазон 1–30 дней), для РТПХ — 11,5 дня (диапазон 1–30 дней), для других причин — 10 дней (диапазон 1–30 дней). Структура причин госпитализации в зависимости от вида аллотГСК представлена в табл. 2. Медиана времени от даты выписки до даты нового поступления (в течение 30 дней после выписки из стационара) составила 12 дней (диапазон 1–30 дней).

### Факторы риска повторного поступления

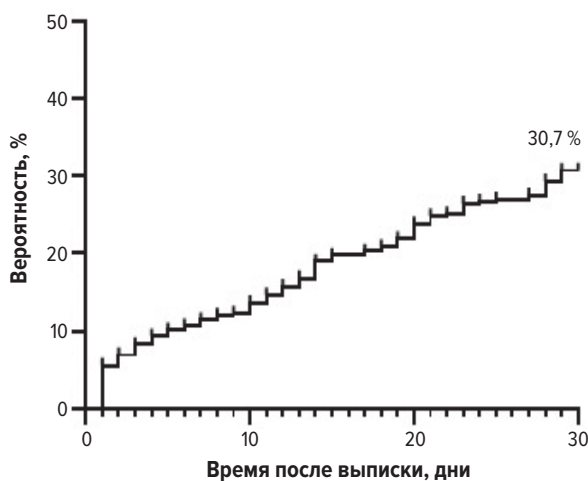
Вероятность повторного поступления в течение 30 дней после выписки из стационара для всех пациентов составила 30,7 % (рис. 1).

**Таблица 2.** Структура причин госпитализации в группах с различным видом аллотГСК

Вид аллотГСК	Инфекционный эпизод	РТПХ	Другие причины
Неродственный частично-совместимый ( $n = 26$ )	16 (61,5 %)	3 (11,5 %)	7 (26,9 %)
Неродственный совместимый ( $n = 38$ )	22 (57,9 %)	9 (23,7 %)	7 (18,4 %)
Родственный совместимый ( $n = 42$ )	19 (45,2 %)	11 (26,2 %)	12 (28,6 %)
Гаплоидентичный ( $n = 9$ )	8 (88,9 %)	1 (11,1 %)	—

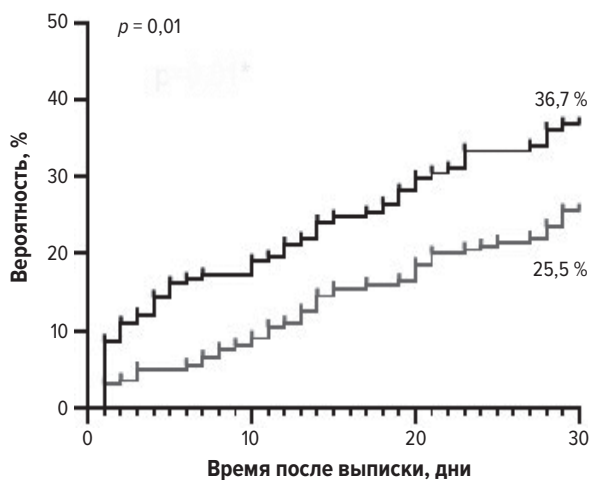
аллотГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина».

При однофакторном анализе пол, статус заболевания, режим кондиционирования, длительность госпитализации  $\geq 100$  дней не оказывали влияния на вероятность повторного поступления. В то же время вероятность повторного поступления у пациентов после трансплантации от неродственного донора была значимо выше и составила 36,7 vs 25,5 % у пациентов после трансплантации от родственного полностью



**Рис. 1.** Вероятность повторного поступления в течение 30 дней от даты выписки из стационара пациентов после аллотГСК

**Fig. 1.** The probability of rehospitalization within 30 days after the date of hospital discharge of patients with allo-HSCT



**Рис. 2.** Вероятность повторного поступления в течение 30 дней от даты выписки из стационара пациентов после аллотГСК от неродственного (черная кривая) и родственного (серая кривая) доноров

**Fig. 2.** The probability of rehospitalization within 30 days after the date of hospital discharge of patients with unrelated- (black curve) and related-donor (gray curve) allo-HSCT

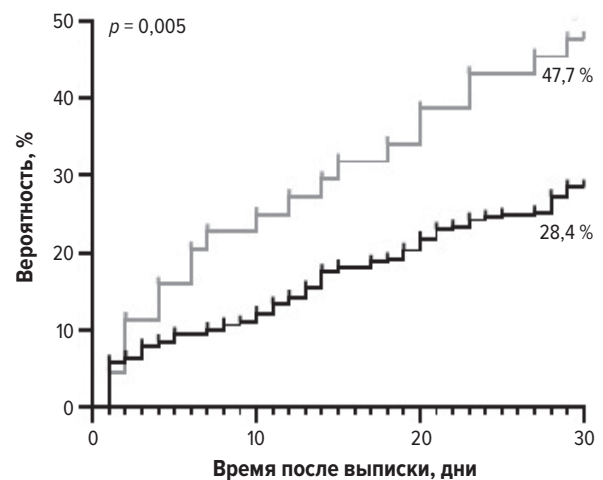
совместимого донора ( $p = 0,01$ ) (рис. 2). Вероятность повторного поступления при аллогенной трансплантации с использованием стволовых клеток крови также была значимо выше и составила 40 vs 25,5 % у тех пациентов, у которых в качестве источника трансплантата использовался костный мозг ( $p < 0,0001$ ).

У пациентов с оРТПХ, которая развилась в период первой госпитализации, вероятность повторного поступления составила 47,7 %. В то же время у пациентов без оРТПХ в период первой госпитализации, связанной с аллотГСК, вероятность составила 28,4 %, что было значимо ниже ( $p = 0,005$ ) (рис. 3).

На основании выполненного многофакторного анализа (параметры, включенные в модель, указаны в разд. «Материалы и методы») единственным независимым признаком риска повторного поступления в стационар стал факт развития оРТПХ в период первой госпитализации, связанной с проведением аллотГСК. При наличии этого фактора риск повторной госпитализации был в 1,7 раза выше по сравнению с группой без оРТПХ в этот период наблюдения ( $p = 0,042$ ).

#### Оптимальное время наблюдения за пациентом после аллотГСК

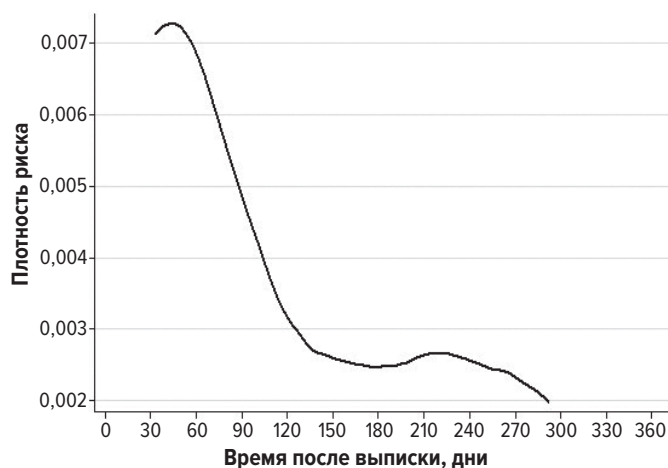
Исходя из того, что долгосрочные результаты после аллотГСК напрямую зависят от тщательности наблюдения за пациентом, особенно на ранних сроках после трансплантации, мы выполнили визуальную оценку плотности риска повторной госпитализации в тот



**Рис. 3.** Вероятность повторного поступления в течение 30 дней от даты выписки из стационара пациентов, у которых РТПХ развилась (серая кривая) или нет (черная кривая) в период первой госпитализации

**Fig. 3.** The probability of rehospitalization within 30 days after the date of hospital discharge of patients with (gray curve) and without (black curve) GVHD which occurred during the first hospital stay





**Рис. 4.** График ядерной оценки функции риска (ядро Епанечникова) повторной госпитализации у пациентов после аллотГСК

**Fig. 4.** Kernel estimation of risk function (Epanechnikov kernel) of re-hospitalization of patients with allo-HSCT

или иной момент времени в течение 365 дней после выписки. Для этого был использован график ядерной оценки функции риска (ядро Епанечникова) (рис. 4).

Как видно на рис. 4, плотность риска повторной госпитализации максимальна в течение первых 30–60 дней и прогредиентно снижается вплоть до 120–180-го дня после выписки из стационара после аллотГСК. Таким образом, наиболее обоснованным представляется тщательный мониторинг за пациентом после аллотГСК в сроки до 120-го дня после выписки из стационара после трансплантации.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время аллотГСК является «золотым стандартом» терапии при многих злокачественных опухолях системы крови. Несмотря на это, важным представляется тот факт, что аллотГСК — это лишь этап программы лечения. Общая выживаемость больных после трансплантации в последние годы улучшается. Так, по данным одноцентрового исследования E. Brissot и соавт., 5-летняя общая выживаемость за период 1983–1999 гг. по сравнению с 2000–2010 гг. увеличилась с 52 до 64 % соответственно ( $p = 0,03$ ) [12]. В то же время летальность, не связанная с рецидивом, значительно уменьшилась — с 27 до 9 % ( $p = 0,0002$ ). Это стало возможным прежде всего благодаря улучшению сопроводительной терапии. Например, лечение одного из самых тяжелых осложнений, а именно веноокклюзионной болезни печени, благодаря фармакотерапии, по данным P.G. Richardson и соавт., позволило увеличить общую выживаемость к +100-му дню после трансплантации с 32 (а по некоторым данным, она может составлять и менее 20 %) до 45–48 % [13–16].

Однако при оценке всех затрат на лечение (прежде всего, на оперативные вмешательства) не учитываются расходы, связанные с повторной госпитализацией пациента. По данным D. McKenna и соавт., затраты на повторную госпитализацию пациентов в США (пациенты после аортокоронарного шунтирования, удаления доли легкого, операций,

связанных с аневризмой аорты, эндопротезирования тазобедренного сустава) оцениваются в 28 млрд долларов в год [17].

Понимание факторов риска повторной госпитализации важно для того, чтобы выделить пациентов после аллотГСК, подверженных риску, и модифицировать наблюдение за ними. Так, согласно данным A. Seto и соавт., при продолжительности госпитализации более 100 дней в период трансплантации вероятность повторного поступления значительно увеличивается — с 49,7 до 66,6 % ( $p = 0,02$ ) [18]. По нашим данным, указанный фактор не оказывает влияния на частоту повторных госпитализаций. По всей видимости, анализируемая автором выборка состоит из тех пациентов, которым аллотГСК выполнена в начале 2000-х годов. Этим же может объясняться крайне высокая частота повторных поступлений в этой работе — 49,7 %, что свидетельствует о недостаточно эффективных технологиях аллотГСК 20 лет назад [18].

Кроме того, отсутствие влияния этого фактора (продолжительность госпитализации  $\geq 100$  дней в период трансплантации) может быть объяснено менее «жестким» сроком госпитализации в РФ в рамках оказания трансплантационной помощи. Так, по данным L. Spring и соавт., медиана пребывания в стационаре при проведении аллотГСК с кондиционированием в режиме пониженной интенсивности составляет всего 8 дней [19].

Согласно исследованию N. Vejanayan и соавт., которые не включали длительность госпитализации более 100 дней как независимый признак, ведущими факторами повторных госпитализаций были наличие большего числа сопутствующих заболеваний у пациентов и использование тотального облучения тела [9]. Риск повторной госпитализации у пациентов с этими факторами риска был в 1,78 и 2,63 раза выше соответственно. Сходные данные были получены J. Crombie и соавт.: в их работе риск повторной госпитализации был в 20,6 раза выше при использовании тотального облучения тела [20].

Как и в работе J. Crombie и соавт., в наш анализ не были включены данные по сопутствующим заболеваниям, а то, что тотальное облучение тела в большинстве трансплантационных центров РФ не применяется, не позволило нам оценить и этот фактор.

По нашим данным, ведущим фактором, влияющим на вероятность повторного поступления в течение 30 дней после выписки из стационара, было развитие ОРТПХ в период первой госпитализации, связанной с проведением аллотГСК. Так, по данным L. Spring и соавт., риск повторного поступления у этой категории больных увеличивается в 2,6 раза [19]. Полученные результаты практически полностью совпадают с нашими данными, что свидетельствует о значимости этого фактора. Следует отметить, что в тех работах, где этот фактор не был значимым, обращает на себя внимание крайне высокая частота использования костного мозга как источника трансплантата (84–92 %). Это само по себе может сказываться не только на вероятности развития ОРТПХ, но и на ее тяжести, что и будет оказывать влияние на повторную госпитализацию пациентов с этим осложнением [19]. В нашей работе источник трансплантата также играл определенную

роль. Именно использование стволовых клеток крови при трансплантации от неродственного донора значимо чаще увеличивало вероятность повторного поступления пациентов с этим источником трансплантата, которая составила 40 vs 25,5 % у тех пациентов, у которых использовался костный мозг.

В литературе нам не встретилось данных по обоснованию оптимальных сроков наблюдения за пациентами после аллотГГСК. В РФ эта проблема стоит особенно остро, т. к. многие пациенты не могут проживать рядом с трансплантационным центром, а возможности региональных центров в терапии посттрансплантационных осложнений ограничены. Оптимальное соотношение нагрузки на врача и риска пропустить тяжелое клиническое осложнение всегда является проблемой. Ядерная оценка функции риска повторной госпитализации у пациентов после аллотГГСК позволила нам определить то оптимальное время, в течение которого пациенту необходимо находиться в очень тесном контакте с врачами-гематологами трансплантационного центра, т. к. риски повторной госпитализации чрезвычайно велики.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При оценке факторов риска повторных госпитализаций в течение 30 дней от даты выписки из стационара был выявлен основной фактор риска, а именно дебют ОРТПХ во время первичной госпитализации на ранних сроках после аллотГГСК. Результаты проведенного исследования показывают, что нагрузка на трансплантационные центры после аллотГГСК максимальная в течение первых 30–60 дней от даты выписки и снижается к 120–180-му дню после аллотГГСК. Следовательно, оптимальным сроком наблюдения за состоянием пациентов после аллотГГСК является период в 120 дней (4 мес.) после выписки из стационара.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** все авторы.

**Сбор и обработка данных:** В.А. Васильева, Е.Д. Михальцова, О.М. Королева, Е.В. Усикова.

**Анализ и интерпретация данных:** М.Ю. Дроков.

**Подготовка рукописи:** все авторы.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Morello E, Malagola M, Bernardi S, et al. The role of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the four P medicine era. *Blood Res.* 2018;53(1):3–6. doi: 10.5045/br.2018.53.1.3.
- Sureda A, Bader P, Cesaro S, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(8):1037–56. doi: 10.1038/bmt.2015.6.
- Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(11):1863–9. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.07.032.
- Passweg JR, Baldomero H, Basak GW, et al. The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for nonmalignant indications and on the use of non-HCT cell therapies. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(10):1575–85. doi: 10.1038/s41409-019-0465-9.
- Broder MS, Quock TP, Chang E, et al. The Cost of Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in the United States. *Am Heal Drug Benef.* 2017;10(7):366–74.
- Моисеев И.С., Галанкин Т.Л., Доценко А.А. и др. Фармакоэкономика различных методов лечения стероид-рефрактерной реакции «трансплантат против хозяина»: анализ результатов лечения в одноцентровом исследовании. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова. 2018;25(1):35–44. doi: 10.24884/1607-4181-2018-25-1-35-44.  
[Moiseev IS, Galankin TL, Dotsenko AA, et al. Pharmacoeconomic analysis of different methods for the treatment of steroid-refractory graft-versus-host disease: single-center study. *The Scientific Notes of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University.* 2018;25(1):35–44. doi: 10.24884/1607-4181-2018-25-1-35-44. (In Russ)]
- Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among Patients in the Medicare Fee-for-Service Program. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1418–28. doi: 10.1056/NEJMs0803563.
- McIvnenan CK, Eapen ZJ, Allen LA. Hospital readmissions reduction program. *Circulation.* 2015;131(20):1796–803. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010270.
- Bejanyan N, Bolwell BJ, Lazaryan A, et al. Risk Factors for 30-Day Hospital Readmission following Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation (allo-HCT). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(6):874–80. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.10.032.
- Kerbaui MN, Kerbaui LN, Esteves I, et al. Hospital Length of Stay and Impact of Readmission in the First 100 Days of Allogeneic Stem Cell Transplantation: Comparison among Alternative Donor in Pediatric and Adult Population. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(3):S337–8. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.12.401.
- Hess KR, Serachitopol DM, Brown BW. Hazard function estimators: a simulation study. *Stat Med.* 1999;18(22):3075–88. doi: 10.1002/(SICI)1097-0258(19991130)18:22<3075::AID-SIM244>3.0.CO;2-6.
- Brissot E, Riolland F, Cahu X, et al. Improvement of overall survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children and adolescents: a three-decade experience of a single institution. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(2):267–72. doi: 10.1038/bmt.2015.250.
- Richardson PG, Grupp SA, Pagliuca A, et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome with multi-organ failure. *Int J Hematol Oncol.* 2017;6(3):75–93. doi: 10.2217/ijh-2017-0015.
- Richardson PG, Antin JH, Giralt SA, et al. Adults Receiving Defibrotide for the Treatment of Hepatic Venous Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome (VOD/SOS) after Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT): Final Results from the Expanded-Access Program (T-IND). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(3):S300–1. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.12.344.
- Richardson PG, Triplett BM, Ho VT, et al. Defibrotide sodium for the treatment of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11(2):113–24. doi: 10.1080/17512433.2018.1421943.
- Richardson P, Aggarwal S, Topaloglu O, et al. Systematic review of defibrotide studies in the treatment of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome (VOD/SOS). *Bone Marrow Transplant.* 2019;1. doi: 10.1038/s41409-019-0474-8.
- McKenna D, Sullivan M, Hill J, et al. Hospital readmission following transplantation: identifying risk factors and designing preventive measures. *J Commun Suppl Oncol.* 2015;13(9):316–22. doi: 10.12788/jcso.0168.
- Seto A, Atsuta Y, Kawashima N, et al. Impact of hospital length of stay on the risk of readmission and overall survival after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2018;108(3):290–7. doi: 10.1007/s12185-018-2477-4.
- Spring L, Li S, Soiffer RJ, et al. Risk Factors for Readmission after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Impact on Overall Survival. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:509–16. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.11.682.
- Crombie J, Spring L, Li S, et al. Readmissions after Umbilical Cord Blood Transplantation and Impact on Overall Survival. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(1):113–8. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.10.012.