

Прогнозирование результатов трансплантации почки по факторам, связанным с состоянием пациентов до операции

Часть 2 – Результаты многофакторного анализа

А.Г. Столяр¹, Л.Н. Будкар², С.И. Солодушкин^{3,4}

¹ Отделение нефрологии, ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» г. Екатеринбург, 620102 Екатеринбург, Волгоградская, 185, Россия

² НПО «Клиника терапии и диагностики профессиональных заболеваний», ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014 Екатеринбург, Попова, 30, Россия

³ Кафедра вычислительной математики, Уральский федеральный университет, 620002 Екатеринбург, Мира, 19, Россия

⁴ Институт математики и механики Уральского отделения Российской академии наук, 620990 Екатеринбург, Софьи Ковалевской, 16, Россия

Predicting the results of kidney transplantation by factors associated with the condition of patients before surgery

Part 2 – The results of multivariate analysis

A.G. Stolyar¹, L.N. Budkar², S.I. Solodushkin^{3,4}

¹ Department of Nephrology Regional Clinical Hospital №1 Ekaterinburg, 620102 Ekaterinburg, 185, Volgogradskaya str., Russia

² SPD «Clinic of treatment and diagnosis of professional diseases» FBSI «Ekaterinburg medical scientific centre of prophylaxis and protection of health by the workers of industry enterprises» Russian consumers' supervision, 620014 Ekaterinburg, 30, Popova str., Russia

³ Department of Computational Mathematics, Ural Federal University, 620002 Ekaterinburg, 19, Mira str., Russia

⁴ Institute of Mathematic and Mechanic, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 620990 Ekaterinburg, 16, Sofii Kovalevskoy str., Russia

Ключевые слова: результаты трансплантации почки, ренальный аллотрансплантат, прогнозирование, однофакторный анализ, выживаемость, потеря трансплантата, хроническая трансплантационная нефропатия

Резюме

Цель исследования, материал и методы описаны в части 1.

Результаты. Методами многофакторного анализа выявлены следующие значимые предикторы результатов АТП, связанные с состоянием пациента до операции ($p < 0,05$). Для жизни пациента: гемоглобин, альбумин, АЛТ, холестерин, курение. Для РАТ: гемоглобин, альбумин, курение. Для развития хронической трансплантационной нефропатии: курение, гемоглобин, АЛТ, индекс коморбидности.

Abstract

The aim of the study, materials and methods are described in the first part of the article.

Results: Methods of multivariate analysis revealed the following significant predictors of ATP results associated with the condition of the patient before the surgery ($p < 0,05$): for the life of the patient:

Адрес для переписки: Столяр Алексей Геннадьевич, 620075, Екатеринбург, Луначарского, 130-11
Телефон: 8 (343) 351-16-76 E-mail: ambr375@mail.ru

hemoglobin level, albumin, ALT, cholesterol, smoking; for renal transplant: hemoglobin level, albumin, smoking; for chronic transplant nephropathy: smoking, hemoglobin level, ALT, comorbidity index.

Key words: results of kidney transplantation, predicting, renal allotransplant, multivariate analysis, survival, graft loss, chronic transplant nephropathy

1. Прогнозирование исхода АТП для жизни пациента

1.1. Использование логистической регрессии

Была построена прогностическая модель для оценки вероятности смерти пациентов после АТП в течение периода наблюдения с использованием следующих предикторов: возраст, пол, уровень гемоглобина, альбумина, АЛТ до АТП, уровень холестерина, наличие ГЛЖ, курение, индекс массы тела, продолжительность диализа до АТП, значение индекса коморбидности, факт трудовой деятельности пациента во время периода диализа. Поскольку корреляция между предикторами может негативно отразиться на качестве модели (т. е. идентифицируемости параметров уравнения) применялся метод пошагового отбора переменных – Forward LR. Коэффициенты уравнения логистической регрессии представлены в таблице 1.

Таким образом, было получено 4 предиктора исхода по факторам, связанным с пациентом до АТП: гемоглобин (чем ниже уровень, тем выше риск для жизни пациента), альбумин (чем ниже уровень, тем выше риск для жизни пациента), уровень АЛТ (чем выше уровень, тем выше риск для жизни пациента), уровень холестерина (чем выше уровень, тем выше

риск для жизни пациента). Приведем формулу для расчета вероятности смерти пациента с помощью логистической регрессии.

$$y = 6,867 - 0,034 \times \text{Гемоглобин} - 0,184 \times \text{Альбумин} + 0,018 \times \text{АЛТ} + 0,368 \times \text{Холестерин}$$

$$P(\text{Смерть пациента}) = \exp(y) / (1 + \exp(y)).$$

Классификационная таблица 2 показывает, что построенная модель имеет высокую общую предсказательную способность (82,8%). При этом, в случае предсказания благоприятного исхода модель дает высокий процент правильных прогнозов (94,9%), в случае неблагоприятного исхода данная модель обладает низкой точностью правильного прогноза (42,9%).

Тест Hosmer-Lemeshow (Chi-square=2,501, $p=0,962$) показывает следующее. Тестируется нулевая гипотеза, состоящая в том, что разница между прогнозируемыми и наблюдаемыми значениями статистически недостоверна. Поскольку $p=0,962$, нет оснований отвергнуть нулевую гипотезу, т. е. статистика Hosmer-Lemeshow показывает, что модель хорошо соответствует наблюдаемым данным. Псевдо-R2-статистика, Nagelkerke R Square=0,351 подтверждают прогностическую достоверность модели.

Таблица 1

Коэффициенты уравнения логистической регрессии; оценка вероятности смерти пациента после АТП по факторам, связанным с пациентом до операции

Предикторы	B	SE	Sig.	Exp(B)
Гемоглобин	-,034	,014	,017	,967
Альбумин	-,184	,056	,001	,832
АЛТ	,018	,008	,026	1,018
Холестерин	,368	,163	,024	1,444
Constant	6,867	2,398	,004	960,497

Пояснения: B – коэффициент в уравнении логистической регрессии при соответствующем предикторе, SE – стандартная ошибка среднего, Sig. – значимость коэффициента B, Exp(B) – отношение шансов смерти при изменении предиктора на одну единицу.

Таблица 2

Классификационная таблица

Наблюдалось		Предсказывалось		
		Статус пациента		Процент корректности
		0	1	
Статус пациента	0	131	7	94,9
	1	24	18	42,9
Общая предиктивная точность модели				82,8

Таблица 3

Анализ клинических примеров по данной модели логистической регрессии; прогнозирование вероятности смерти пациента после АТП по факторам, связанным с пациентом до операции

Пациент	Гемоглобин (г/л)	Альбумин (г/л)	АЛТ (Ед)	Холестерин (ммоль/л)	Расчетная вероятность смерти, %	Жив или нет на момент исследования
Н	120	40	12	5,0	7,47	Да
П	115	38	19	5,9	17,92	Да
Р	70	36	88	4,8	77,09	Нет

Таблица № 4

Таблица коэффициентов Кокс регрессии; прогнозирование выживаемости пациентов после АТП по факторам, связанным с пациентом до операции

Предикторы		B	SE	Sig.	Exp(B)
Курение	Не курил до АТП	-,851	,341	,013	,427
	Курил до АТП	0			
Альбумин		-,159	,036	,000	,853
АЛТ		,009	,004	,027	1,009
Холестерин		,268	,122	,029	1,307

Пояснения: B – коэффициент в уравнении Кокс-регрессии при соответствующем предикторе, SE – стандартная ошибка среднего, Sig. – значимость коэффициента B, Exp(B) – относительный риск смерти при изменении предиктора на одну единицу.

В таблице 3 приводятся клинические примеры, демонстрирующие предсказательную способность данной модели.

Пациенты **Н** и **П** имели все предикторы модели в пределах нормы, и для них была вычислена вероятность летального исхода, которая оказалась низкой. Оба пациента живы на момент исследования. В отличие от них пациент **Р** имел из 4 предикторов модели 3 предиктора вне нормы. Для пациента **Р** также была вычислена вероятность летального исхода, которая была высокой. На момент проведения исследования пациент не был жив.

1.2. Использование Кокс-регрессии

Кроме того, для анализа выживаемости пациентов по факторам, связанным с их состоянием до АТП, был применен метод Кокс-регрессии. Были использованы те же предикторы, что и для построения модели логистической регрессии. Данные по модели представлены в таблице 4.

Получено 4 предиктора исхода для жизни пациента: курение (факт курения повышает риск смерти пациента), уровень альбумина, АЛТ и холестерина до АТП.

Приведем формулу для оценки действия предиктора. Пусть H_0 – начальный риск, H_1 – скорректированный риск, K – изменение предиктора, тогда $H_1 = H_0 \times (\text{Exp}(B))^K$.

Рассмотрим пример работы с моделью. Пусть риск смерти после пересадки H_0 у курящего пациента был оценен 25%; пациент на этапе диализа до АТП отказался от курения. Таким образом, после

коррекции данного фактора, риск смерти составит $H_1 = 0,25 \times 0,427^1 = 0,107$, т. е. 10,7%. Таким образом, риск уменьшится на $H_1 - H_0 = 25\% - 10,7\% = 14,3\%$.

2. Прогнозирование исхода АТП для трансплантата

2.1. Использование логистической регрессии

С помощью логистической регрессии построена модель исходов АТП для статуса трансплантата (0 – функционирует, 1 – не функционирует). В анализ были включены те же предикторы, что и для моделирования исхода для жизни пациента. Коэффициенты уравнения регрессии представлены в таблице 5.

После построения модели оказалось, что предиктивной ролью для статуса трансплантата обладали следующие факторы: курение, уровень гемоглобина и альбумина до АТП.

Приведем формулу для расчета вероятности потери РАТ по факторам до операции с использованием логистической регрессии:

$$y = 10,972 - 0,854 \times [\text{Некурение}=1, \text{Курение}=0] - 0,044 \times \text{Гемоглобин} - 0,168 \times \text{Альбумин}$$

$$P(\text{Потеря РАТ}) = \exp(y) / (1 + \exp(y)).$$

Данная модель демонстрирует достаточно высокую точность прогноза – в 72,8% случаев. При этом точность прогноза потери РАТ составляет 52,9%, для функционирования РАТ – 85,5%. Прогностическую точность модели характеризуют тест Hosmer-Lemeshow (Chi-square=4,926, $p=0,765$), псевдо-R2-статистика, Nagelkerke R Square=0,335).

Таблица № 5

Коэффициенты уравнения логистической регрессии; прогноз для трансплантата по факторам, связанным с пациентом до АТП

Предикторы		B	SE	Sig.	Exp(B)
Курение	Не курил до АТП	-,854	,395	,031	,426
	Курил до АТП	0			
Гемоглобин		-,044	,012	,000	,957
Альбумин		-,168	,051	,001	,846
Constant		10,972	2,172	,000	5,822E4

Таблица 6

Анализ клинических примеров по модели логистической регрессии; прогноза исхода АТП для ренального аллотрансплантата

Пациент	Гемоглобин (г/л)	Альбумин (г/л)	Курение, 0 – курит, 1 – не курит	Вероятность потери РАТ	Функционирует или не функционирует РАТ на момент исследования
Е	126	42	1	7,71	Да
С	118	41	1	12,33	Да
Ш	115	38	0	38,41	Нет
Ч	80	32	0	88,85	Нет

Таблица 7

Коэффициенты уравнения Кокс-регрессии; прогнозирование выживаемости трансплантатов по факторам, связанным с пациентом до АТП

Предикторы		B	SE	Sig.	Exp(B)
Курение	Не курил до АТП	-,945	,276	,001	,389
	Курил до АТП	0			
Гемоглобин		-,024	,008	,003	,977
Альбумин		-,113	,033	,001	,893

Далее приводим анализ клинических примеров прогнозирования исхода для статуса трансплантата (таблица 6).

Пациенты *Е* и *С* имели все предикторы построенной модели в пределах нормы. У них была вычислена вероятность потери трансплантата, которая оказалась низкой. Оба трансплантата функционируют на момент проведения исследования. Пациенты *Ш* и *Ч* имели уровни гемоглобина и альбумина до АТП ниже нормы и курили. Для них также была вычислена вероятность потери трансплантата, которая была высокой. На момент проведения исследования трансплантаты этих пациентов не функционировали.

2.2. Использование Кокс-регрессии

Для прогнозирования судьбы трансплантата по факторам, связанным с пациентом до АТП была построена модель Кокса. В качестве предикторов были выбраны те же, что и в предыдущих моделях. Данные представлены в таблице 7.

В результате были получены те же 3 предиктора, что и в модели логистической регрессии: курение, уровень гемоглобина и альбумина до АТП.

3. Прогнозирование исхода – хроническая дисфункция трансплантата

3.1. Использование логистической регрессии

С помощью логистической регрессии построена модель исхода трансплантации почки – развитие ХДТ, в зависимости от факторов, связанных с пациентом до АТП. Используются выше перечисленные предикторы. Данные по модели представлены в таблице 8.

Выделено 4 предиктора развития ХДТ: курение, уровень гемоглобина, АЛТ, значение индекса коморбидности. Приводим формулу для расчета вероятности развития ХДТ по факторам до операции с использованием логистической регрессии.

Таблица 8

Коэффициенты уравнения логистической регрессии; прогнозирование развития ХДТ по факторам, связанным с пациентом до операции

Предикторы		B	SE	Sig.	Exp(B)
Курение	Не курил до АТП	-1,164	,473	,014	,312
	Курил до АТП	0			
Гемоглобин		-,025	,011	,021	,975
АЛТ		,030	,012	,015	1,030
Индекс коморбидности		-,413	,164	,012	,662
Constant		4,292	1,346	,001	73,112

Таблица 9

Коэффициенты уравнения Кокс-регрессии; прогнозирование развития ХДТ по факторам, связанным с пациентом до операции

Предиктор		B	SE	Sig.	Exp(B)
Курение	Не курил до АТП	-,674	,215	,002	,510
	Курил до АТП	0			

$$y = 4,292 - 1,164 \times [\text{Некуренное}=1, \text{Курение}=0] - 0,025 \times \text{Гемоглобин} + 0,030 \times \text{АЛТ} - 0,413 \times \text{Индекс_Коморбидности}$$

$$P(\text{ХДТ}) = \exp(y) / (1 + \exp(y))$$

Тест Hosmer-Lemeshow (Chi-square=7,053, $p=0,531$), псевдо-R2-статистика, Nagelkerke R Square – 0,257) подтверждают прогностическую достоверность модели.

3.2. Использование Кокс-регрессии

При построении регрессионной модели использованы те же факторы, что и в предыдущих моделях. Данные модели представлены в таблице 9.

В результате построения модели получен 1 предиктор для развития ХДТ по факторам, связанным с пациентом до операции – курение.

Заключение части 2

Таким образом, методами многофакторного анализа выявлены следующие значимые предикторы результатов АТП, связанные с состоянием пациента до операции:

- 1) для жизни пациента: гемоглобин, альбумин, АЛТ, холестерин, курение;
- 2) для ренального аллотрансплантата: гемоглобин, альбумин, курение;
- 3) для развития хронической дисфункции трансплантата: курение, гемоглобин, АЛТ, индекс коморбидности.

Учет и коррекция данных прогностических факторов может существенно повлиять на результаты АТП.

Общее обсуждение

Успехи в хирургической технике, консервации органов, применении современной иммуносупрессии, совершенствовании тканевого типирования позволили существенно увеличить долговременную выживаемость ренальных аллотрансплантатов [11]. Тем не менее, значительная часть пациентов демонстрируют дисфункцию трансплантата, которая прогрессирует и ведет к потере трансплантата [25]. В связи с этим, проводится большее число исследований, позволяющих определить факторы риска смерти пациентов и потерь ренальных аллотрансплантатов.

Влияние возраста реципиентов. Doyle S.E. и соавт. (2000) предприняли исследование, в котором сравнивали выживаемость пациентов и трансплантатов между когортой пациентов старше 60 лет и когортой пациентов в возрасте 18-59 лет [8]. Результаты АТП (продолжительность жизни пациентов и функционирования ренальных трансплантатов) были хуже в когорте пациентов старше 60 лет. Факторами риска для пациентов и РАТ в данном исследовании были: сердечно-сосудистые заболевания, онкологические процессы и курение до трансплантации почки. При отсутствии выявленных факторов риска результаты АТП в когорте пациентов старше 60 лет были сопоставимы с результатами пациентов в возрасте 18-59 лет [8].

Foley D.P. и соавт. (2005) сравнивали результаты АТП между когортой реципиентов в возрасте старше 60 лет (315 человек) и 3 когортами реципиентов более молодого возраста. Выживаемость пациентов в группе реципиентов старше 60 лет была статистически значимо хуже [10].

Faravardeh A. и соавт. в 2013 г. опубликовали данные исследования по выявлению предикторов смерти и потери трансплантатов у пожилых пациентов. В данном исследовании сравнивались 3 когорты реципиентов почки, получивших трансплантат между 1963 и 2012 годами: в возрасте <50 лет [$n=2900$], от 50 до 64 лет [$n=1218$] и ≥ 65 лет [$n=364$], по причинам потери РАТ и смерти пациентов. Потеря трансплантата, связанная со смертью пациентов, была выше среди реципиентов в возрасте ≥ 65 лет. Факторами риска потери трансплантата в группе ≥ 65 лет выступили: панель-реагирующие антитела $>10\%$, застойная сердечная недостаточность, отсроченная функция трансплантата и клеточное отторжение. Для когорты пожилых пациентов смертность была ассоциирована с болезнью коронарных артерий и застойной сердечной недостаточностью. Для этих же пациентов после 2000 года факторами риска смерти были: болезнь коронарных артерий, потеря трансплантата, болезнь периферических сосудов. Для трансплантатов факторами риска потери были: застойная сердечная недостаточность и клеточное отторжение [9].

Согласно полученным нами данным, обнаружена достоверная взаимосвязь между возрастом пациентов и их выживаемостью: чем старше пациент, тем меньше продолжительность жизни ($r=-0,167$, $p=0,002$; Spearman). Выживаемость реципиентов возрастом ≤ 30 лет была достоверно выше выживаемости пациентов возрастом >30 лет ($p=0,02$; Wilcoxon-Gehan statistic).

Влияние основного заболевания. Ряд исследователей не обнаруживают разницы в выживаемости реципиентов-диабетиков и не диабетиков после АТП. Bittar J. и соавт. (2006) показали, что 1-, 3-, 5-летняя выживаемость РАТ у пациентов с диабетической нефропатией составила 82,7%, 70,9% и 63,0%, а у пациентов недиабетической нефропатией 87,6%, 79,0%, и 72,5% соответственно ($p=0,6$). 5-летняя выживаемость пациентов-диабетиков была 90,5% против 89,0% пациентов-недиабетиков ($p=0,9$) [6].

Foley D.P. и соавт. (2005) не обнаружили влияния диабета у реципиентов старше 65 лет на результаты АТП [10].

Bousek P. и соавт. [7] показали, что результаты трансплантации почки пациентов с сахарным диабетом 2 типа не отличались от результатов пациентов не-диабетиков по показателям выживаемости пациентов и РАТ, по числу потерь РАТ – смерть пациентов с функционирующим трансплантатом. Статистически значимые различия были только по числу ампутаций в группе диабетиков.

По данным клиники Мейо (2014) результаты трансплантации почки у диабетиков и не диабетиков (5-летняя выживаемость трансплантатов) к настоящему времени не различаются [28].

В проведенном нами исследовании продолжительность жизни больных с диабетической нефро-

патией не отличалась от продолжительности жизни пациентов с другими нефропатиями ($p=0,154$; Wilcoxon-Gehan statistic). В то же время, выживаемость РАТ была статистически достоверно выше у пациентов с диабетической нефропатией ($p=0,037$; Wilcoxon-Gehan statistic). Данные результаты, по-видимому, объясняются малым числом пациентов с ДН в исследуемой когорте, а также сроком наблюдения после АТП (срок наблюдения при диабетической нефропатии был до 88 мес, а при остальных нефропатиях – до 204 мес).

Продолжительность диализа до АТП. Ojo A. и соавт. в исследовании 2000 года обнаруживают, что продолжительность диализа до АТП является предиктором смерти пациентов с функционирующим трансплантатом [18].

Arnol M. и соавт. (2011) изучили влияние продолжительности заместительной почечной терапии (ЗПП) на выживаемость пациентов и трансплантатов в когорте 445 реципиентов, получивших почку от трупного донора. Среднее время ЗПП составило 4,7 года. Продолжительность диализа была длительнее у погибших (median 6,8 vs. 4,6 years; $p=0,022$) и потерявших трансплантат пациентов (5,7 vs. 4,6 years; $p=0,035$). Риск смерти был значимо выше, когда продолжительность диализа до АТП была больше, чем 4,7 года (HR 2,12; $p=0,042$) [5].

Lai X. и соавт. (2014) показывают при изучении когорты пациентов (166 человек в возрасте старше 60 лет), что продолжительное время диализа (HR 1,011 для увеличения на 1 мес, 95% CI 1,002-1,020) является фактором риска смерти [14].

В проведенном нам исследовании корреляционный анализ не выявил взаимосвязи продолжительности диализа до АТП и результатов трансплантации почки ($r=-0,083$, $p=0,172$ – для жизни пациентов; $r=-0,071$, $p=0,246$ – для РАТ; Pearson). В то же время, выживаемость РАТ пациентов, находившихся на диализе до АТП менее 1 года, по сравнению с пациентами, находившимися на диализе в течение от 12 до 36 мес, была статистически значимо меньше ($p=0,018$; Wilcoxon-Gehan statistic), что может, на наш взгляд свидетельствовать о том, что пациенты, получавшие диализ менее 12 мес имели больше факторов риска потери РАТ. В то же время, длительность диализа до АТП имела взаимосвязь с индексом коморбидности ($\tau=0,113$, $p=0,019$; Kendall) – более длительное время диализа ассоциировалось с увеличением ИК.

Влияние анемии на результаты АТП. Анемия является фактором риска летальности, кардиоваскулярной заболеваемости и хронической почечной недостаточности. Thorp M.L. и соавторы [24] в ретроспективном исследовании, включавшем 5885 пациентов с ХБП, у которых был измерен уровень гемоглобина, установили следующее: среди пациентов с анемией (уровень гемоглобина <105 г/л) отмечался значимо более высокий уро-

вень смертности (HR=5,27, CI=4,37-6,35), госпитализаций по причине кардиоваскулярной патологии (HR=2,18, CI=1,76-2,70), развития терминальной почечной недостаточности (HR=5,46, CI=3,38-8,82) по сравнению с пациентами без анемии. Таким образом, в данном исследовании показано, что анемия у пациентов с ХБП является предиктором кардиоваскулярной заболеваемости и развития терминальной почечной недостаточности. Согласно полученным нами данным, анемия у пациентов на диализе, перенесших АТП, проявляет себя, как значимый предиктор летального исхода и потери трансплантата после операции. Пациенты с уровнем гемоглобина до операции $\leq 100,00$ г/л имели значимо худшие показатели выживаемости как для больных, так и для РАТ по сравнению с пациентами с уровнем гемоглобина до операции $> 100,00$ г/л ($p < 0,001$ для пациентов и трансплантатов; Wilcoxon-Gehan statistic).

Анемия у пациентов на диализе является одним из факторов, обуславливающим развитие ГЛЖ [23, 17]. Мы также получили данные, что анемия у пациентов с ТХПН, ожидающих трансплантацию почки, была связана с ГЛЖ ($\tau = -0,145$, $p = 0,01$; Kendall): чем ниже был уровень гемоглобина, тем выше риск ГЛЖ.

Сочетание анемии и ГЛЖ является фактором риска, как для жизни пациента, так и для развития сердечно сосудистых катастроф для пациентов с хронической болезнью почек [26]. Исследование было проведено на 2423 пациентах со скоростью клубочковой фильтрации от 15 до 60 мл/мин. Первичными суммарными исходами считали инфаркт миокарда, инсульт и смерть, вторичные кардиальные исходы включали только инфаркт миокарда и фатальную коронарную болезнь. Комбинация анемии и ГЛЖ ассоциировалась с первичными и вторичными исходами.

Проведенный нами многофакторный анализ показал, что анемия у пациентов до АТП выступает значимым, независимым предиктором всех изученных исходов АТП (смерть, потеря трансплантата, либо развитие ХДТ).

Гипертрофия левого желудочка. Значение ГЛЖ для выживаемости пациентов с хронической почечной недостаточностью изучалось во многих исследованиях. ГЛЖ является фактором риска смертности в данной категории больных [22, 3].

London G.M. и соавт. (2001) показали, что в когорте 153 пациентов, находящихся на гемодиализе, антигипертензивная терапия и терапия анемии привели к значительному снижению массы левого желудочка ($p < 0,01$). Это позитивно сказалось на выживаемости пациентов, что было показано с помощью Кокс-регрессии [15].

Исследование Zoccali C. с соавт. (2004) продемонстрировало, что изменение индекса массы миокарда левого желудочка является независимым предиктором кардиоваскулярных событий среди па-

циентов на гемодиализе, как в однофакторном, так и в многофакторном анализе [27].

Бикбов Б.Т. и соавт. (2004) также показали, что ГЛЖ является предиктором летального исхода пациентов недиабетиков на гемодиализе [2]. 5-летняя выживаемость в группе больных с процентом превышения индекса массы левого желудочка по сравнению с нормальным значением менее 50% составила 92,6%, а в группе пациентов со значением данного показателя более 50% – 69,0% ($p < 0,05$), относительный риск смерти 3,23 (ДИ 1,01-10,29, $p < 0,05$).

Нам удалось показать значение ГЛЖ для результатов АТП. Выявлено статистически достоверное различие как для продолжительности жизни пациентов, так и длительности функционирования РАТ в зависимости от наличия ГЛЖ до АТП ($p < 0,001$ для пациентов и трансплантатов; Wilcoxon-Gehan statistic). Также имеется взаимосвязь ГЛЖ до АТП и развития дисфункции трансплантата ($p = 0,007$; Kendall).

Влияние уровня альбумина на выживаемость пациентов с терминальной почечной недостаточностью является известным фактом и отмечено как в зарубежных, так и в отечественных исследованиях [16, 4, 13]. Гипоальбуминемия у пациентов с ТПН является свидетельством пониженного нутриционного статуса, а также наличия системного воспаления [20, 13].

В исследовании А.М. Андрусева и соавт. [1] приводятся данные, что снижение уровня альбумина крови на каждый 1 г/л после 36 г/л у пациентов к началу ПАПД приводит к возрастанию риска смерти в 1,1 раза.

Б.Т. Бикбов и соавт. [2] показали, что пациенты недиабетики на гемодиализе с пороговым значением концентрации альбумина более 35 г/л имели 5-летнюю выживаемость 90,4% в группы пациентов со значением альбумина менее 35 г/л – 73,4% ($p < 0,02$); относительный риск смерти 3,34 (ДИ 1,17-9,48, $p < 0,05$).

В исследовании Н.А. Новиковой 2010 года [4] показано, что снижение альбумина сыворотки даже до относительно нормальных значений (< 38 г/л) у пациентов с ТПН, получающих лечение перитонеальным диализом, было ассоциировано с меньшей степенью клинической компенсации по данным объективного обследования и результатам опросников по оценке пациентами их здоровья, а также худшими показателями нутриционного статуса: N PCR 0,76 (0,5-1,57) против 0,94 (0,44-1,45) г/кг/день при высоком уровне альбумина, $p = 0,02$, более высоким риском ИБС (увеличение функционального класса стенокардии при снижении концентрации альбумина, $r = -0,4$, $p = 0,006$), более тяжелой АГ и нарушениями сердечного ритма (увеличение одиночных желудочковых экстрасистол в 7 раз, $p = 0,007$; их куплетов в 10 раз, $p = 0,02$; снижение вариабельности сердечного ритма).

Мы получили данные, согласно которым альбумин выступил значимым предиктором исходов АТП как в однофакторном, так и в многофакторном анализе. Пациенты с уровнем альбумина до АТП $<40,00$ г/л имели значимо худшие показатели выживаемости как для самих пациентов, так и для РАТ в сравнении с пациентами с уровнем альбумина до АТП $\geq 40,00$ г/л ($p=0,002$ для сравнения выживаемости пациентов, $p<0,001$ для сравнения выживаемости РАТ; Wilcoxon-Gehan statistic). В моделях логистической и Кокс-регрессии альбумин явился предиктором исхода АТП как для жизни пациента, так и для статуса РАТ ($p<0,05$).

Индекс коморбидности М. Чарлсон. Отечественные исследователи в области нефрологии неоднократно обращали внимание на данный предиктор исходов среди пациентов на диализе. Андрусев А.М. с соавт. [1] продемонстрировали, что при значениях ИК в диапазоне от 3 до 6 риск смерти составил 5,1 в сравнении с референс-группой пациентов, имевших минимальный балл – 2. При ИК ≥ 7 риск смерти достигал 7,5. При минимальном значении исходного ИК, равном 2, выживаемость больных через 4 года после начала перитонеального диализа достигала 72%, тогда как у больных с ИК от 3 до 6 она составила лишь 33%.

Бикбов Б.Т. и соавт. [2] показали, что больные недиабетики, находящиеся на гемодиализе, с индексами коморбидности 2, 3, 4 имеют практически одинаковые показатели выживаемости, в то время как пациенты с индексом 5 и выше – значительно худшие показатели, которые также были близки друг к другу. На этом основании было сформировано две группы больных: первая – с ИК от 2 до 4 и вторая – с ИК от 5 до 14. Пятилетняя выживаемость для пациентов 1 группы равнялась 74,2% и 50,0% – для больных 2 группы ($p<0,005$), относительный риск смерти 2,58 (ДИ 1,41-4,74, $p<0,005$).

В проведенном нами исследовании ИК выступил значимым предиктором исходов АТП, как для жизни пациента, так и для статуса РАТ в однофакторном анализе. Пациенты с ИК до трансплантации ≤ 3 имели достоверно лучшие показатели выживаемости после АТП как для больных, так и для РАТ по сравнению с пациентами с ИК до операции >3 ($p=0,003$; Wilcoxon-Gehan statistic), так и для РАТ ($p=0,047$; Wilcoxon-Gehan statistic). В модели логистической регрессии ИК также был значимым, независимым предиктором развития ХДТ ($p=0,012$).

Влияние курения на результаты АТП. Исследований, посвященных влиянию курения на почечную функцию, немного [19, 20]. Kasiske В.Л. и Klinger D. [12] выявили в ретроспективном анализе более значительные потери трансплантатов среди курящих пациентов, что было ассоциировано с сердечно-сосудистой смертностью.

Мы получили данные, согласно которым курение является предиктором потери пациентов и РАТ.

Выживаемость курящих пациентов после АТП была достоверно ниже, чем некурящих ($p=0,043$; LogRank). Продолжительность функционирования трансплантатов курящих пациентов была статистически значимо ниже, чем некурящих ($p=0,038$; Wilcoxon-Gehan statistic). Обнаружена взаимосвязь курения до АТП и развитием хронической дисфункции трансплантата ($\tau=0,274$, $p<0,001$; Kendall). Кроме того, курение пациентов до АТП выступило предиктором как смерти реципиентов, так и потери пациентов и развития ХДТ в многофакторном анализе ($p<0,05$).

Проведенное исследование показало наличие достаточно большого числа факторов, связанных с пациентом до АТП, влияющих на ее результаты. Мы предлагаем ориентироваться на эти данные для прогнозирования результатов АТП и, одновременно, продолжить изучение влияния, как обнаруженных предикторов, так и идти по пути выявления новых прогностических факторов с целью улучшения результатов трансплантации почки.

Авторы Столяр А.Г. и Будкарь Л.Н. заявляют об отсутствии конфликта интересов. Автор Солодушкин С.И. заявляет, что работа выполнена при поддержке РФФИ, проект № 14-01-00065, и Программы развития УрФУ (постановление 211 правительства РФ № 02.А03.21.0006 от 27.08.2013).

Литература

1. Андрусев А.М., Титова Н.А., Бикбов Б.Т., Томили娜 Н.А. Перитонеальный диализ: ранние предикторы отдаленных результатов. Нефрология и диализ. 2003. Т. 5. №4: 362-368.
2. Бикбов Б.Т., Киржман В.В., Ушакова А.И., Камшилова Н.И., Томили娜 Н.А. Предикторы летального исхода у больных на гемодиализе. Нефрология и диализ. 2004. Т. 6. №2: 154 – 163.
3. Волгина Г.В., Перепеченных Ю.В., Бикбов Б.Т., и соавт. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний у больных с хронической почечной недостаточностью. Нефрология и диализ. 2000. Т. 2. №4: 252-259.
4. Новикова Н.А., Гендлин Г.Е., Стофожакос Г.И., Томили娜 Н.А., Андрусев А.М. Выживаемость больных хронической терминальной почечной недостаточностью, получающих постоянный амбулаторный перитонеальный диализ. Клиническая нефрология. 2010. №4: 26-33.
5. Arnol M., Buturović-Ponikvar J., Kandus A. Association of Pretransplant Renal Replacement Therapy Duration With Outcome in Kidney Transplant Recipients: A Prevalent Cohort Study in Slovenia. Therapeutic Apheresis and Dialysis. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2011.00943.x.
6. Bittar J., Cepeda P., de la Fuente J., et al. Renal transplantation in diabetic patients. Transplant Proc. 2006. Apr. 38(3): 895-8.
7. Boucek P., Saudek F., Pokorna E., et al. Kidney transplanta-

tion in type 2 diabetic patients: a comparison with matched non-diabetic subjects. *Nephrol Dial Transplant*. 2002. 17: 1678–1683.

8. *Doyle S.E., Matas A.J., Gillingham K. and Rosenberg M.E.* Predicting clinical outcome in the elderly renal transplant recipient. *Kidney International*. 2000. 57: 21442150; doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00066.x.

9. *Faravardeh A., Eickhoff M., Jackson S., et al.* Predictors of graft failure and death in elderly kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2013. 96. 12: 1089-1096.

10. *Foley D.P., Patton P.R., Meier-Kriesche H.U et al.* Long-term outcomes of kidney transplantation in recipients 60 years of age and older at the University of Florida. *Clin Transpl*. 2005: 101-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.

11. *Kasiske B.L., Gaston R.S., Gourishankar S., et al.* Long-term deterioration of kidney allograft function. *Am J Transplant*. 2005. 5: 1405-1414.

12. *Kasiske B.L., Klinger D.* Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2000. 11: 753-759.

13. *Kaysen G.A., Dubin J.A., Müller H-G., et al.* Inflammation and reduced albumin synthesis associated with stable decline in serum albumin in hemodialysis patients. *Kidney International*. 65. №4: 1408-1415.

14. *Lai X., Chen G., Qiu J., Wang C., Lizhong C.* Recipient-Related Risk Factors for Graft Failure and Death in Elderly Kidney Transplant Recipients. *PLOS*. Published: November 12. 2014. DOI: 10.1371.

15. *London G.M., Pannier B., Guerin A.P. et al.* Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Dec. 12(12): 2759-67.

16. *Lowrie E.G., Lew N.L.* Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis*. 1990. 15: 458-482.

17. *Mann J.F.E.* What are the short-term and long-term consequences of anemia in CRF patients? *Nephrol Dial Transplant*. 1999. 14 (Suppl 2): 29-36.

18. *Ojo A.O., Hanson J.A., Wolfe R.A., Leichtman A.B., Agodoa L.Y. and Port F.K.* Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney International*. 2000. 57, 307–313; doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00816.x.

19. *Orth S.R., Ogata H., Ritz E.* Smoking and the kidney. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 15. 10: 1509-1511.

20. *Orth S.R., Schreiber R.W., Ritz E.* The renal risks of smoking. *Kidney Int*. 1997. 51: 1669-1677.

21. *Sameiro-Faria M., Ribeiro S., Costa E., et al.* Risk Factors for Mortality in Hemodialysis Patients: Two-Year Follow-Up Study. *Disease Markers*. 2013. 35. 6: 791–798. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/518945>.

22. *Silberberg J.S., Barre P.E., Prichard S.S., Sniderman A.D.* Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 1989 Aug. 36(2): 286-90.

23. *Silberberg J.S., Rabal D.P., Patton R., Sniderman A.D.* Role of anemia in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Am J Cardiol*. 1989. № 64: 222-224.

24. *Thorp M.L., Johnson E.S., Yang X., et al.* Effect of anemia on mortality, cardiovascular hospitalizations and end-stage renal disease among patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2009. 14 (№ 2): P. 240-6.

25. *Wang W., Li X.B., Yin H., et al.* Factors affecting the long-term renal allograft survival. *Chinese Medical Journal*. 2011. 124. 8: 1181-1184.

26. *Weiner D.E., Tighiouart H., Vlagopoulos P.T., et al.* Effects of Anemia and Left Ventricular Hypertrophy on Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005. № 16: 1803-1810.

27. *Zoccali C., Benedetto F.A., Mallamaci F., et al.* Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: Prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. *Kidney Int*. 2004. 65: 1492-1498.

28. <http://newsnetwork.mayoclinic.org/discussion/mayo-clinic-study-shows-5-year-survival-of-diabetes-and-non-diabetes-patients-post-kidney-transplant/>.

Дата получения статьи: 3.07.2015

Дата принятия к печати: 22.02.2016