

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

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

М.Г. Минина<sup>1, 2</sup>, Д.А. Банкеев<sup>1</sup>, А.Б. Зулькарнаев<sup>1</sup>, В.С. Богданов<sup>1</sup>, Э.А. Тенчурина<sup>1</sup>,  
В.М. Севостьянов<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российской Федерации

**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<sup>1, 2</sup>, D.A. Bankeev<sup>1</sup>, A.B. Zulkarnaev<sup>1</sup>, V.S. Bogdanov<sup>1</sup>, E.A. Tenchurina<sup>1</sup>, V.M. Sevostyanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Botkin Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> 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  $58.3 \pm 4.8$  years, and median cold ischemia time was 14.4 [12.3–17.0] hours. Mean recipient age was  $51.6 \pm 9.6$  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 Российской трансплантологической 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, сенсибилизация, 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 ММНКЦ 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 транспланационных 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. Соответствиециальному 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 С-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 кг/м<sup>2</sup>. 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 (CKD-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 м<sup>2</sup> 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 смерть-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 кг/м<sup>2</sup>. 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.

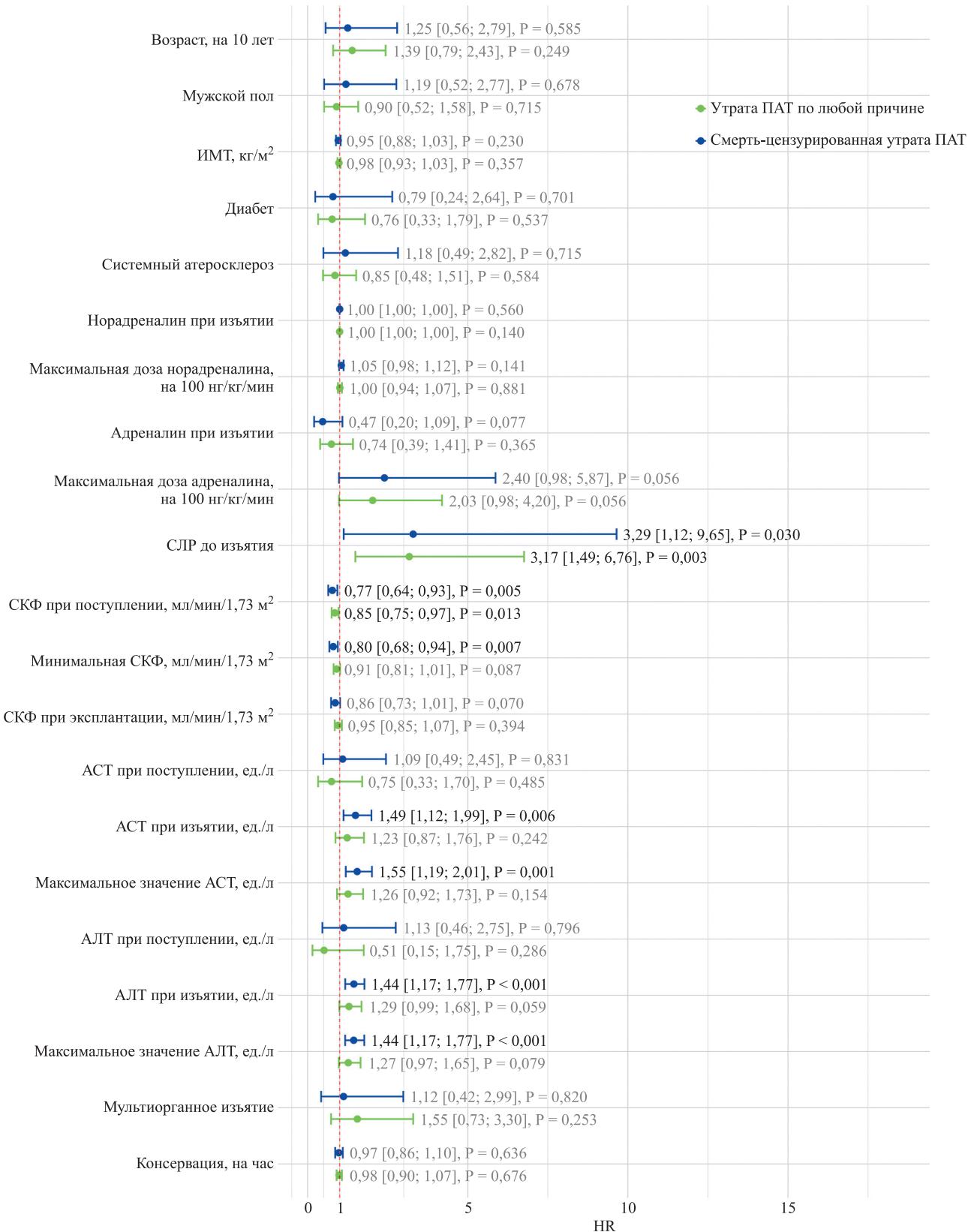


Рис. 1. Факторы доноров, потенциально сопряженные с риском утраты ПАТ. ИМТ – индекс массы тела; СЛР – сердечно-легочная реанимация; СКФ – скорость клубочковой фильтрации (CKD-EPI); АЛТ – аланинаминотрансфераза; ACT – аспартатаминотрансфераза. Представлены оценки HR и 95% ДИ. Для СКФ приведены оценки на каждые 10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, для АЛТ и ACT – на каждые 100 ед./л

Fig. 1. Donor factors potentially associated with the risk of graft loss. ИМТ – body mass index; СЛР – cardiopulmonary resuscitation; СКФ – glomerular filtration rate (CKD-EPI); АЛТ – alanine aminotransferase; ACT – aspartate aminotransferase. Hazard ratio (HR) estimates and 95% confidence intervals (CI) are shown. For СКФ, estimates are presented per 10 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; for АЛТ and ACT – 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 кальцинеурина, миофенолаты 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 (CKD-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 м<sup>2</sup> 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-цензурой (рис. 2). Нефропатия неясного генеза и уровень анти-HLA антител к антигенам первого класса – со смерть-цензурой.

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-цензурой утратой ПАТ.

В многофакторном анализе мы отошли от распространенной, но широко критикуемой статистиками 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 мишени 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	<b>0,029</b>	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 <sup>2</sup>				0,98	0,963; 0,997	<b>0,021</b>	0,981	0,965; 0,997	<b>0,023</b>
АЛТ, АСТ*							1,167	1,039; 1,311	<b>0,009</b>

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; АІС – 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); АІС – Akaike information criterion.

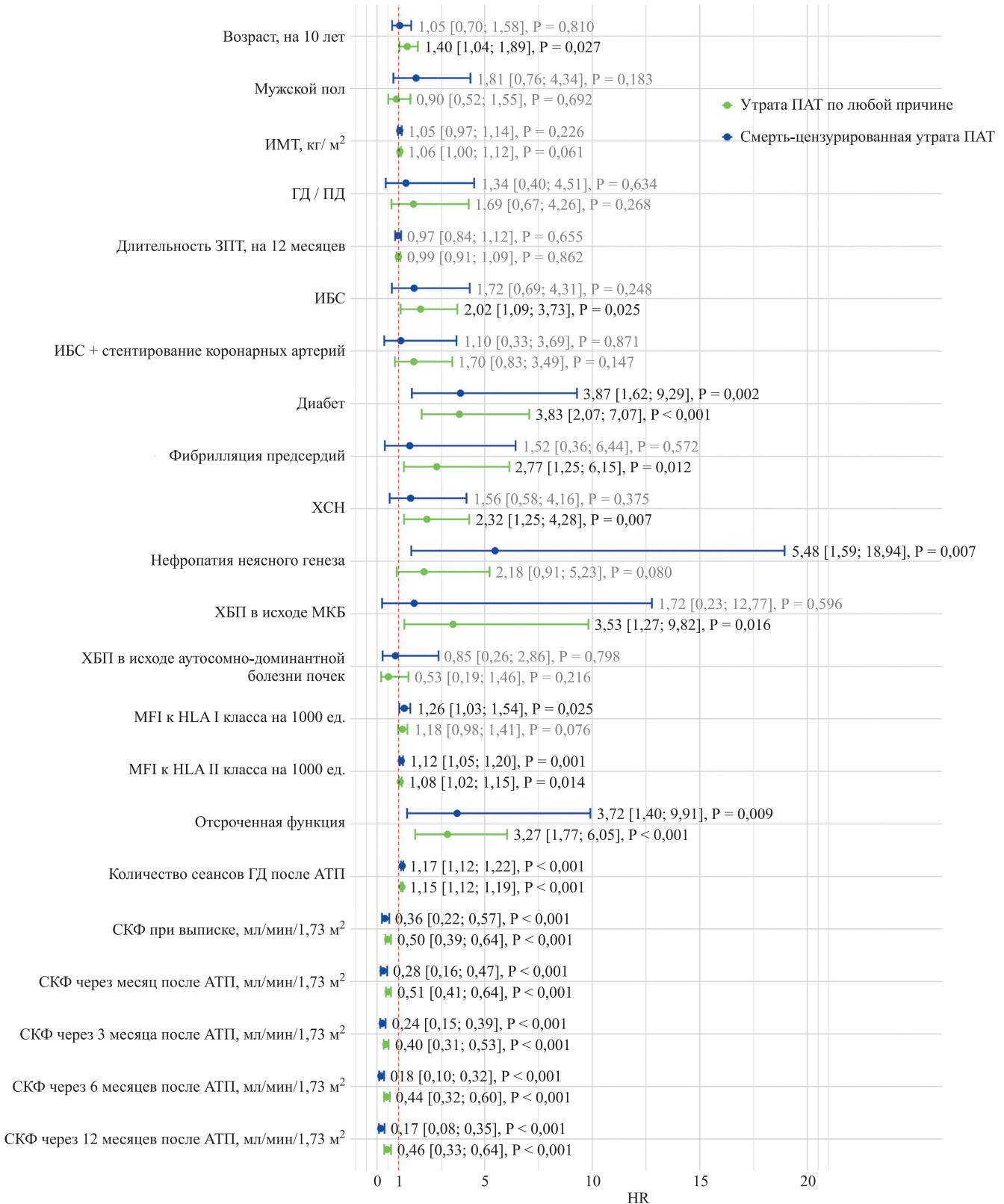


Рис. 2. Факторы реципиентов, потенциально сопряженные с риском утраты ПАТ. ГД – гемодиализ; ПД – перitoneальный диализ; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХБП – хроническая болезнь сердца; МКБ – мочекаменная болезнь; АТП – аллотрансплантация почки; СКФ – скорость клубочковой фильтрации (CKD-EPI); MFI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

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 m<sup>2</sup>

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 <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>				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 была 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 уровня 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-цензурой 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 (утраты 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 гиперфильтрации.

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

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными факторами риска утраты функции почечного трансплантата являются диабет, нефропатия неясного генеза реципиента и сенсибилизация 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. Гомье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2022 году. XV сообщение регистра Российской трансплантиологического общества. *Вестник трансплантиологии и искусственных органов.* 2023; 25 (3): 8–30. Gauquier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2022. 15<sup>th</sup> 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, Арtyухина (Рудакова) ЛЮ, Ким ИГ, Томилина НА. Морфологическая структура дисфункции почечного трансплантата в зависимости от срока после трансплантации. *Вестник трансплантиологии 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-Sáez MJ, Jouve T, Bugnazet 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-Sáez MJ, Mazzali M, Manfro RC, Bauer AC, de Sotomaior 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*