

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-4-48-56

РИСК УТРАТЫ ТРАНСПЛАНТАТА: ОДНОФАКТОРНЫЙ И МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК ОТ ДОНОРОВ С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ

М.Г. Минина^{1, 2}, Д.А. Банкеев¹, А.Б. Зулъкарнаев¹, В.С. Богданов¹, Э.А. Тенчурина¹, В.М. Севостьянов¹

¹ ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Цель: выявление характеристик доноров и реципиентов, ассоциированных с риском утраты функции почечного трансплантата (ПАТ) при трансплантации почек (АТП), полученных от доноров с расширенными критериями и диагностированной смертью головного мозга. **Материалы и методы.** Ретроспективное когортное многоцентровое исследование, включающее 254 донора, соответствовавших расширенным критериям UNOS, и 444 реципиента. **Результаты.** Средний возраст доноров составил $58,3 \pm 4,8$ года. Период холодовой консервации составил 14,4 [12,3; 17] часа. Средний возраст реципиентов составил $51,6 \pm 9,6$ года. MFI I класса >500 единиц имели 40 (9,2%) реципиентов, MFI II класса >500 единиц – 56 (12,8%) реципиентов. У 34,3% реципиентов функция трансплантата была отсроченной. Многофакторный анализ показал, что минимальная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ($HR = 0,98$; 95% ДИ 0,965–0,997; $p = 0,023$) и совокупный показатель уровней АЛТ и АСТ ($HR = 1,208$; 95% ДИ 1,063–1,372; $p = 0,004$) донора были значимо ассоциированы с риском утраты функции ПАТ; возраст донора не показал статистически значимой связи с риском утраты ПАТ. Среди факторов реципиента наибольший риск утраты ПАТ был ассоциирован с наличием сахарного диабета с поражением органов-мишеней ($HR = 3,727$; 95% ДИ 1,380–10,07; $p = 0,009$), нефропатии неизвестного генеза ($HR = 3,816$; 95% ДИ 1,212–12,02; $p = 0,022$) и высоким уровнем анти-HLA антител II класса (MFI) ($HR = 1,125$ на 1000 ед.; 95% ДИ 1,039–1,218; $p = 0,004$). При включении в модель СКФ через 3 месяца после трансплантации значимость донорских факторов (СКФ, АЛТ и АСТ) нивелировалась. **Заключение.** Факторами реципиента, ассоциированными с утратой трансплантата, являются: сахарный диабет, неустановленная причина исходной ХБП, высокий уровень анти-HLA антител II класса и СКФ через три месяца после АТП. Наиболее важными характеристиками донора, связанными с утратой ПАТ, явились: минимальная СКФ за весь период госпитализации донора и уровни АЛТ и АСТ, однако эти факторы становятся статистически не значимыми при включении в модель СКФ реципиента через три месяца после АТП.

Ключевые слова: трансплантация почки, доноры с расширенными критериями, смерть головного мозга, выживаемость трансплантата.

Для корреспонденции: Банкеев Дмитрий Александрович. Адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 5, корп. 17. Тел. (912) 743-09-97. E-mail: 79127430997@ya.ru

Corresponding author: Dmitry Bankeev. Address: 5/17, Vtoroy Botkinsky Proezd, Moscow, 125284, Russian Federation. Phone: (912) 743-09-97. E-mail: 79127430997@ya.ru

RISK OF GRAFT LOSS: SINGLE-FACTOR AND MULTIFACTOR ANALYSIS IN KIDNEY TRANSPLANTATION FROM EXPANDED CRITERIA DONORS

M.G. Minina^{1, 2}, D.A. Bankeev¹, A.B. Zulkarnaev¹, V.S. Bogdanov¹, E.A. Tenchurina¹, V.M. Sevostyanov¹

¹ Botkin Hospital, Moscow, Russian Federation

² Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

Objective: to identify donor and recipient factors associated with the risk of loss of graft function in recipients of kidney grafts from expanded-criteria, brain-dead donors. **Materials and methods.** A retrospective multicenter cohort study included 254 donors who met the UNOS expanded-criteria definition and 444 corresponding recipients. Donor and recipient characteristics, perioperative parameters, and post-transplant outcomes were analyzed using single- and multivariable Cox regression models. **Results.** Mean donor age was 58.3 ± 4.8 years, and median cold ischemia time was 14.4 [12.3–17.0] hours. Mean recipient age was 51.6 ± 9.6 years. Class I anti-human leukocyte antigen (anti-HLA) antibodies (mean fluorescence intensity [MFI] >500) were detected in 40 (9.2%) recipients, and class II antibodies in 56 (12.8%). Delayed graft function occurred in 34.3% of recipients. Multivariate analysis revealed that lower donor minimum glomerular filtration rate (GFR) (HR = 0.98; 95% CI 0.965–0.997; $p = 0.023$) and higher combined donor ALT + AST levels (HR = 1.208; 95% CI 1.063–1.372; $p = 0.004$) were significantly associated with an increased risk of graft loss. Donor age was not a significant predictor. Among recipient factors, diabetes mellitus with target-organ damage (HR = 3.727; 95% CI 1.380–10.07; $p = 0.009$), nephropathy of unknown origin (HR = 3.816; 95% CI 1.212–12.02; $p = 0.022$), and elevated class II anti-HLA antibody levels (HR = 1.125 per 1000 MFI; 95% CI 1.039–1.218; $p = 0.004$) were the strongest predictors of graft loss. When recipient GFR at three months post-transplant was included in the model, the significance of donor-related factors (GFR, ALT, AST) was negated. **Conclusion.** Recipient-related predictors of graft loss are diabetes mellitus, unknown etiology of initial CKD, high class II anti-HLA antibody levels, and reduced GFR at three months post-transplant. Donor-related predictors of graft loss are minimum GFR during the entire period of donor hospitalization and elevated ALT/AST levels; however, these factors become statistically insignificant when recipient GFR three months after KT is included in the model.

Keywords: kidney transplantation; expanded criteria donors; brain death; graft survival.

ВВЕДЕНИЕ

Расширение критериев донорства органов остается одним из ключевых направлений в борьбе с дефицитом трансплантатов [1–3]. Согласно определению UNOS, к донорам почек с расширенными критериями относят доноров в возрасте 60 лет и более или в возрасте 50–59 лет при наличии как минимум двух из следующих факторов: гипертоническая болезнь в анамнезе, смерть от острого нарушения мозгового кровообращения, концентрация креатинина в сыворотке крови более 1,5 мг/дл [4].

В России, по данным сообщения регистра Российского трансплантологического общества, продолжается активное развитие посмертного донорства [5]. Однако вклад доноров с расширенными критериями в общий донорский пул и исходы таких трансплантаций локально изучены недостаточно. В частности, крайне редки крупные исследования, посвященные не только описанию непосредственных результатов, но и анализу факторов, ассоциированных с неблагоприятными исходами трансплантаций.

Известно, что на отдаленные результаты трансплантации влияет комплекс факторов, связанных как с донором (возраст, причина смерти, функция почек, гистологические изменения), так и с реципиентом (возраст, сенсibilизация, коморбидность) [6]. Тем не менее структура рисков может существенно варьировать в зависимости от популяции, практик кондиционирования доноров, изъятия и консервации органов, а также подходов к иммуносупрессии.

Цель: выявление характеристик доноров и реципиентов, ассоциированных с риском утраты функции почечного трансплантата при трансплантации почек, полученных от доноров с расширенными критериями и диагностированной смертью головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное когортное многоцентровое исследование. Основой базы стала систематизированная информация Московского городского координационного центра органного донорства ММНКИЦ им. С.П. Боткина ДЗМ о 254 донорах за 2021 и 2022 годы, соответствовавших расширенным критериям UNOS, в ряде случаев была изъята одна почка. База данных

доноров была дополнена информацией о 444 реципиентах, полученной из трансплантационных центров.

Статистический анализ

Описательные статистики качественных признаков представлены в виде абсолютных частот и процентных долей. Количественные признаки описаны в виде среднего и стандартного отклонения при распределении, близком к нормальному. В иных случаях – в виде медианы и границ первого и третьего квартилей. Соответствие нормальному распределению оценивали при помощи визуального анализа частотных и квантильных графиков («Q-Q plot»).

Оценку связи факторов с риском утраты функции ПАТ проводили при помощи регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Размер эффекта описывали как hazard ratio (HR) и 95% ДИ. Соблюдение условия о пропорциональности рисков проверяли при помощи анализа остатков Шенфельда (Schoenfeld residuals) и log(-log) функций. Проверку линейности связи предикторов и логарифма функции риска проводили при помощи анализа мартингальных остатков (martingale residuals). Также графики этих остатков анализировали на предмет влиятельных наблюдений совместно с анализом DFBETAs для идентификации влиятельных наблюдений. Проверку на мультиколлинеарность предикторов проводили при помощи анализа корреляционной матрицы и фактора инфляции дисперсии (variance inflation factor). Для сравнения моделей между собой и оценки компромисса между качеством подгонки и сложностью модели использовали информационный критерий Акаике (AIC): меньшие значения указывали на лучшую модель. Прогностическую способность итоговой модели оценивали с помощью Harrell's C-индекса (Concordance index), который интерпретировался как вероятность того, что из двух случайно выбранных пациентов раньше произойдет событие у того, которого модель предсказала как имеющего более высокий риск.

Расчет размера выборки не проводился и был ограничен объемом фактически доступных данных (все доноры, удовлетворяющие критериям за 2021–2022 годы).

Оценивали двусторонний уровень значимости, значение P value < 0,05 считали статистически значимым. Анализ проведен в R 4.5.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Донорские факторы

Средний возраст доноров составил $58,3 \pm 4,8$, от 50 до 74 лет, 61% – мужчины ($n = 155$). Средний индекс массы тела $30,8 \pm 5,9$, от 18,4 до $54,7 \text{ кг/м}^2$. У 37 (14,6%) доноров был подтвержденный сахарный диабет, а у 171 (67,3%) – системный атеросклероз.

В период госпитализации вплоть до эксплантации органов норадреналин использовался у 252 (99,2%)

доноров, адреналин – у 7 (2,8%). Максимальная доза норадреналина составила 525 [330; 800], от 60 до 3700 нг/кг/мин , адреналина – 150 [75,5; 340], от 10 до 1200 нг/кг/мин . У 18 (7,1%) доноров была проведена успешная сердечно-легочная реанимация.

Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) у доноров при поступлении, минимальная и перед изъятием составила $79,5 \pm 21,0$, от 22,7 до 134,7, $70,2 \pm 24,4$, от 10,1 до 134,7, $73,8 \pm 23,8$, от 10,1 до 134,7 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ соответственно. Кроме этого, мы оценили уровни ферментов при поступлении и перед изъятием: АЛТ – 28,0 [23; 43], от 7 до 406, и 28 [21; 46], от 7 до 866 ед./л, АСТ – 25,0 [18; 36], от 5 до 413, и 24,5 [17; 36], от 5 до 1090 ед./л соответственно.

Мультиорганное изъятие выполнено у 182 (71,7%) доноров, период холодовой консервации составил 14,4 [12,3; 17], от 6,9 до 26 часов.

В однофакторном анализе пол, возраст, индекс массы тела, диабет, системный атеросклероз и уровень вазопрессорной поддержки (норадреналин и адреналин) донора не были сопряжены с риском утраты ПАТ (рис. 1). Факт проведения сердечно-легочной реанимации и снижение СКФ при поступлении в стационар были сопряжены с риском как утраты ПАТ по любым причинам, так и утраты функции ПАТ. Минимальная СКФ, максимальные уровни АЛТ и АСТ и уровни перед изъятием были сопряжены с увеличением риска смерти-цензурированной утраты ПАТ.

Факторы реципиента

Средний возраст реципиентов составил $51,6 \pm 9,6$, от 19 до 72 лет, 60,2% – мужчины ($n = 271$). Средний индекс массы тела $25,8 \pm 4,5$, от 13,6 до $38,4 \text{ кг/м}^2$. 337 (78,4%) реципиентов получали лечение программным гемодиализом, Длительность заместительной почечной терапии на диализе составила 24 [12; 48], от 1 до 240 месяцев.

Среди наиболее важных компонентов коморбидного фона: ишемическая болезнь сердца – 73 (17,0%), в том числе ишемическая болезнь сердца и стентирование коронарных артерий в анамнезе – 47 (10,9%), диабет – 44 (10,2%), фибрилляция предсердий – 26 (6,0%), хроническая сердечная недостаточность – 63 (14,7%) реципиента.

Наиболее частой причиной ХБП был хронический гломерулонефрит – 179 (41,6%) пациентов, остальные причины встречались существенно реже: аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек – 61 (14,2%), диабетическая нефропатия – 49 (11,4%), гипертоническая нефропатия – 44 (10,2%), тубулоинтерстициальный нефрит – 25 (5,6%), вторичные гломерулопатии – 22 (5%), прочее – 15 (3,3%) реципиентов. Нефропатия неясного генеза была у 55 (12,2%) реципиентов.

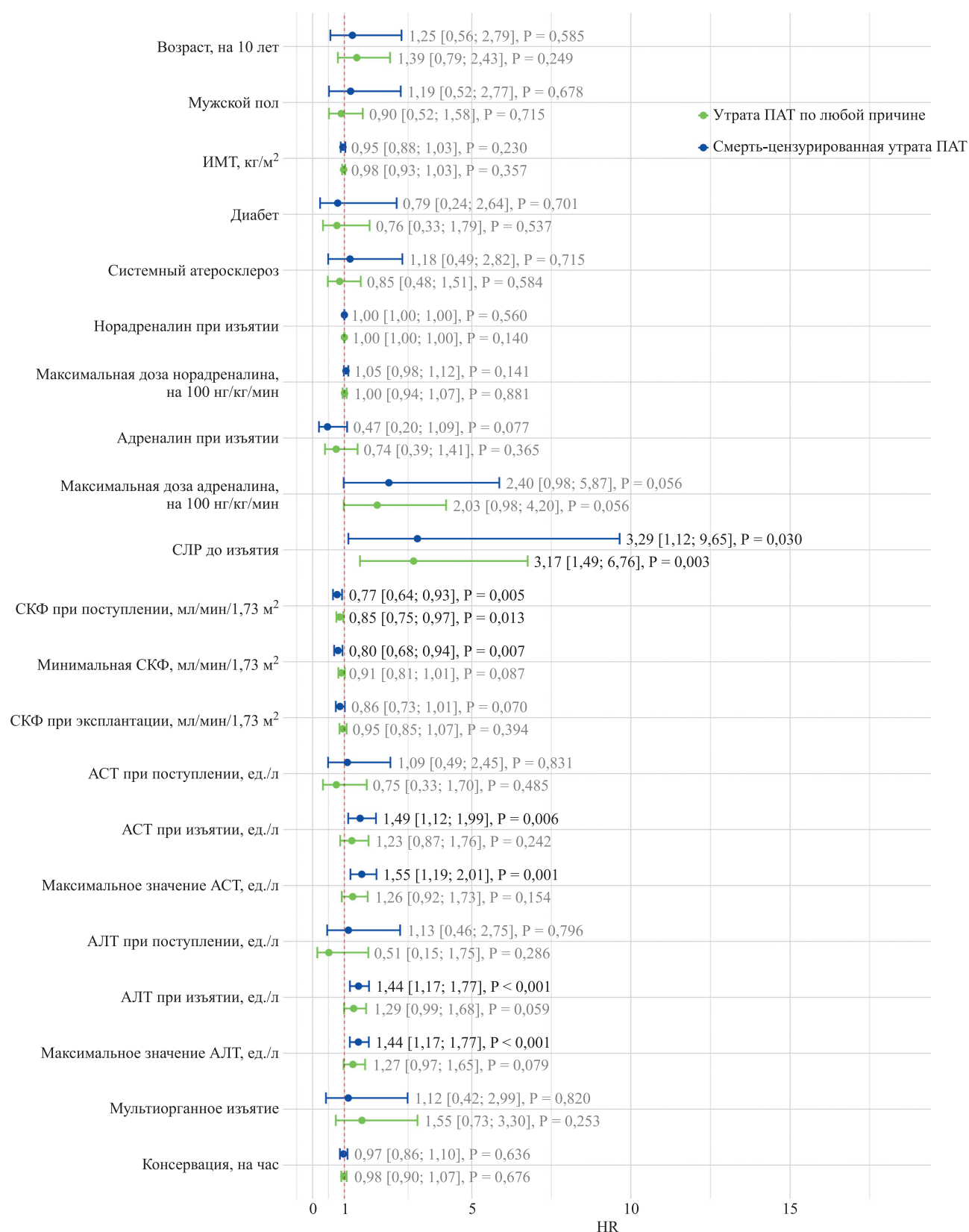


Рис. 1. Факторы доноров, потенциально сопряженные с риском утраты ПАТ. ИМТ – индекс массы тела; СЛР – сердечно-легочная реанимация; СКФ – скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI); АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза. Представлены оценки HR и 95% ДИ. Для СКФ приведены оценки на каждые 10 мл/мин/1,73 м², для АЛТ и АСТ – на каждые 100 ед./л

Fig. 1. Donor factors potentially associated with the risk of graft loss. IMT – body mass index; СЛР – cardiopulmonary resuscitation; СКФ – glomerular filtration rate (CKD-EPI); АЛТ – alanine aminotransferase; АСТ – aspartate aminotransferase. Hazard ratio (HR) estimates and 95% confidence intervals (CI) are shown. For СКФ, estimates are presented per 10 mL/min/1.73 m²; for АЛТ and АСТ – per 100 U/L

MFI I класса >500 единиц имели 40 (9,2%) реципиентов (2071,5 [1111,0; 3799], от 725 до 19 477 единиц), MFI II класса >500 единиц – 56 (12,8%) реципиентов (2618 [1305,5; 7269], от 526 до 20 772 единиц).

Большинство пациентов получили в качестве индукции иммуносупрессии базиликсимаб и метилпреднизолон – 362 (84,2%), 61 (14,2%) – антитимоцитарный иммуноглобулин и метилпреднизолон, 4 (0,9%) – базиликсимаб + антитимоцитарный иммуноглобулин + метилпреднизолон, 3 (0,7%) пациента получили только метилпреднизолон.

403 (93,9%) реципиента в качестве базовой иммуносупрессии получали стандартную трехкомпонентную терапию: ингибиторы кальциневрина, микофенолаты и метилпреднизолон.

Примерно у трети реципиентов ($n = 147$, 34,3%) функция трансплантата была отсроченной. Медиана количества сеансов гемодиализа до восстановления функции у таких пациентов составила 3 [2; 6], от 1 до 26. Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) при выписке, через 1, 3, 6, 12 месяцев составила: 37,0 (17,9), от 5,0 до 109,5; 40,0 (17,9), от 5,6 до 95,0; 44,8 (16,9), от 4,2 до 97,7; 46,4 (15,3), от 5,4 до 88,4; 46,2 (15,8), от 4,8 до 94,9 мл/мин/1,73 м² соответственно.

В однофакторном анализе возраст, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность и ХБП в исходе мочекаменной болезни были ассоциированы только с утратой функции по любой причине, но не со смерть-цензурированной (рис. 2). Нефропатия неясного генеза и уровень анти-HLA антител к антигенам первого класса – со смерть-цензурированной

утратой ПАТ. Диабет, уровень анти-HLA антител к антигенам второго класса, отсроченная функция, количество сеансов гемодиализа после АТП и уровень СКФ были ассоциированы с риском утраты ПАТ по любой причине и смерть-цензурированной утратой ПАТ.

В многофакторном анализе мы отошли от распространенной, но широко критикуемой статистикой практики пошагового отбора предикторов и включили в модели факторы группами на основании биологической природы изучаемых явлений.

В табл. 1–3 проведен анализ характеристик донора и реципиента, потенциально связанных с риском утраты функции ПАТ.

Возраст донора, как биологическая детерминанта, не был статистически значимо ассоциирован с риском утраты функции ПАТ ни в одной из моделей (модели 1 и 2 в табл. 1). Факт проведения успешной сердечно-легочной реанимации был ассоциирован с риском утраты функции ПАТ, но только в модели, не включающей СКФ донора. Помимо этого, значимо ассоциирован с риском был уровень АЛТ и АСТ, которые были объединены в один показатель при помощи анализа главных компонент. Мы оценивали СКФ донора при поступлении, минимальный уровень и перед изъятием. Наилучшее качество моделей обеспечило использование минимального уровня СКФ.

Среди факторов реципиента сахарный диабет с поражением органов мишеней и нефропатия неясного генеза были значимо ассоциированы с риском даже при условии включения в модель уровней MFI к антигенам первого и второго класса.

Таблица 1

Многофакторный анализ характеристик, потенциально связанных с риском утраты функции ПАТ. Модели 1, 2, 3

Multivariate analysis of factors potentially associated with the risk of loss of kidney graft function

Показатель	Модель 1. AIC = 287,043, С-индекс = 0,574			Модель 2. AIC = 283,788, С-индекс = 0,635			Модель 3. AIC = 278,063, С-индекс = 0,630		
	HR	95% ДИ	P value	HR	95% ДИ	P value	HR	95% ДИ	P value
Возраст донора, на каждый год	1,018	0,938; 1,105	0,668	1,011	0,931; 1,097	0,8			
Сердечно-легочная реанимация, да/нет	3,331	1,132; 9,800	0,029	2,287	0,753; 6,942	0,144			
Консервация, на каждый час	0,966	0,853; 1,094	0,59	0,962	0,847; 1,093	0,554			
Минимальная СКФ, мл/мин/1,73 м ²				0,98	0,963; 0,997	0,021	0,981	0,965; 0,997	0,023
АЛТ, АСТ*							1,167	1,039; 1,311	0,009

Примечание. * – первая главная компонента, полученная по исходным значениям АСТ и АЛТ (метод главных компонент), отражает совокупную вариацию уровней АСТ и АЛТ. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, оцененная по клиренсу креатинина, CKD-EPI; AIC – информационный критерий Акаике.

Note. * – First principal component obtained from baseline AST and ALT values (principal component method). Reflects the total variation in AST and ALT levels. СКФ – glomerular filtration rate, estimated by creatinine clearance (CKD-EPI); AIC – Akaike information criterion.

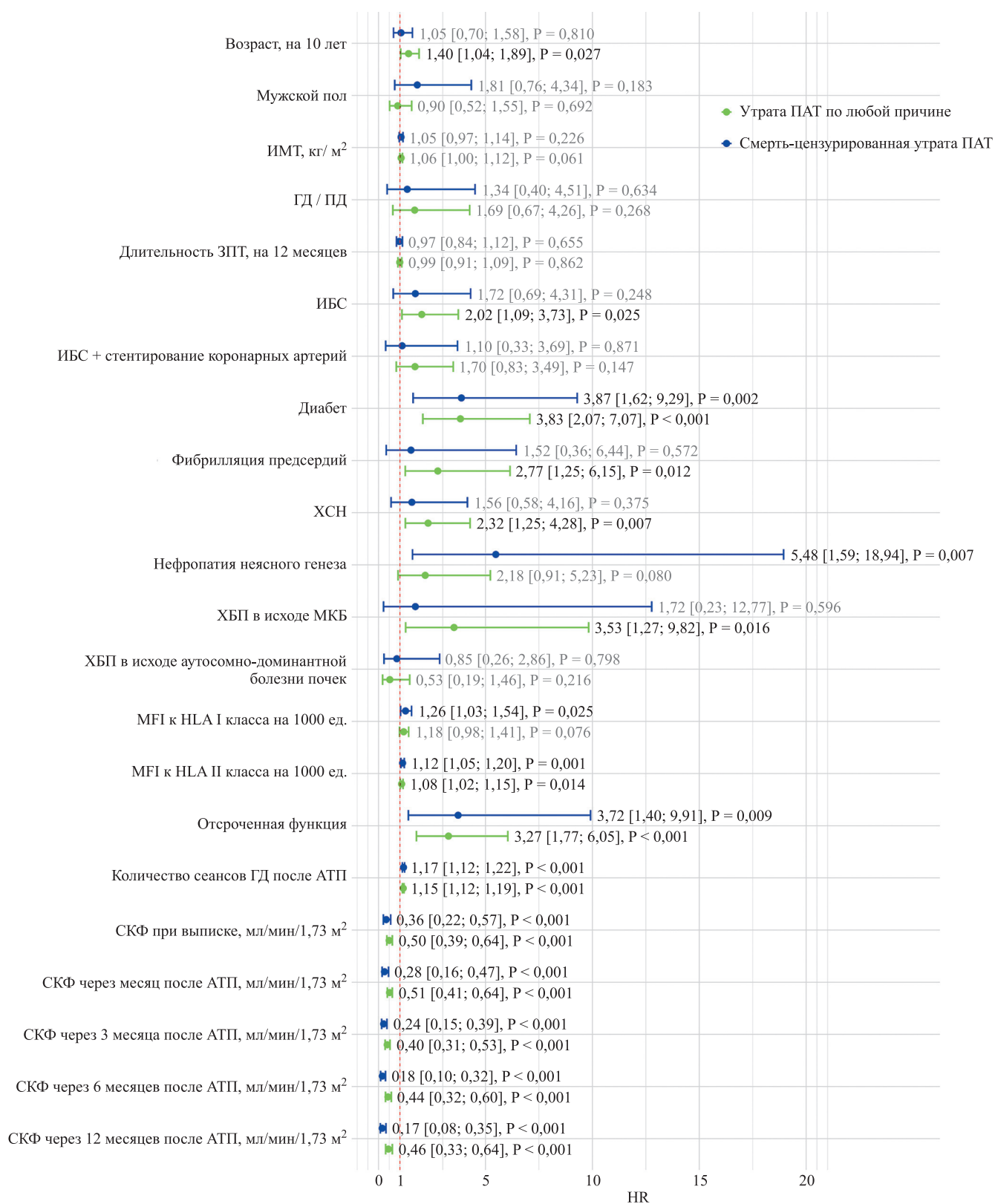


Рис. 2. Факторы реципиентов, потенциально сопряженные с риском утраты ПАТ. ГД – гемодиализ; ПД – перитонеальный диализ; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХБП – хроническая болезнь сердца; МКБ – мочекаменная болезнь; АТП – аллотрансплантация почки; СКФ – скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI); MFI – средняя интенсивность иммунофлуоресценции; HLA – лейкоцитарные антигены человека. Представлены оценки HR и 95% ДИ. Для СКФ приведены оценки на каждые 10 мл/мин/1,73 м²

Fig. 2. Recipient factors potentially associated with the risk of kidney graft loss. ГД – hemodialysis; ПД – peritoneal dialysis; ИБС – ischemic heart disease; ХБП – chronic kidney disease; МКБ – urolithiasis; АТП – kidney allotransplantation; СКФ – glomerular filtration rate (CKD-EPI); MFI – mean fluorescence intensity; HLA – human leukocyte antigens. Hazard ratio (HR) estimates and 95% confidence intervals (CI) are presented. For СКФ, estimates are provided per 10 mL/min/1.73 m²

И антитела к антигенам первого класса, и антитела к антигенам второго класса при включении их в модель по отдельности были ассоциированы с риском утраты функции ПАТ (в этой работе не показано), но при их одновременном включении статистически значимой была толь-

ко связь с антителами к антигенам второго класса (табл. 2).

При одновременном включении в модель 6 (табл. 3) минимальной СКФ донора, АЛТ и АСТ донора, диабета с поражением органов-мишеней реципиента, нефропатии неясного генеза реципиента

Таблица 2

Многофакторный анализ характеристик, потенциально связанных с риском утраты функции ПАТ. Модели 4 и 5

Multivariate analysis of recipient characteristics potentially associated with the risk of loss of kidney graft function. Models 4 and 5

Показатель	Модель 4. AIC = 279,880, С-индекс = 0,771			Модель 5. AIC = 249,720, С-индекс = 0,801		
	HR	95% ДИ	P value	HR	95% ДИ	P value
Сахарный диабет с поражением органов-мишеней реципиента, да/нет	5,643	2,098; 15,18	<0,001	4,665	1,800; 12,09	0,002
Нефропатия неясного генеза реципиента, да/нет	4,218	1,412; 12,60	0,01	3,248	1,037; 10,18	0,043
АДПБП, да/нет	1,601	0,433; 5,914	0,481			
Мочекаменная болезнь, да/нет	3,134	0,395; 24,86	0,28			
MFI, антигены I класса, на 1000 ед.				1,244	0,979; 1,581	0,073
MFI, антигены II класса, на 1000 ед.				1,106	1,025; 1,193	0,01

Примечание. АДПБП – аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек; AIC – информационный критерий Акаике.

Note. АДПБП – autosomal dominant polycystic kidney disease; AIC – Akaike information criterion.

Таблица 3

Многофакторный анализ характеристик, потенциально связанных с риском утраты функции ПАТ. Модели 6, 7, 8

Multivariate analysis of characteristics potentially associated with the risk of loss of kidney graft function (Models 6, 7, and 8)

Показатель	Модель 6. AIC = 238,063, С-индекс = 0,830			Модель 7. AIC = 147,515, С-индекс = 0,911			Модель 8. AIC = 116,677, С-индекс = 0,952		
	HR	95% ДИ	P value	HR	95% ДИ	P value	HR	95% ДИ	P value
Минимальная СКФ донора, мл/мин/1,73 м ²	0,982	0,965; 1,000	0,045	0,985	0,956; 1,016	0,344			
АЛТ, АСТ донора*	1,208	1,063; 1,372	0,004	1,166	0,990; 1,373	0,066			
Сахарный диабет с поражением органов-мишеней реципиента, да/нет	3,727	1,380; 10,07	0,009	7,558	1,680; 33,99	0,008	6,833	2,053; 22,74	0,002
Нефропатия неясного генеза реципиента, да/нет	3,816	1,212; 12,02	0,022	7,162	1,587; 32,31	0,01	5,544	1,362; 22,56	0,017
MFI, антигены II класса, на 1000 ед.	1,125	1,039; 1,218	0,004	1,424	1,208; 1,680	<0,001	1,129	1,030; 1,238	0,01
Отсроченная функция трансплантата, да/нет				0,477	0,120; 1,895	0,293			
СКФ через три месяца после выписки, на мл/мин/1,73 м ²				0,888	0,838; 0,940	<0,001	0,888	0,843; 0,935	<0,001

Примечание. * – первая главная компонента, полученная по исходным значениями АСТ и АЛТ (метод главных компонент), отражает совокупную вариацию уровней АСТ и АЛТ. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, оцененная по клиренсу креатинина, CKD-EPI; AIC – информационный критерий Акаике.

Note. * – First principal component obtained from baseline AST and ALT values (principal component method). Reflects the total variation in AST and ALT levels. СКФ – glomerular filtration rate (estimated by CKD-EPI creatinine equation); AIC – Akaike information criterion.

и уровня антител к антигенам II класса все факторы были статистически значимо ассоциированы с риском утраты функции ПАТ.

При включении показателей после трансплантации – отсроченной функции ПАТ и СКФ через три месяца – минимальная СКФ донора и уровни АЛТ и АСТ уже не были значимо связаны с риском. Более того, упрощение модели путем удаления этих факторов улучшило ее метрики.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ни в одной из моделей возраст донора не был статистически значимо ассоциирован с риском утраты функции ПАТ. В исследовании возраст доноров находился в достаточно широком диапазоне – от 50 до 74 лет. При этом закономерно ожидать меньший функциональный резерв у доноров старших возрастных групп [7, 8]. Возраст половины доноров находился в интервале 55–62 лет. Вероятно, в этом диапазоне функциональное состояние почек находится примерно на одном и том же уровне [9].

Одним из самых значимых факторов риска утраты ПАТ в нашем исследовании были минимальная СКФ, что подтверждается данными других исследований [10, 11].

Кроме этого, потенциально важным фактором может быть уровень АЛТ и АСТ – в многофакторных моделях, включающих характеристики донора и реципиента до трансплантации или в ранние сроки послеоперационного периода повышение уровня печеночных ферментов было сопряжено с увеличением риска утраты ПАТ. В настоящее время мы не можем аргументированно объяснить пути реализации их биологического эффекта в данном контексте. По-видимому, риск утраты ПАТ и уровни ферментов косвенно связаны через метаболический синдром, ишемическое и реперфузионное повреждение и т. п. Возможно, у доноров с существенно повышенными уровнями АЛТ и АСТ требуется более тщательная оценка состояния почек. Данный феномен нуждается в дальнейшем изучении.

Примечательно, что после включения в модель СКФ реципиента через три месяца после АТП ни СКФ донора, ни уровни АЛТ и АСТ донора не были ассоциированы с риском утраты ПАТ. В связи с этим можно сделать вывод, что СКФ реципиента после трансплантации несет в себе большую факторную нагрузку по сравнению с характеристиками донора.

Связь утраты ПАТ с возрастом реципиента, ишемической болезнью сердца, фибрилляцией предсердий, хронической сердечной недостаточностью и ХБП в исходе мочекаменной болезни реализуется через увеличение риска смерти реципиента. Об этом свидетельствует статистически значимая связь только с риском утраты ПАТ по любой причине, но не со смерть-цензурированной утратой ПАТ. Отметим,

что наибольшее значение для нас имела именно утрата функции ПАТ, когда смерть реципиента была причиной цензурирования. Смерть-цензурированная выживаемость ПАТ дает представление о риске утраты именно функции ПАТ на субъектном уровне, тогда как общая выживаемость (утрата ПАТ по любой причине) – лишь о риске утраты ПАТ как органа на популяционном уровне и в меньшей степени характеризует степень реализации его функционального потенциала.

Ассоциация диабета реципиента и риска утраты ПАТ известна [12]. Интересен тот факт, что нефропатия неясного генеза в многофакторной модели (6–8) была статистически значимо ассоциирована с риском утраты ПАТ. Вероятно, это можно объяснить большой частотой возвратной патологии трансплантата, исходя из количества биопсий трансплантатов «по требованию» [13]. При этом судьба трансплантата, например, в случае возврата IgA-нефропатии [14] и фокально-сегментарного гломерулосклероза [15], может существенно различаться. Это явно свидетельствует о необходимости точной верификации причины ХБП у пациентов, включенных в лист ожидания почечного трансплантата.

На основании проведенного анализа мы разработали онлайн-приложение, доступное на любых платформах, которое предназначено для визуализации связи различных характеристик донора и реципиента с риском утраты ПАТ [16].

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективное исследование. Для повышения объективности мы не выбирали доноров по конкретным критериям, а включили в анализ всех эффективных доноров с расширенными критериями в течение анализируемого периода.

Период наблюдения в исследовании был ограничен четырьмя годами после АТП, поэтому выявленные факторы риска могут быть актуальными только для среднесрочных результатов.

При оценке функции трансплантата мы не учитывали протеинурию и тот факт, что СКФ может быть завышена вследствие гиперфилтрации.

Некоторые потенциально важные факторы, в частности результаты биопсии, мы не включали по причинам малого количества наблюдений, некорректируемых нарушений допусков или невозможности контролировать «collider bias» (Парадокс Берксона).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными факторами риска утраты функции почечного трансплантата являются диабет, нефропатия неясного генеза реципиента и сенсibilизация к HLA антигенам II класса. Возраст донора, как биологическая детерминанта, не был сопряжен с риском утраты ПАТ. Эффект от возраста, по-видимому, реализуется

через скорость клубочковой фильтрации у донора. При этом скорость клубочковой фильтрации у донора становится статистически не значимой при включении в модель скорости клубочковой фильтрации реципиента через три месяца после трансплантации.

Авторы заявляют об отсутствии

конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ferreira E, Costa J, Romãozinho C, Santos L, Macário F, Bastos C et al. Long-Term Outcomes of Kidney Transplantation From Expanded-Criteria Deceased Donors: A Single-Center Experience. *Transplant Proc.* 2017 May; 49 (4): 770–776. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.01.051.
2. Maggiore U, Oberbauer R, Pascual J, Viklicky O, Dudley C, Budde K et al. Strategies to increase the donor pool and access to kidney transplantation: an international perspective. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Feb; 30 (2): 217–222. doi: 10.1093/ndt/gfu212.
3. Querard AH, Le Borgne F, Dion A, Giral M, Mourad G, Garrigue V et al. Propensity score-based comparison of the graft failure risk between kidney transplant recipients of standard and expanded criteria donor grafts: Toward increasing the pool of marginal donors. *Am J Transplant.* 2018 May; 18 (5): 1151–1157. doi: 10.1111/ajt.14651.
4. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2003; 3 Suppl 4: 114–125. doi: 10.1034/j.1600-6143.3.s4.11.x.
5. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2022 году. XV сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2023; 25 (3): 8–30. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2022. 15th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2023; 25 (3): 8–30. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-3-8-30>.
6. Pascual J, Zamora J, Pirsch JD. A systematic review of kidney transplantation from expanded criteria donors. *Am J Kidney Dis.* 2008 Sep; 52 (3): 553–586. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.06.005.
7. Cakmak U, Merhametsiz O, Ay N. The Impact of Living Kidney Donor Glomerular Filtration Rate on Graft Survival. *Medicina (Kaunas).* 2025 Mar 25; 61 (4): 580. doi: 10.3390/medicina61040580.
8. Gaillard F, Courbebaisse M, Kamar N, Rostaing L, Del Bello A, Girerd S et al. The age-calibrated measured glomerular filtration rate improves living kidney donation selection process. *Kidney Int.* 2018 Sep; 94 (3): 616–624. doi: 10.1016/j.kint.2018.05.016.
9. Waas T, Schulz A, Lotz J, Rossmann H, Pfeiffer N, Beutel ME et al. Distribution of estimated glomerular filtration rate and determinants of its age dependent loss in a German population-based study. *Sci Rep.* 2021 May 13; 11 (1): 10165. doi: 10.1038/s41598-021-89442-7.
10. Irish GL, Coates PT, Clayton PA. Association of Admission, Nadir, and Terminal Donor Creatinine With Kidney Transplantation Outcomes. *Kidney Int Rep.* 2021 May 15; 6 (8): 2075–2083. doi: 10.1016/j.ekir.2021.05.005.
11. Bellini MI, Nozdrin M, Pengel L, Knight S, Papalois V. How good is a living donor? Systematic review and meta-analysis of the effect of donor demographics on post kidney transplant outcomes. *J Nephrol.* 2022 Apr; 35 (3): 807–820. doi: 10.1007/s40620-021-01231-7.
12. Liu C, Chen Q, Sun Z, Liang G, Yan F, Niu Y. Pre-transplant Diabetes Mellitus and Kidney Transplant Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplant Proc.* 2024 Dec; 56 (10): 2149–2157. doi: 10.1016/j.transproceed.2024.10.032.
13. Столяревич ЕС, Жилинская ТР, Артюхина (Рудакова) ЛЮ, Ким ИГ, Томилиная НА. Морфологическая структура дисфункции почечного трансплантата в зависимости от срока после трансплантации. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2018; 20 (S1): 102–103. Stolyarevich ES, Zhilinskaya TR, Artyuhina (Rudakova) LYU, Kim IG, Tomilina NA. Morphological structure of renal graft dysfunction depending on the time after transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2018; 20 (S1): 102–103.
14. Uffing A, Pérez-Saéz MJ, Jouve T, Bugnaret M, Malvezzi P, Muhsin SA et al. Recurrence of IgA Nephropathy after Kidney Transplantation in Adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021 Aug; 16 (8): 1247–1255. doi: 10.2215/CJN.00910121.
15. Uffing A, Pérez-Saéz MJ, Mazzali M, Manfredi RC, Bauer AC, de Sottomaior Drumond F et al. Recurrence of FSGS after Kidney Transplantation in Adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 Feb 7; 15 (2): 247–256. doi: 10.2215/CJN.08970719.
16. Оценка вероятности утраты функции почечного трансплантата (веб-приложение). Estimation of the probability of loss of renal graft function (web application). <https://bankeevda.shinyapps.io/100725/>.

Статья поступила в редакцию 23.06.2025 г.

The article was submitted to the journal on 23.06.2025