

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-1-35-45

АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ В ЛИСТЕ ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ С ПОЗИЦИИ КОНКУРИРУЮЩИХ РИСКОВ

А.В. Ватазин, А.Б. Зилькарнаев, В.А. Степанов

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

Цель исследования: проанализировать выживаемость кандидатов на трансплантацию почки и результаты трансплантации в зависимости от длительности ожидания. **Материалы и методы.** Мы провели ретроспективное обсервационное исследование, в которое было включено 1197 пациентов, находившихся в листе ожидания. Конечная точка – выбытие из листа ожидания (ЛО). Причины выбытия – смерть, исключение по причине ухудшения коморбидного фона или трансплантация – были рассмотрены нами с позиции конкурирующих событий. **Результаты.** Всего достигли конечной точки 72,5% пациентов, из них умерли – 21,1%, были исключены – 11%, у 40,4% пациентов выполнена трансплантация. По оценке Каплана–Мейера, через 10 лет нахождения в листе ожидания кумулятивный риск смерти составил 80,4% [95% ДИ 77,9; 88,6], исключения из ЛО – 77,9% [95% ДИ 65,4; 88,2], трансплантации – 63,6% [95% ДИ 58,3; 69]. Однако такая оценка не может быть непосредственно интерпретирована как прогноз риска наступления соответствующего события для пациента, находящегося в ЛО, поскольку она не учитывает конкурирующих событий. Согласно сбалансированной оценке конкурирующих рисков Файн и Грей, кумулятивная инцидентность через 10 лет была 30,9% (95% ДИ 27,7; 34,2) для смерти, 18,2% [95% ДИ 15,5; 21,1] – для исключения и 49,4% [95% ДИ 46; 52,6%] – для трансплантации. Вероятность трансплантации была статистически значимо выше, чем риск смерти до 5 лет ожидания включительно (отношение инцидентностей – IRR 1,769 [95% ДИ 1,098; 2,897]). При ожидании от 7 до 8 лет вероятность трансплантации меньше риска смерти: IRR 0,25 (95% ДИ 0,093; 0,588; $p = 0,0009$). Из 483 реципиентов 61 пациент умер, а 119 вернулись к диализу. Риск утраты трансплантата через 10 лет по оценке Каплана–Мейера составил 68,5% [95% ДИ 57,5; 79,1], риск смерти реципиента с функционирующим трансплантатом – 48,3% [95% ДИ 34,7; 63]. Кумулятивная инцидентность по методу Файн и Грей была 30,8% [95% ДИ 23,3; 38,5%] и 55,7% [95% ДИ 46,6; 63,5%] соответственно. Риск смерти после трансплантации значительно возрастает при ожидании более 6 лет – IRR 4,325 [95% ДИ 1,649; 10,47], $p = 0,0045$ по отношению к меньшему сроку ожидания. При увеличении срока ожидания значительно ухудшается коморбидный фон (шкала CIRS), даже с поправкой на исходное состояние: частная корреляция $r = 0,735$; $p < 0,0001$. **Выводы.** 1. В условиях конкурирующих рисков метод Файн и Грей дает более сбалансированную оценку по сравнению с методом Каплана–Мейера. 2. Увеличение продолжительности ожидания трансплантации значительно повышает риск смерти кандидата в листе ожидания и снижает вероятность трансплантации, а также повышает риск смерти реципиента после трансплантации. По-видимому, это главным образом обусловлено ухудшением коморбидного фона.

Ключевые слова: трансплантация почки, лист ожидания, конкурирующие риски, анализ выживаемости, выживаемость реципиентов, выживаемость трансплантатов.

Для корреспонденции: Зилькарнаев Алексей Батыргараевич. Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корпус 6. Тел. (916) 705-98-99. E-mail: 7059899@gmail.com

For correspondence: Zulkarnaev Alexey Batyrgaraevich. Address: building 6, 61/2, Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel. (916) 705-98-99. E-mail: 7059899@gmail.com

SURVIVAL ANALYSIS OF PATIENTS IN THE WAITING LIST FOR KIDNEY TRANSPLANTATION IN TERMS OF COMPETING RISKS

A.V. Vatazin, A.B. Zulkarnaev, V.A. Stepanov

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

Aim: to analyze the survival of patients on the waiting list for kidney transplantation and the results of transplantation depending on the duration of waiting. **Materials and methods.** We performed a retrospective observational analysis that included 1,197 patients on the waiting list. The end point was exclusion from the waiting list (WL). The causes for exclusion (death, exclusion due to deterioration of the comorbid background or transplantation) were considered in terms of competing risks. **Results.** In total, 72.5% of patients reached the end point: 21.1% of them died, 11% were excluded, and 40.4% underwent transplantation. Kaplan–Meier estimate showed that cumulative risk of death was 80.4% [95% CI 77.9; 88.6], of exclusion was 77.9% [95% CI 65.4; 88.2], of transplantation was 63.6% [95% CI 58.3; 69] after 10 years on the waiting list. However, such an assessment cannot be directly interpreted as a prediction of the relevant event risk of occurrence for the patient in the WL, because it does not take into account competing events. According to a balanced assessment of the competing risks (Fine and Gray estimate), cumulative incidence was 30.9% (95% CI 27.7; 34.2) for death, 18.2% [95% CI 15.5; 21.1] for exclusion and 49.4% [95% CI 46; 52.6%] for transplantation after 10 years on WL. The probability of transplantation was significantly higher than the risk of death up to and including 5 years of waiting (incidence rate ratio – IRR 1.769 [95% CI 1.098; 2.897]). When waiting 7 to 8 years, the probability of transplantation was less than the risk of death: IRR 0.25 (95% CI 0.093; 0.588; $p = 0.0009$). Of the 483 recipients, 61 died and 119 returned to dialysis. The risk of graft loss after 10 years was 68.5% [95% CI 57.5; 79.1] and the risk of death of a recipient with a functioning graft was 48.3% [95% CI 34.7; 63] according to Kaplan–Meier estimate. The cumulative incidence of the method was 30.8% [95% CI 23.3; 38.5%] and 55.7% [95% CI 46.6; 63.5%] according to Fine and Gray estimate, respectively. The risk of death after transplantation increases significantly when waiting for more than 6 years – IRR 4.325 [95% CI 1.649; 10.47], $p = 0.0045$ relative to a shorter waiting period. With an increase in the waiting period, the comorbid background (CIRS scale) deteriorates significantly, even adjusted for the initial patient condition: the partial correlation $r = 0.735$; $p < 0.0001$. **Conclusion.** 1. In the context of competing risks, the Fine and Gray estimate gives a more balanced risk assessment compared to the Kaplan–Meier method. 2. Increasing the waiting time for transplantation significantly increases the risk of death of the candidate on the waiting list and reduces the probability of transplantation, as well as increases the risk of death of the recipient after transplantation. Apparently, this is mainly due to the deterioration of the comorbid background.

Key words: kidney transplantation, waiting list, competing risks, survival analysis, recipient survival, graft survival.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время трансплантация почки является оптимальным методом заместительной почечной терапии, обеспечивая наилучшую выживаемость пациентов. Кандидаты на трансплантацию почки, как правило, имеют множественные сопутствующие заболевания, и большинство из них до трансплантации получают лечение диализом. Крупные исследования показали, что состояние здоровья реципиента на момент трансплантации оказывает непосредственное влияние не только на результаты лечения больных хронической болезнью почек в целом, но и на результаты трансплантации [1, 2].

Известно, что у пациентов в листе ожидания (ЛО) риск смерти существенно возрастает с каждым годом диализа. Тем не менее этот риск остается значительно ниже, чем у пациентов, не включенных в лист. К пятому году ожидания риски выравниваются [3]. Закономерно, что увеличение срока ожидания и ухуд-

шение результатов трансплантации наиболее заметно у больных старше 60 лет [4].

В случае трупной трансплантации выбор реципиента основан на совместимости по HLA и группе крови. В то же время учет таких факторов, как коморбидность и длительность ожидания, могут несколько изменить приоритет выбора реципиента [5–7]. Как показывает опыт UNOS, расчет дополнительных лет жизни, которые пациент получит в результате трансплантации (по отношению к диализной терапии), существенным образом повлиял на систему распределения донорских органов [8]. Следует признать, что подобный подход может быть перспективным и для нашей страны. Однако такая оценка должна основываться не на субъективном мнении, а на объективной стандартизированной оценке комплекса клинических параметров. Это позволит дополнительно ранжировать кандидатов на трансплантацию, имеющих одинаковую тканевую совместимость с донорским органом.

Цель исследования: проанализировать выживаемость кандидатов на трансплантацию почки и результаты трансплантации в зависимости от длительности ожидания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы провели ретроспективное обсервационное исследование, в которое было включено 1197 пациентов, находившихся в листе ожидания трансплантации почки в 2003–2017 годах. Конечная точка – выбытие из листа ожидания (ЛО). Причины выбытия – смерть, исключение по причине ухудшения коморбидного фона или трансплантация – были рассмотрены нами как конкурирующие события. В случае наступления конечной точки (трансплантация или исключение из ЛО) пациенты полностью выбывали из исследования и не учитывались даже при повторной трансплантации.

Кроме этого, мы проанализировали результаты трансплантации почки: были рассмотрены риск утраты трансплантата и смерти с функционирующим трансплантатом. Реципиенты, утратившие трансплантат, окончательно выбывали из исследования.

Поскольку необходимость прогноза перед нами не стояла, для оценки коморбидности (мы ставили перед собой цель оценить скорее мультиморбидность) была использована шкала CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) [9] в модификации Миллера [10] как наиболее удобная для ретроспективного анализа в условиях нашего центра, чем коморбидность. Данная шкала предполагает оценку состояния пациента по 14 категориям (изначально шкала включала 13 категорий, позже была добавлена категория «кровеносная система»). Ухудшение коморбидного фона сопровождается увеличением количества баллов по шкале CIRS (теоретический диапазон количества баллов от 0 до 56).

Для оценки доли пациентов, у которых произошло одно из событий, нами были применены оценка Каплана–Мейера и регрессионная модель конкурирующих рисков Файн и Грей. Вычисляли точечные оценки и 95% доверительные интервалы (95% ДИ, 95% confidence interval – 95% CI).

Для оценки риска определяли инцидентность (incidence rate), которая представляет собой интенсивность наступления событий: количество событий за стандартизированный временной интервал (например, количество трансплантаций на 100 пациенто-лет наблюдения). Отношение двух инцидентностей (incidence rate ratio – IRR) интерпретировали как относительный риск.

Несмотря на то что с точки зрения статистики более правильным термином будет *риск*, когда речь идет о трансплантации, мы использовали термин *вероятность*, поскольку в данном контексте эти

термины тождественны, но «вероятность трансплантации» проще интерпретировать, чем «риск трансплантации».

Для оценки связи срока ожидания трансплантации с количеством баллов CIRS на момент трансплантации с поправкой на исходное количество баллов мы использовали частную корреляцию (анализ связи двух величин при фиксированных значениях остальных величин).

Расчеты проводились в Stata v.14. Метод, используемый в каждом конкретном случае, указан на рисунках. Оценивался двусторонний уровень значимости. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего достигли конечной точки 868 (72,5%) пациентов, из них выбыли из ЛО по причине смерти 253 (21,1%) пациента, исключения – 132 (11%) пациента, трансплантации – 483 (40,4%) пациента. Риск выбытия из ЛО, оцененный при помощи метода Каплана–Мейера, представлен на рис. 1; оцененный при помощи регрессионной модели конкурирующих рисков Файн и Грей – на рис. 2.

По оценке Каплана–Мейера, через 10 лет нахождения в листе ожидания кумулятивный риск смерти составил 80,4% [95% ДИ 77,9; 88,6], исключения из ЛО – 77,9% [95% ДИ 65,4; 88,2], трансплантации – 63,6% [95% ДИ 58,3; 69].

Кумулятивная инцидентность выбытия через 10 лет нахождения в листе ожидания, оцененная при помощи метода Файн и Грей, была 30,9% [95% ДИ 27,7; 34,2] для смерти, 18,2% [95% ДИ 15,5; 21,1] – для исключения и 49,4% [95% ДИ 46; 52,6%] – для трансплантации.

Чтобы сопоставить риски выбытия из ЛО по разным причинам по мере увеличения времени ожидания трансплантации (интенсивность наступления различных событий), мы сравнили кривые инцидентности (рис. 3).

Вероятность трансплантации была статистически значимо выше, чем риск смерти, до 5 лет ожидания включительно. При ожидании от 5 до 6 и от 6 до 7 лет риски трансплантации и смерти были сопоставимы – IRR 1,01 [95% ДИ 0,578; 1,733; $p > 0,999$] и IRR 0,55 [95% ДИ 0,254; 1,141; $p = 0,11$] соответственно. При ожидании от 7 до 8 лет вероятность трансплантации была статистически значимо меньше риска смерти: IRR 0,25 [95% ДИ 0,093; 0,588; $p = 0,0009$]. Различия оставались статистически значимыми на протяжении всего оставшегося анализируемого периода.

Если проанализировать отношение вероятности трансплантации к совокупному риску других причин выбытия из ЛО (смерть + исключение), то IRR было

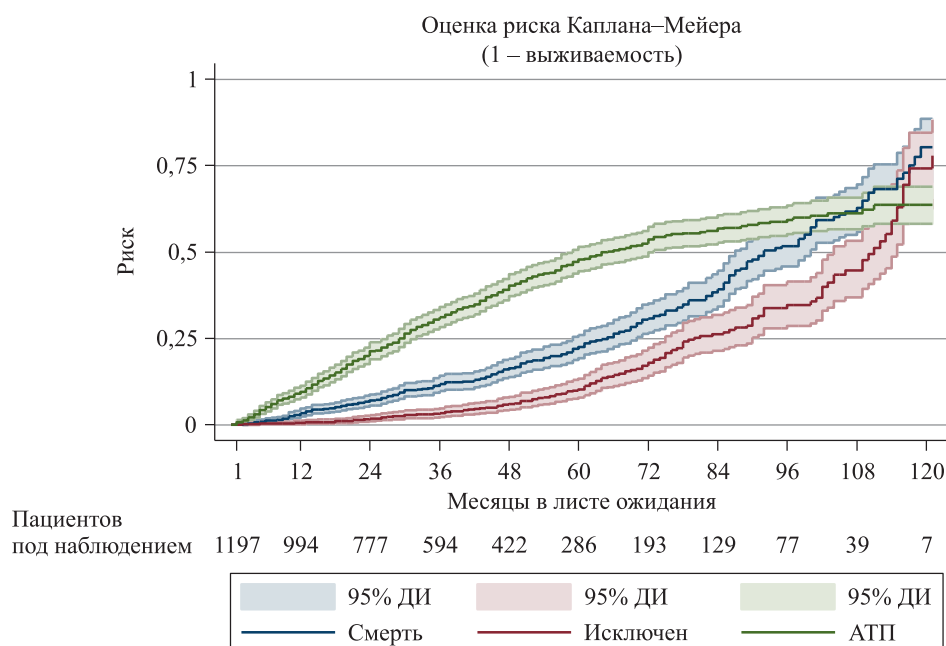


Рис. 1. Риск выбытия из ЛО. Отдельные линии на смерти, исключения по причине ухудшения коморбидного фона или др., трансплантации почки. В каждом случае остальные причины выбытия из ЛО подвергались цензурированию

Fig. 1. Risk of removal from waiting list. Individual lines for death, removal due to deterioration of the comorbid background, kidney transplantation. In each case, the other reasons for removal from waiting list were censored

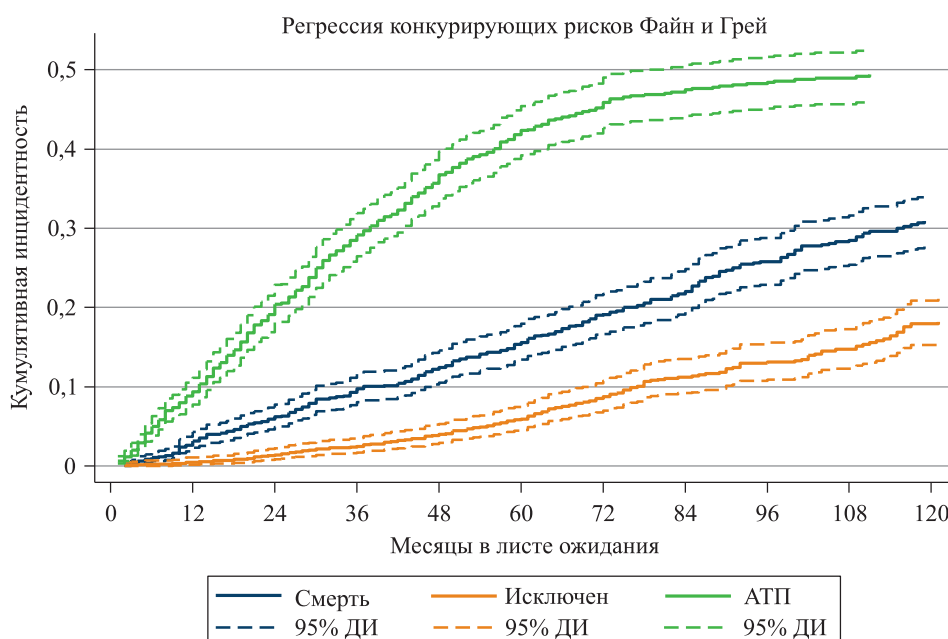


Рис. 2. Кумулятивная инцидентность выбытия из ЛО по конкретным причинам. Причины: смерть, исключение по причине ухудшения коморбидного фона или др., трансплантация почки

Fig. 2. Cause-specific cumulative incidence of removal from waiting list. Individual lines for death, removal due to deterioration of the comorbid background, kidney transplantation

статически значимо больше единицы до 4 лет ожидания (IRR 1,795 [95% ДИ 1,217; 2,676; $p = 0,0029$] при ожидании от 3 до 4 лет) и статистически значимо меньше единицы при ожидании более 5 лет (IRR 0,553 [95% ДИ 0,338; 0,889; $p = 0,0141$] при ожидании от 5 до 6 лет).

Из 483 реципиентов 61 пациент умер, а 119 утратили функцию трансплантата и вернулись к диализу. Риск утраты трансплантата через 10 лет, по оценке Каплана–Мейера, составил 68,5% [95% ДИ 57,5; 79,1], риск смерти реципиента с функционирующим трансплантатом – 48,3% [95% ДИ 34,7; 63] (рис. 4).

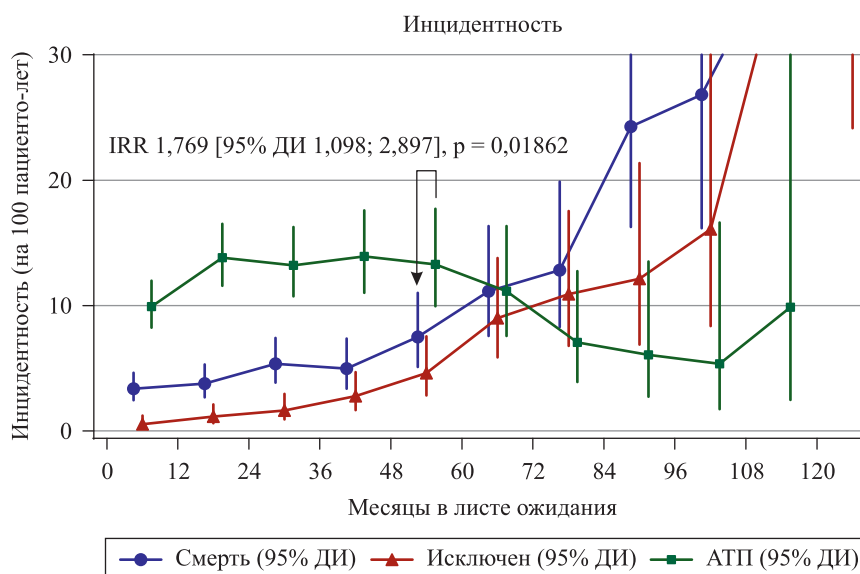


Рис. 3. Инцидентность (рассчитанная на 100 пациенто-лет) различных причин выбытия из ЛО. Причины: смерть, исключение по причине ухудшения коморбидного фона или др., трансплантация почки

Fig. 3. The incidence rates (calculated per 100 patient-years) of various reasons for removal from the waiting list. Causes: death, removal due to deterioration of the comorbid background, kidney transplantation

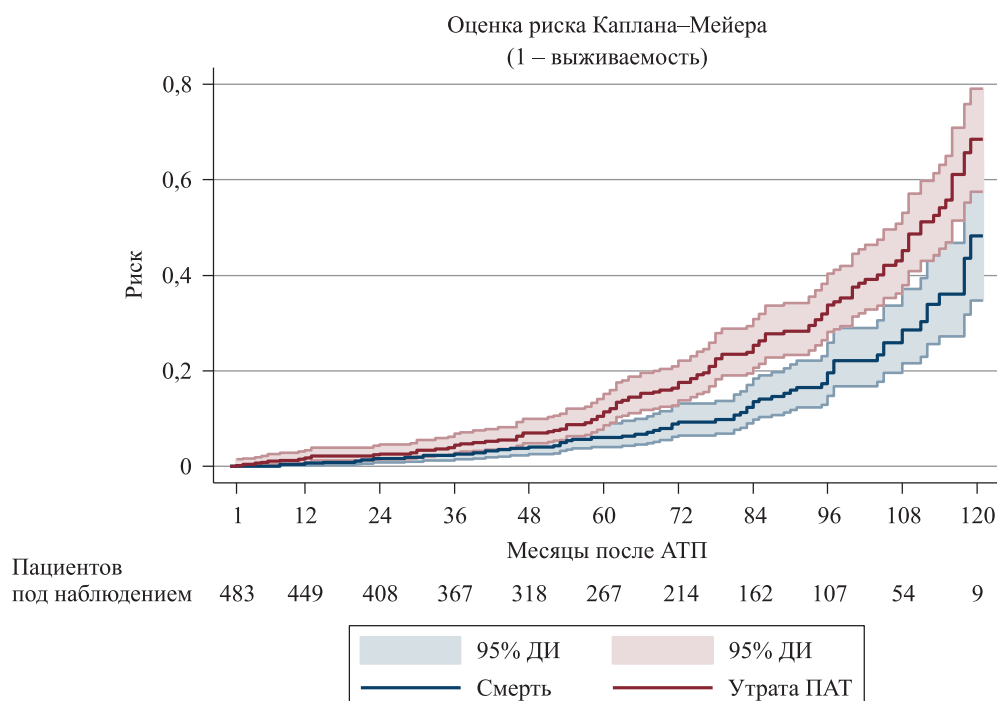


Рис. 4. Риск утраты трансплантации и смерти. В каждом случае другая причина прекращения наблюдения за реципиентом подвергалась цензурированию

Fig. 4. Risk of graft loss and death. In each case, the other reasons for termination of the observation for recipient was censored

Кумулятивная инцидентность утраты трансплантата через 10 лет после трансплантации, оцененная при помощи метода Файн и Грей, составила 30,8% [95% ДИ 23,3; 38,5%], кумулятивная инцидентность смерти реципиента с функционирующим трансплантатом – 55,7% [95% ДИ 46,6; 63,5%] (рис. 5).

Как видно из рис. 6, инцидентность утраты трансплантата не зависела от срока ожидания трансплантации, в то время как риск смерти повышался по мере увеличения срока ожидания.

При сроке ожидания 4–5 лет относительный риск (по отношению к ожиданию 1–2 года) смерти после трансплантации возрастает незначительно – IRR

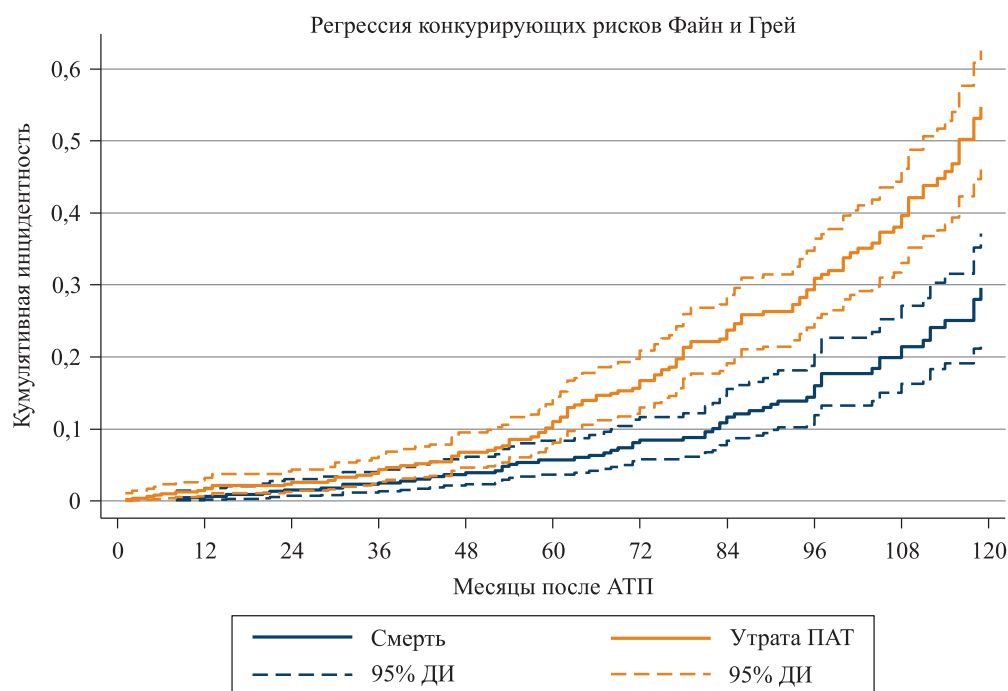


Рис. 5. Кумулятивная инцидентность утраты трансплантата и смерти

Fig. 5. Cumulative incidence of graft loss and death

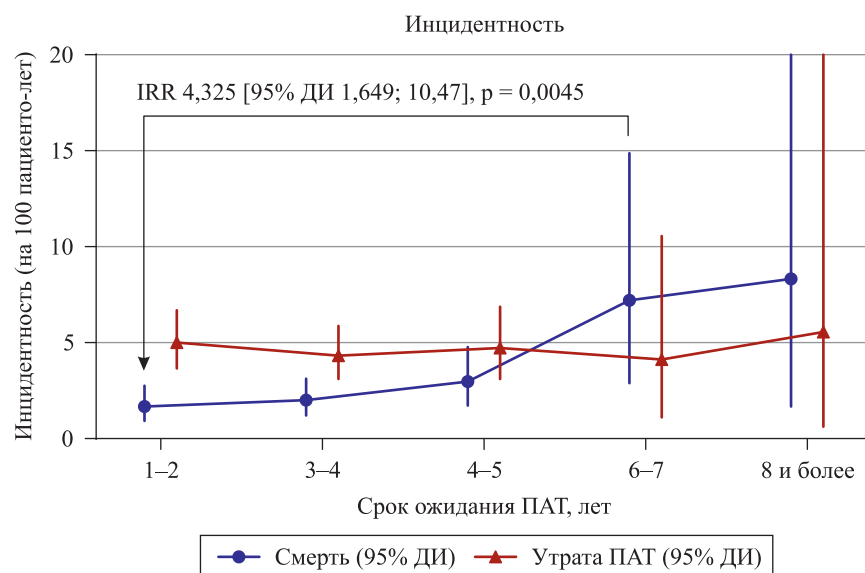


Рис. 6. Инцидентность (рассчитанная на 100 пациенто-лет) утраты трансплантации и смерти

Fig. 6. The incidence rates (calculated per 100 patient-years) of graft loss and death

1,784 [95% ДИ 0,884; 3,362; $p = 0,106$], но значительно возрастает при ожидании более 6 лет – IRR 4,325 [95% ДИ 1,649; 10,47; $p = 0,0045$].

Мы отметили, что наблюдается сильная положительная связь срока ожидания трансплантации с количеством баллов CIRS (т. е. ухудшением коморбидного фона) на момент трансплантации ($r = 0,739$; $r^2 = 0,546$; $p < 0,0001$) и слабая, но все же статистически значимая положительная связь с количеством

баллов CIRS на момент включения в лист ожидания ($r = 0,107$; $r^2 = 0,008$; $p = 0,0347$). Частная корреляция времени ожидания и баллов CIRS на момент трансплантации с коррекцией на баллы CIRS на момент включения в лист ожидания была также сильная, положительная и статистически значимая: ($r = 0,735$; $r^2 = 0,541$; $p < 0,0001$).

Медиана количества баллов у реципиентов на момент трансплантации составила 13 баллов, интер-

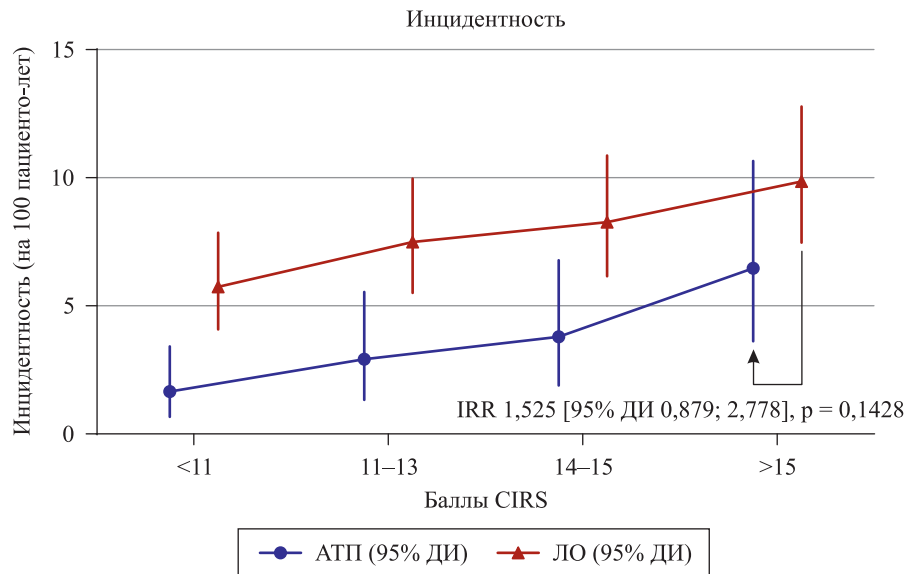


Рис. 7. Летальность (рассчитанная на 100 пациенто-лет) реципиентов почечного трансплантата и больных в листе ожидания

Fig. 7. Mortality (calculated per 100 patient-years) of kidney transplant recipients and patients in the waiting list

квартильный размах – от 11 до 15 баллов, минимум – 6, максимум – 26. На основе квартилей распределения мы выделили 4 интервала и провели сравнительный анализ летальности реципиентов и пациентов в листе ожидания (рис. 7).

Реципиенты имели более низкий относительный риск смерти, чем пациенты в листе ожидания: в случае <11 баллов CIRS отношение инцидентностей (IRR) составило 3,463 [95% ДИ 1,614; 8,377; $p = 0,0007$], в случае 11–13 баллов – IRR 2,565 [95% ДИ 1,299; 5,549; $p = 0,0051$], в случае 14–15 баллов – IRR 2,179 [95% ДИ 1,165; 4,376; $p = 0,013$], но в случае >15 баллов различия уже были статистически не значимы – IRR [95% ДИ 0,879; 2,778; $p = 0,1428$].

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты, нуждающиеся в трансплантации почки, представляют собой очень гетерогенную популяцию. Не претендуя на абсолютную объективность, мы ограничили свое внимание более однородной когортой – пациентами в листе ожидания трансплантации почки.

Следует отметить, что само понятие «смерть в листе ожидания», если речь не идет о внезапной смерти (доля которой может достигать 20% смертей в листе ожидания [11] и от 25% до половины смертей в общей популяции диализных пациентов [12, 13]), – понятие неоднозначное и спорное. Даже в условиях периодического скрининга, как правило, у центра трансплантации отсутствует информация о том, действительно ли пациент пригоден для трансплантации в данный момент (т. е. «активный», «действительный» кандидат), или же состояние его

здоровья на данный момент не позволяет ее выполнить. Как показывает практика, доля таких (формальных) кандидатов в листе ожидания может достигать 30% [14–16]. В целом, надо полагать, это актуально и для нашей страны. Известно, что «неактивный» статус кандидата на трансплантацию в ЛО сопряжен с повышенным риском смерти по сравнению с пациентами с «активным статусом». По данным OPTN, в последние годы наблюдается увеличение ЛО главным образом за счет «неактивных» (временно или постоянно) кандидатов [16].

Анализ выживаемости пациентов в ЛО может быть полезен для двух основных целей. Первая – определение среднего времени ожидания трансплантации. Информирование пациента о предполагаемой длительности ожидания с объективной оценкой рисков – важный (для людей, живущих в состоянии перманентной социальной депривации) психоэмоциональный аспект, позволяющий провести тонкую грань между лучшим вообще (АТП) и оптимальным методом заместительной почечной терапии для каждого конкретного пациента в определенный момент времени. Вторая цель – это оценка связи продолжительности ожидания и результатов лечения пациентов с хронической болезнью почек в общем и результатов трансплантации – в частности. К сожалению, такой анализ сопряжен с рядом объективных трудностей.

При определении медианы времени ожидания для реципиентов или медианного времени ожидания (момента, когда половина кандидатов получит трансплантат) для кандидатов в ЛО, как правило, не учитываются случаи смерти или исключения из лис-

та ожидания. В итоге такая оценка будет актуальна только для гипотетической ситуации, когда других событий произойти не может.

Анализ выживаемости с учетом всех возможных событий, как правило, проводится одним из трех подходов. Первый – это использование композитных конечных точек, однако результаты такого анализа могут быть неоднозначны, что осложняет, а порой и делает невозможным его верную клиническую интерпретацию [17, 18]. Кроме того, данный подход применим, когда события, рассматриваемые в качестве конечной точки, равнозначны по направленности и сопоставимы по силе эффекта [18]. В рассматриваемом случае трансплантация является желаемым результатом, а смерть – неблагоприятным.

Второй, наиболее распространенный подход, предполагает одно событие, представляющее интерес, и цензурирование наблюдений в случае других событий. Примером могут служить оценки Каплана–Мейера [19], Нельсона–Аалена [20, 21] или причинно-специфическая модель пропорциональных рисков Кокса [22]. Исключение пациентов, у которых произошло конкурирующее событие (конечная точка, которая препятствует наблюдению за другим событием), неизбежно создает смещение отбора и приводит к предвзятой оценке рисков. Это происходит потому, что такие методы анализа выживаемости имеют в своей основе допущение о независимом (неинформативном) цензурировании [23]. В данном же случае смерть, например, полностью исключает трансплантацию.

Исходя из данных, представленных на рис. 1, можно сделать вывод, что примерно через 6,5 года половина ожидающих кандидатов получит трансплантат, а медиана срока ожидания составит 27 (интерквартильный размах 14; 44) месяцев. Однако такая оценка не будет объективной, поскольку она не учитывает важный факт, что часть кандидатов будут исключены из листа ожидания или умерут.

Третий подход – оценка конкурирующих рисков, предложенная J.P. Fine и R.J. Gray [22]. Отличительной особенностью данного метода является то, что пациенты, у которых произошло конкурирующее событие, не выбывают, а сохраняются в анализе, но их присутствие смягчается постепенно уменьшающимся весовым коэффициентом [24, 25]. Существенное преимущество метода Файн и Грей перед оценкой Каплана–Мейера – это аддитивный характер функций кумулятивной инцидентности: совокупная вероятность всех событий разделяется на составляющие ее вероятности каждого события. Это дает более сбалансированную оценку риска в присутствии конкурирующих событий, а также имеет более простую клиническую интерпретацию [26]. Как показал наш анализ, за 111 месяцев (самое большое время до трансплантации в нашем исследовании)

трансплантат получили менее половины кандидатов (49,4%), треть пациентов (30,9%) умерли, а пятая часть (18,2%) были исключены из листа ожидания.

Исходя из данных, представленных на рис. 3, перекрест кривых, отражающих инцидентность трансплантации и смерти в ЛО, наблюдается через 4–5 лет ожидания. После этого срока пациент скорее умрет в листе ожидания или будет исключен из него, чем получит трансплантат. При этом также возрастает и риск смерти после трансплантации (рис. 5). Это, безусловно, свидетельствует в пользу того, что срок ожидания трансплантации – важный критерий, который, помимо тканевой совместимости, в обязательном порядке необходимо учитывать при выборе реципиента. Одним из вариантов включения этого параметра в алгоритм селекции пары «донор–реципиент» может быть применение разных критериев для кандидатов, имеющих различные сроки ожидания (например, трансплантация с учетом совместимости только по DR-локусу при ожидании более определенного количества лет). Для оценки правомочности такого подхода необходим комплексный анализ (с учетом конкурирующих событий), чтобы определить, какие из параметров оказывают наибольшее влияние на риск смерти в течение определенных интервалов времени.

Риск утраты трансплантата в нашем исследовании не зависел от срока ожидания. В то же время такая связь может присутствовать и быть опосредованно обусловлена сенсibilизацией кандидатов. Как свидетельствуют другие работы, сенсibilизация кандидата увеличивает время ожидания трансплантации, риск смерти до трансплантации, риск утраты трансплантата и смерти реципиента после трансплантации [7, 27–31]. В нашем отделении сенсibilизация пациентов, по-видимому, не столь значительно увеличивает срок ожидания, вследствие этого риск утраты трансплантата не возрастает по мере увеличения времени нахождения в листе ожидания.

Также обращает на себя внимание тот факт, что при ожидании до 5 лет риск утраты трансплантата выше, чем риск смерти с функционирующим трансплантатом. При более длительном ожидании эти риски сопоставимы, но риск смерти с функционирующим трансплантатом несколько выше.

По меркам Eurotransplant и UNOS, мы имеем относительно небольшой лист ожидания, который в разные моменты времени включал от 70 до 250 кандидатов на трансплантацию. В условиях существующих в нашей стране принципов селекции пары «донор–реципиент» при трупной трансплантации (совместимость по HLA-A, -B и -DR локусам с приоритетом локуса DR) снижение вероятности трансплантации по мере увеличения срока ожидания мы можем гипотетически объяснить двумя не исключаящими друг друга обстоятельствами. Первое – нали-

чие у потенциального реципиента редкого фенотипа HLA (например, по локусу DR). В результате такие кандидаты длительно ожидают трансплантацию и умирают в течение этого срока или исключаются из листа в результате ухудшения коморбидного фона. Популяционная частота антигенов, учитываемых при селекции и составляющих фенотип потенциального реципиента, в значительной мере может влиять на срок ожидания [32–34].

Второе обстоятельство – наличие у больного заболеваний, вследствие которых при решении вопроса о трансплантации предпочтение отдают другому кандидату. И действительно, по мере увеличения срока ожидания трансплантата ухудшается и коморбидный фон, даже с поправкой на баллы по шкале CIRS на момент включения в лист ожидания, о чем свидетельствует частная корреляция. При этом рост летальности по мере ухудшения коморбидного фона более интенсивно происходит именно среди пациентов, которым была выполнена трансплантация. При количестве баллов CIRS более 15 пациенты, которым выполнена трансплантация, имеют такой же риск смерти (IRR 1,525 [95% ДИ 0,879; 2,778], $p = 0,1428$), как и пациенты с таким же количеством баллов в листе ожидания, т. е. трансплантация в данном случае не улучшает долгосрочный прогноз.

Согласно политике UNOS, трупные донорские органы должны быть распределены с использованием объективных медицинских критериев. При этом подчеркивается значительная роль продолжительности ожидания в оптимальном выборе реципиента. Одной из концептуальных идей является расчет дополнительных лет жизни, полученных благодаря трансплантации («life years from transplant» – LYFT). Эта оценка рассчитывается на основе характеристик каждого кандидата и донорской почки [8]. Позднее, после внедрения в 2014 году новой системы распределения донорских органов [35], было предложено рассчитывать посттрансплантационную выживаемость (expected post transplant survival – EPTS). Наше исследование показало, что при продолжительности ожидания более 6–7 лет существенно повышается риск смерти кандидатов в листе ожидания и реципиентов после трансплантации. Кроме того, в случае отягощенного коморбидного фона трансплантация почки может не приводить к снижению риска смерти по сравнению с другими методами заместительной почечной терапии.

В нашей стране помимо дефицита донорских органов (который, вероятно, является основной причиной недостаточного количества трансплантаций почки – 8 на 1 млн населения РФ) существует еще одна проблема – большая вариабельность количества трансплантаций в разных субъектах РФ (данные за 2017 год) [36]. Оба этих обстоятельства значительно

обостряют проблему оптимального распределения донорских органов.

Результаты нашего исследования порождают этическую дилемму. С одной стороны, результаты могут свидетельствовать в пользу правомочности утилитарного подхода: следует отдать предпочтение реципиенту, имеющему меньшие сроки ожидания и лучший коморбидный фон, что обеспечит ему большую продолжительность жизни. Это может еще больше снизить вероятность трансплантации при увеличении продолжительности ожидания у других кандидатов. С другой стороны, приоритет могут получать длительно ожидающие пациенты. Это уравнивает вероятность трансплантации при небольшом и длительном сроке ожидания, но может снижать шансы на трансплантацию у пациентов, находящихся в лучшем состоянии (имеющих меньший срок ожидания). А поскольку с увеличением срока ожидания, как правило, ухудшается коморбидный фон, этот подход может уменьшать максимальную потенциальную выгоду от трансплантации.

Все это свидетельствует в пользу того, что должна быть разработана единая для всей страны система распределения донорских органов на основе объективных критериев: особенностей реципиента, донорского органа, а также, возможно, трансплантологического центра. Кроме того, критерии включения и исключения (постоянного или временного) из листа ожидания трансплантации также должны быть стандартизированы. С одной стороны, это будет способствовать улучшению результатов трансплантации. С другой стороны, позволит объективно (т. е. с поправкой на факторы, непосредственно от центра не зависящие) оценить результаты работы трансплантологических центров. В условиях, когда центры имеют разные критерии включения в лист ожидания и выбора реципиента, а распределение органов находится в ведении локальных координационных советов, такая оценка в значительной мере затруднена. В-третьих, прозрачная, понятная политика распределения донорских органов, селекции пары «донор–реципиент» и формирования листа ожидания будет способствовать позитивному отношению общественности к донорской службе. Это может стать значительным подспорьем для дальнейшего развития трансплантации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях конкурирующих рисков оценки Каплана–Мейера не следует интерпретировать как объективные показатели выживаемости или риска. Этот метод в данных условиях следует использовать для косвенной оценки относительного риска. В то же время метод конкурирующих рисков Файн и Грей дает

более сбалансированную оценку, имеющую более простую клиническую интерпретацию.

Увеличение продолжительности ожидания трансплантации значительно повышает риск смерти кандидата в листе ожидания, а также смерти реципиента после трансплантации. По-видимому, это обусловлено главным образом ухудшением коморбидного фона.

Несмотря на то что тканевая совместимость остается важнейшим фактором, определяющим долгосрочную выживаемость почечного трансплантата, продолжительность ожидания и коморбидный фон в обязательном порядке необходимо учитывать при определении приоритета кандидатов на трансплантацию почки.

Работы были выполнены с использованием средств гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых № МД-2253.2018.7.

Авторы заявляют об отсутствии

конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Reese PP, Shults J, Bloom RD, Mussell A, Harhay MN, Abt P et al. Functional status, time to transplantation, and survival benefit of kidney transplantation among wait-listed candidates. *Am J Kidney Dis.* 2015; 66 (5): 837–845. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.05.015.
2. Reese PP, Bloom RD, Shults J, Thomasson A, Mussell A, Rosas SE et al. Functional status and survival after kidney transplantation. *Transplantation.* 2014; 97 (2): 189–195. doi: 10.1097/TP.0b013e3182a89338.
3. Bouaoun L, Villar E, Ecochard R, Couchoud C. Excess risk of death increases with time from first dialysis for patients on the waiting list: implications for renal allograft allocation policy. *Nephron Clin Pract.* 2013; 124 (1–2): 99–105. doi: 10.1159/000355549.
4. Noseworthy PA, Huang M, Zaltzman JS, Ramesh Prasada GV. Death with graft function in elderly patients after cadaveric renal transplantation: effect of waiting time. *Transplant Proc.* 2004; 36 (10): 2985–2987.
5. Aufhauser DD Jr, Peng AW, Murken DR, Concors SJ, Abt PL, Sawinski D et al. Impact of prolonged dialysis prior to renal transplantation. *Clin Transplant.* 2018; 32 (6): e13260. doi: 10.1111/ctr.13260.
6. Haller MC, Kammer M, Oberbauer R. Dialysis vintage and outcomes in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2018. doi: 10.1093/ndt/gfy099.
7. Prezelin-Reydit M, Combe C, Harambat J, Jacquelinet C, Merville P, Couzi L et al. Prolonged dialysis duration is associated with graft failure and mortality after kidney transplantation: results from the French transplant database. *Nephrol Dial Transplant.* 2018; doi: 10.1093/ndt/gfy039.
8. Wolfe RA, McCullough KP, Schaubel DE, Kalbfleisch JD, Murray S, Stegall MD et al. Calculating life years from transplant (LYFT): methods for kidney and kidney-pancreas candidates. *Am J Transplant.* 2008; 8 (4Pt2): 997–1011. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02177.x.
9. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Amer Geriatr Soc.* 1968; 16: 622–626.
10. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res.* 1992; 41: 237–248.
11. De Lima JJ, Gowdak LH, de Paula FJ, Arantes RL, César LA, Ramires JA et al. Unexplained sudden death in patients on the waiting list for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26 (4): 1392–1396. doi: 10.1093/ndt/gfq570.
12. Vázquez E, Sánchez-Perales C, García-García F, García-Cortés MJ, Torres J, Borrego F et al. Sudden death in incident dialysis patients. *Am J Nephrol.* 2014; 39 (4): 331–336. doi: 10.1159/000360547.
13. Di Lullo L, Santoboni A, Floccari F, Rivera R, De Pascalis A, Gorini A et al. Chronic kidney disease and sudden death. *G Ital Nefrol.* 2014; 31 (3). pii: gin/31.3.1.
14. Delmonico FL, McBride MA. Analysis of the wait list and deaths among candidates waiting for a kidney transplant. *Transplantation.* 2008; 86 (12): 1678–1683. doi: 10.1097/TP.0b013e31818fe694.
15. Talamantes E, Norris KC, Mangione CM, Moreno G, Waterman AD, Peipert JD2 et al. Linguistic Isolation and Access to the Active Kidney Transplant Waiting List in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12 (3): 483–492. doi: 10.2215/CJN.07150716.
16. Grams ME, Massie AB, Schold JD, Chen BP, Segev DL. Trends in the inactive kidney transplant waitlist and implications for candidate survival. *Am J Transplant.* 2013; 13 (4): 1012–1018. doi: 10.1111/ajt.12143.
17. Srinivas TR, Ho B, Kang J, Kaplan B. Post hoc analyses: after the facts. *Transplantation.* 2015; 99 (1): 17–20. doi: 10.1097/TP.0000000000000581.
18. Rauch G, Rauch B, Schüler S, Kieser M. Opportunities and challenges of clinical trials in cardiology using composite primary endpoints. *World J Cardiol.* 2015; 7 (1): 1–5. doi: 10.4330/wjc.v7.i1.1.
19. Stel VS, Dekker FW, Tripepi G, Zoccali C, Jager KJ. Survival analysis I: the Kaplan–Meier method. *Nephron Clin Pract.* 2011; 119 (1): 83–88. doi: 10.1159/000324758.
20. Hobbs BP. On nonparametric hazard estimation. *J Biom Biostat.* 2015; 6: 232.
21. Liu X. Survival Analysis: Models and Applications. Wiley, 2014. 464 p. ISBN: 0470977159.
22. Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation.* 2016; 133 (6): 601–609. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017719.
23. Wolbers M, Koller MT, Stel VS, Schaer B, Jager KJ, Lefondré K et al. Competing risks analyses: objectives and approaches. *Eur Heart J.* 2014; 35 (42): 2936–2941. doi: 10.1093/eurheartj/ehu131.

24. Dianatkah M, Rahgozar M, Talaei M, Karimloua M, Sadeghi M, Oveisgharan S et al. Comparison of competing risks models based on cumulative incidence function in analyzing time to cardiovascular diseases. *ARYA Atheroscler*. 2014; 10 (1): 6–12.
25. Kohl M, Plischke M, Leffondré K, Heinze G. PSHREG: a SAS macro for proportional and nonproportional subdistribution hazards regression. *Comput Methods Programs Biomed*. 2015; 118 (2): 218–233. doi: 10.1016/j.cmpb.2014.11.009.
26. Andersen PK, Geskus RB, de Witte T, Putter H. Competing risks in epidemiology: possibilities and pitfalls. *Int J Epidemiol*. 2012; 41 (3): 861–870. doi: 10.1093/ije/dyr213.
27. Wang CJ, Wetmore JB, Israni AK. Old versus new: Progress in reaching the goals of the new kidney allocation system. *Hum Immunol*. 2017; 78 (1): 9–15. doi: 10.1016/j.humimm.2016.08.007.
28. Hart A, Salkowski N, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. Beyond «Median Waiting Time»: Development and Validation of a Competing Risk Model to Predict Outcomes on the Kidney Transplant Waiting List. *Transplantation*. 2016; 100 (7): 1564–1570. doi: 10.1097/TP.0000000000001185.
29. Huber L, Lachmann N, Niemann M, Naik M, Liefeldt L, Glander P et al. Pretransplant virtual PRA and long-term outcomes of kidney transplant recipients. *Transpl Int*. 2015; 28 (6): 710–719. doi: 10.1111/tri.12533.
30. Sapir-Pichhadze R, Tinckam KJ, Laupacis A, Logan AG, Beyene J, Kim SJ. Immune Sensitization and Mortality in Wait-Listed Kidney Transplant Candidates. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27 (2): 570–578. doi: 10.1681/ASN.2014090894.
31. Chang P, Gill J, Dong J, Rose C, Yan H, Landsberg D et al. Living donor age and kidney allograft half-life: implications for living donor paired exchange programs. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7 (5): 835–841. doi: 10.2215/CJN.09990911.
32. Vranic GM, Ma JZ, Keith DS. The role of minority geographic distribution in waiting time for deceased donor kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2014; 14 (11): 2526–2534. doi: 10.1111/ajt.12860.
33. Leffell MS, Cherikh WS, Land G, Zachary AA. Improved definition of human leukocyte antigen frequencies among minorities and applicability to estimates of transplant compatibility. *Transplantation*. 2007; 83 (7): 964–972.
34. Favoino B, Frugis Caggianelli L, Mininni D, Nitti M, Battaglia M, Ditunno P et al. Rare phenotype and transplantability in cadaveric kidney transplant. *Transplant Proc*. 2004; 36 (3): 479–480.
35. Chopra B, Sureshkumar KK. Changing organ allocation policy for kidney transplantation in the United States. *World J Transplant*. 2015; 5 (2): 38–43. doi: 10.5500/wjt.v5.i2.38.
36. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2017 году. X сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 20 (2): 6–28. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2017. 10th report of the national registry. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018; 20 (2): 6–28. [In Russ, English abstract] <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-2-6-28>.

Статья поступила в редакцию 25.01.2019 г.

The article was submitted to the journal on 25.01.2019