

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

Часть 1 – Результаты однофакторного анализа

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

¹ Отделение нефрологии, ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» г. Екатеринбурга, 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 1 – The results of univariate 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

Аллотрансплантация почки (АТП) – наилучший метод заместительной почечной терапии. Целью исследования явилось выявление факторов, связанных с состоянием пациентов до трансплантации, для прогнозирования ее результатов.

Материал и методы: проведен ретроспективный анализ когорты реципиентов почечного трансплантата из 350 человек; из них мужчин 229 (65,4%), женщин 121 (34,6%). Возраст пациентов составлял в среднем $37,07 \pm 0,57$ лет. Срок после АТП колебался от 1 сут. до 30 лет. Изучались следующие исходы АТП: статус пациента (жив или нет), статус ренального аллотрансплантата (РАТ) – функционирует или нет, развитие хронической трансплантационной нефропатии (ХТН). Основными методами статистики были: описательные статистики, методы корреляционного анализа (критерии Pearson, Kendall, Spearman), выживаемость (Wilcoxon-Gehan, Kaplan-Meier). Использовался пакет прикладных программ SPSS, 16.

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

Результаты: методами однофакторного анализа выявлены следующие значимые предикторы результатов АТП, связанные с состоянием пациента до операции ($p < 0,05$). Для жизни пациента: возраст, индекс коморбидности, уровень гемоглобина, альбумина, АЛТ, длительность диализа, курение, трудовая деятельность во время диализа. Для РАТ: индекс коморбидности, уровень гемоглобина, альбумина, АЛТ, гипертрофия левого желудочка, курение, трудовая деятельность во время диализа. Для ХТН: возраст, уровень гемоглобина, АЛТ, курение.

Abstract

Kidney transplantation (KT) is the best method of renal replacement therapy. The aim of the study was to identify factors associated with the condition of patients before transplantation to predict outcomes of kidney transplantation.

Materials and methods: retrospective analysis was undertaken in cohort of 350 renal transplant recipients: 229 men (65.4%) and 121 women (34.6%). Average patient age was 37.07 ± 0.57 years. The period after operation ranged from 1 day up to 30 years. The following KT outcomes were studied: status of patient (alive or not), the status of renal allograft (functioning or not), the development of chronic transplant nephropathy (CTN). The main methods of statistics were descriptive statistics, correlation analysis methods (Pearson, Kendall, Spearman criteria), survival (Wilcoxon-Gehan, Kaplan-Meier). SPSS 16 software was used.

Results: methods of univariate analysis revealed the following significant predictors of ATP results associated with the condition of the patient before the surgery ($p < 0,05$). For patient survival: age, comorbidity index, hemoglobin level, albumin, ALT, duration of dialysis, smoking, employment during dialysis. For renal transplant survival: comorbidity index, hemoglobin level, albumin, ALT, left ventricular hypertrophy, smoking, and employment during dialysis. For CTN: age, hemoglobin level, ALT, smoking.

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

Актуальность

1. Аллотрансплантация почки (АТП) является наилучшим методом заместительной почечной терапии терминальной почечной недостаточности (ТПН) [3, 4, 5]. Ежегодно в мире производится приблизительно 69000 операций трансплантации почки. Число АТП неуклонно растет как во всем мире [12], так и в Российской Федерации. Абсолютное число пациентов с функционирующим трансплантатом в РФ по данным регистра Российского диализного общества на 31.12.2011 составляло 5932 человека, а 31.12.2013 уже 6865 человек, тогда как 10 лет назад (данные на 31.12.2003) эта цифра была лишь 3173 человека [1]. В течение последнего времени наблюдается существенное улучшение результатов АТП. По данным Opelz G. (Collaborative Transplant Study) [9] 5-летняя выживаемость ренальных аллотрансплантатов (РАТ) в период 2001-2005 гг. составила 81%, тогда как в период 1991-1995 гг. она составляла только 70%.

Для улучшения результатов АТП необходимо определение предикторов, определяющих исход АТП. К ним относятся как факторы иммунологического подбора [3, 5, 2, 10], так и факторы, связанные с донором почки и ишемически-реперфузионным повреждением трансплантата [8, 11, 6], а также ряд других.

Цель исследования: определение предикторов исходов трансплантации почки и прогнозирование результатов АТП по факторам, связанным с состоянием пациентов до операции.

Материал и методы исследования

Проанализированы материалы наблюдений 350 пациентов, перенесших операцию АТП. В исследование были включены все пациенты вне зависимости от пола, возраста, основного заболевания почек, сопутствующей патологии. Максимальный период наблюдения после операции составил 352 мес (29,3 лет), минимальный срок наблюдения – одни сутки; средний срок наблюдения – $79,1 \pm 3,4$ мес, медиана – 68 мес. Мужчин среди пациентов было 229 человек (65,4%), женщин – 121 человек (34,6%). Возраст пациентов составлял в среднем $37,07 \pm 0,57$ лет (от 12 лет до 61 года). При этом, детей до 18 лет наблюдалось 8 человек (2,3%), возрастная группа от 18 до 29 лет составила 81 человек (23,1%), от 30 до 39 лет – 112 человека (32%), от 40 до 49 лет – 108 человека (30,9%), от 50 до 59 лет – 39 человек (11,1%), 60 лет и более – 2 человека (0,6%).

Основные заболевания почек, приведшие к развитию ТХПН, были разделены на следующие группы: 1 – хронический гломерулонефрит (51%), 2 – врожденные аномалии развития мочевыводящих путей (6,6%), 3 – тубуло-интерстициальные болезни (4%), 4 – диабетическая нефропатия (2,8%), 5 – другие уточненные заболевания почек (2,8%), 6 – неуточненная нефропатия (32,8%).

Средняя продолжительность диализа до АТП составляла $26,64 \pm 1,29$ мес. Десять пациентов (2,8%) получали до АТП лечение перитонеальным диализом. Пять пациентов (1,4%) перенесли упреждаю-

щую трансплантацию почки. От живых родственников было выполнено 8 операций АТП (2,3%), остальные трансплантации – с использованием трупного донора. Первичных трансплантаций проведено 338 (96,6%), повторных – 12 (3,03%).

Для типирования антигенной системы HLA применялся как серологический метод (специфических сывороток фирмы «Гисанс», г. Москва) – в период 1990-2001 гг., так и молекулярно-генетический метод (реагенты фирмы «Protrans», Германия) – в период 2002-2012 гг.

Использовались три протокола иммуносупрессивной терапии (ИМСТ): 1) циклоспорин+преднизолон+азатиоприн (1990-1998 гг. 96 пациентов – 27,43%); 2) циклоспорин+преднизолон+микофенолат (1999-2010 гг., 228 пациентов – 65,14%); 3) такролимус+преднизолон+микофенолат (2008-2010 гг., 26 пациентов – 7,43%). Кроме того, у 174 пациентов (44,5%) применялись блокаторы рецепторов интерлейкина-2 (базиликсимаба и даклизумаба) в качестве индукционной ИМСТ.

Проводился анализ выживаемости пациентов и ренальных аллотрансплантатов (РАТ) после операции АТП. При этом любая утрата трансплантатов (вследствие отторжения, либо гибель пациента с функционирующим трансплантатом и др.) расценивались как потеря РАТ. Под хронической дисфункцией трансплантата (ХДТ) понимали повышение креатинина более 0,135 ммол/л в течение более 3 месяцев. Отметим, что при анализе исхода «ХДТ» из расчетов не исключались пациенты, умершие с имеющейся дисфункцией трансплантата.

В данном исследовании изучены следующие «основные исходы» трансплантации почки: 1 – пациент после АТП жив с функционирующим трансплантатом, 2 – пациент жив, но вернулся на диализ в связи с прекращением функции трансплантата, 3 – пациент жив с функционирующим трансплантатом, но есть хроническая дисфункция трансплантата (ХДТ), 4 – смерть пациента.

На момент проведения данного исследования живых пациентов с функционирующим трансплантатом было 114 человек – 32,6%; живых пациентов, утратившим функцию трансплантата и вернувшихся на гемодиализ, было 68 человек – 19,4%; пациентов, имевших на момент исследования ХДТ, было 81 человек – 23,1%; умерших пациентов было 87 человек – 24,9%.

Изучалось влияние факторов, предшествующих АТП, связанных с реципиентом, на результаты операции: пол, возраст, основное заболевание почек, продолжительность диализа, индекс коморбидности по М. Чарлсон [7], данные лабораторных исследований (уровень гемоглобина, альбумина, холестерина, АЛТ), индекс массы тела, курение, трудовая реабилитация во время диализа.

Для проведения анализа использовался пакет прикладных программ SPSS, версия 16. Основными

методами статистики были описательные статистики, методы корреляционного анализа (вычисляли коэффициент Пирсона для данных, представленных в интервальной шкале, и коэффициенты Kendall и Spearman для данных в ранговой шкале), выживаемость (критерий Wilcoxon-Gehan, оценки Kaplan-Meier, Кокс-регрессия), логистический регрессионный анализ. Для данных, представленных в интервальной шкале, приводились средние значения \pm стандартные ошибки средних.

Результаты исследования

На первом этапе был проведен однофакторный анализ для выделения предикторов, значимо влияющих на результаты АТП.

1. **Пол пациентов.** Не было выявлено статистически достоверной разницы в выживаемости пациентов и РАТ в зависимости от пола реципиентов ($p=0,596$ и $p=0,316$, соответственно, Wilcoxon-Gehan statistic). Пол не был также значимо связан с развитием ХДТ ($\tau=0,118$, $p=0,053$; Kendall), хотя можно говорить о тенденции – мужчины более склонны к развитию ХДТ.

2. **Возраст пациентов.** При проведении корреляционного анализа была обнаружена отрицательная корреляция между возрастом пациентов и продолжительностью жизни после АТП (чем старше пациент, тем меньше продолжительность жизни): $r=-0,167$, $p=0,002$; Spearman. В то же время, значимой корреляции между возрастом больных и выживаемостью РАТ обнаружено не было: $r=-0,061$, $p=0,258$, Spearman.

При анализе выживаемости реципиентов в зависимости от возраста удалось обнаружить достоверно большую продолжительность жизни пациентов возрастом ≤ 30 лет по сравнению с больными в возрасте > 30 лет ($p=0,02$; Wilcoxon-Gehan statistic).

Показатели выживаемости пациентов в зависимости от возраста представлены в таблице 1, кривые выживаемости – на рисунке 1.

Анализ с использованием математического аппарата теории выживаемости показал отсутствие значимого различия в продолжительности функционирования трансплантатов пациентов, отличающихся по возрасту в группах ≤ 30 лет и старше 30 лет ($p=0,269$; Wilcoxon-Gehan statistic).

Корреляционный анализ установил наличие статистически достоверной связи между возрастом пациентов и развитием ХДТ ($\tau=-0,102$, $p=0,043$; Kendall): более молодой возраст пациентов ассоциировался с большим риском развития ХДТ после операции.

3. **Основное заболевание почек.** При анализе влияния основного почечного заболевания на результаты АТП получены следующие данные. При включении в сравнительный анализ выживаемости пациентов всех пяти групп в зависимости от

Таблица 1

Показатели выживаемости пациентов в зависимости от возраста

Возраст пациентов, лет	Показатели выживаемости пациентов в разные сроки после АТП, %					К концу срока наблюдения, %	Срединное время выживаемости (мес)
	6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	120 мес		
Возраст ≤ 30 лет	91	89	86	79	77	77 (264 мес)	264,00
Возраст > 30 лет	81	79	76	73	64	48 (312 мес)	226,08

Таблица 2

Показатели выживаемости трансплантатов пациентов с различными основными заболеваниями почек

Основное заболевание почек	Показатели выживаемости РАТ в разные сроки после АТП, %					К концу срока наблюдения, %	Срединное время выживаемости (мес)
	6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	120 мес		
Хронический гломерулонефрит	79	78	73	63	55	23 (312 мес)	144,84
Врожденные аномалии развития мочевыводящих путей	69	69	59	55	41	41 (204 мес)	76,23
Тубулоинтерстициальные болезни	88	88	75	75	54	54 (246 мес)	246,00
Диабетическая нефропатия	100	100	100	88	88	88 (126 мес)	126,00
Сахарный диабет 1 типа	100	100	100	80		80 (78 мес)	78
Сахарный диабет 2 типа	100	100	100	100	100	100 (126 мес)	126
Другие уточненные болезни	90	90	90	90	45	45 (246 мес)	125,33
Неуточненная нефропатия	68	66	59	53	45	45 (252 мес)	85,72

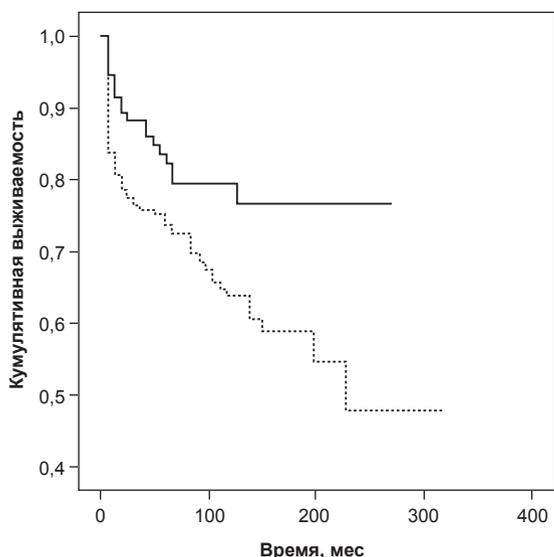


Рис. 1. Кривые выживаемости пациентов 2 возрастных групп

Пояснения: сплошная линия – кривая выживаемости пациентов в возрасте ≤30 лет, *n* (число пациентов на момент начала исследования) = 96, пунктирная линия – кривая выживаемости пациентов в возрасте >30 лет, *n* = 249

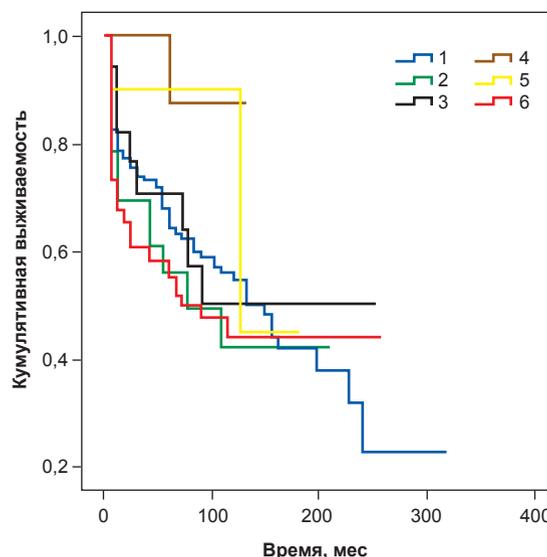


Рис. 2. Кривые выживаемости РАТ пациентов с разными заболеваниями почек

Пояснения: 1 – хронический гломерулонефрит, *n* = 198; 2 – врожденные аномалия развития мочевыводящих путей, *n* = 23; 3 – тубулоинтерстициальные болезни, *n* = 17; 4 – диабетическая нефропатия, *n* = 11; 5 – другие заболевания почек, *n* = 10; 6 – неуточненная нефропатия (красная линия), *n* = 90

Таблица 3

Показатели выживаемости РАТ пациентов с диабетической нефропатией и другими нефропатиями

Вид нефропатии	Показатели выживаемости РАТ в разные сроки после АТП, %					К концу срока наблюдения, %	Срединное время выживаемости (мес)
	6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	120 мес		
Диабетическая нефропатия	100	100	100	88	88	88 (126 мес)	126,00
Другие нефропатии	76	75	69	61	51	29 (128,25 мес)	128,25

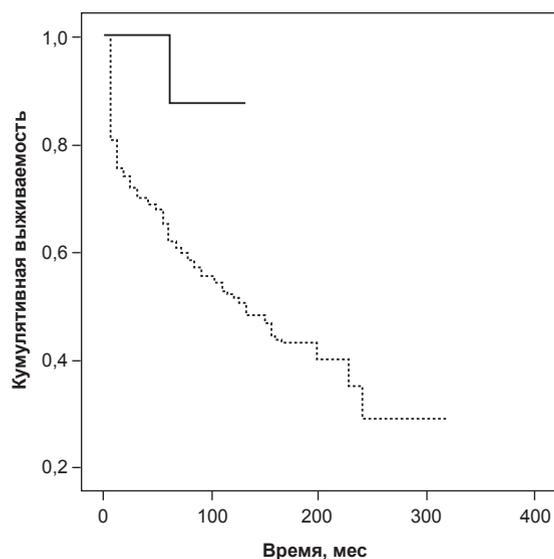


Рис. 3. Кривые выживаемости РАТ пациентов с диабетической нефропатией и другими нефропатиями

Пояснения: 1 – кривая выживаемости РАТ пациентов с диабетической нефропатией (сплошная линия), 2 – кривая выживаемости РАТ пациентов с другими нефропатиями (пунктирная линия)

исходного заболевания почек достоверной разницы как в выживаемости больных, так и продолжительности функционирования РАТ получено не было ($p=0,544$ – для пациентов; Wilcoxon-Gehan statistic).

При аналогичном сравнении выживаемости РАТ пациентов была установлена достоверная разница в их выживаемости ($p=0,041$; Wilcoxon-Gehan statistic). Показатели выживаемости трансплантатов и кривые их выживаемости в зависимости от диагноза заболевания почек представлены в таблице 2 и на рисунке 2.

Как показывают данные, приведенные в таблице 2 и на рисунке 2, наибольшая продолжительность функционирования трансплантата наблюдалась для пациентов с диабетической нефропатией (ДН). В представленном исследовании больных с ДН наблюдалось 11 человек (2,8%). Из них пациентов с сахарным диабетом 1 типа было 8 человек, а сахарным диабетом 2 типа – 3 человека. Только 1 пациент с сахарным диабетом 2 типа не получал инсулинотерапию на момент АТП. При сравнении продолжительности жизни больных с ДН и прочими нозологическими формами достоверной раз-

ницы получено не было ($p=0,154$; Wilcoxon-Gehan statistic), но выживаемость РАТ была статистически достоверно больше у пациентов с диабетической нефропатией ($p=0,037$; Wilcoxon-Gehan statistic). Данные результаты, возможно, 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). Показатели выживаемости и кривые выживаемости трансплантатов пациентов с ДН и другими нефропатиями представлены в таблице 3 и на рисунке 3.

4. Продолжительность диализа до АТП. Корреляционный анализ не выявил взаимосвязи продолжительности диализа до АТП и результатов трансплантации почки. При этом показатели корреляционного анализа для пациентов были: $r=-0,083$, $p=0,172$; а для почечных трансплантатов: $r=-0,071$, $p=0,246$; Pearson.

При использовании методики выживаемости удалось показать значимое различие выживаемости РАТ пациентов, находившихся на диализе до АТП менее 1 года по сравнению с пациентами, находившимися на диализе в течение срока от 12 до 36 мес ($p=0,018$; Wilcoxon-Gehan statistic). Статистически достоверно большую выживаемость трансплантатов имели пациенты с продолжительностью диализа от 12 до 36 мес. Численность группы больных, находившихся на диализе до АТП ≤ 12 месяцев, была 55 человек, а группы пациентов, находившихся на диализе до АТП от 12 до 36 мес – 126 человек. Показатели выживаемости трансплантатов пациентов и кривые их выживаемости этих двух групп представлены в таблице 4 и на рисунке 4.

В то же время, выживаемость трансплантатов пациентов, находившихся на диализе более 36 месяцев, не отличалась от выживаемости трансплантатов пациентов, находившихся на диализе от 12 до 36 месяцев ($p=0,417$; Wilcoxon-Gehan statistic).

Корреляционный анализ не обнаружил связи между продолжительностью диализа до АТП и развитием ХДГ ($\tau=0,064$, $p=0,256$; Kendall). Длительность диализа до АТП имела взаимосвязь с индексом коморбидности ($\tau=0,113$, $p=0,019$; Kendall) – более продолжительное время диализа ассоциировалось с увеличением ИК.

Таблица 4

Показатели выживаемости РАТ пациентов в зависимости от продолжительности диализа до АТП

Длительность диализа до АТП	6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	120 мес	К концу срока наблюдения, %	Срединное время выживаемости (мес)
Длительность диализа до АТП ≤ 12 мес	75	75	65	49	44	36 (264 мес)	64,08
Длительность диализа до АТП > 12 мес	83	82	78	71	57	25 (252 мес)	153,08

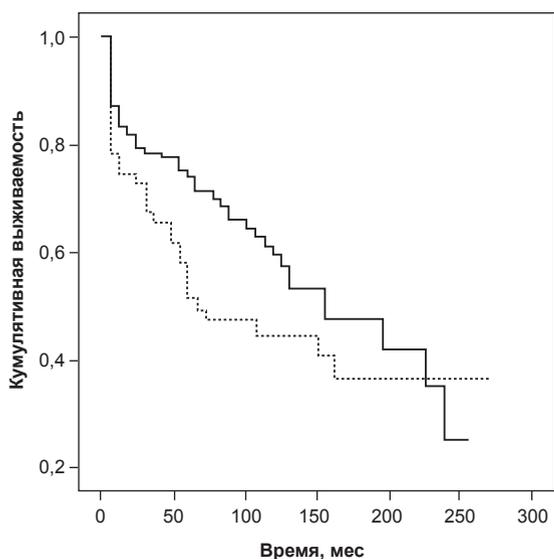


Рис. 4. Кривые выживаемости РАТ пациентов с разными сроками диализа до АТП

Пояснения: кривая выживаемости РАТ пациентов с продолжительностью диализа до АТП от 12 до 36 мес – сплошная линия, $n = 55$; кривая выживаемости РАТ пациентов с продолжительностью диализа до АТП до 12 мес – пунктирная линия, $n = 126$

5. **Число АТП.** Первичных трансплантаций было выполнено 338 (96,6%), повторных (ретрансплантаций) – 12 (3,4%). В данной когорте пациентов не выявлено статистически достоверного различия в выживаемости пациентов и РАТ в зависимости от числа трансплантаций ($p=0,627$ и $p=0,609$, для пациентов и РАТ соответственно; Wilcoxon-Gehan statistic).

6. **Анемия.** Уровень гемоглобина в исследуемой когорте пациентов составил $95,57 \pm 17,82$ г/л (от 47,0 до 150,0 г/л). Пациенты были разделены на 2 группы: «группа 0» – пациенты с уровнем гемоглобина до операции $\leq 100,00$ г/л (численность – 190 человек), «группа 1» – пациенты с уровнем гемоглобина до операции $> 100,00$ г/л (численность – 134 человека). Выживаемость пациентов и РАТ были достоверно выше у пациентов с уровнем гемоглобина до АТП $> 100,00$ г/л ($p < 0,001$ для пациентов и трансплантатов; Wilcoxon-Gehan statistic). Ниже приведены таблицы 5 и 6, содержащие показатели выживаемости пациентов и трансплантатов в зависимости от уровня гемоглобина до операции АТП,

а также рисунки 5 и 6, демонстрирующие кривые выживаемости пациентов и трансплантатов.

Корреляционный анализ показал статистически достоверную связь между уровнем гемоглобина до АТП и развитием ХДТ ($\tau = -0,155$, $p = 0,007$; Kendall). Чем ниже был уровень гемоглобина до трансплантации, тем больше риск развития ХДТ.

Таким образом, анемия выступает значимым предиктором результатов трансплантации почки. Адекватная коррекция анемии до АТП является обязательным условием успешной трансплантации.

7. **Индекс массы тела.** Не было выявлено корреляции между индексом массы тела (ИМТ) на момент АТП и статусом пациентов и РАТ после АТП ($\tau = -0,088$, $p = 0,157$ – для пациентов; $\tau = -0,036$, $p = 0,246$ – для РАТ; Kendall).

8. **Уровень общего холестерина у пациентов до АТП.** Уровень холестерина среди пациентов до операции АТП составлял $4,55 \pm 1,26$ ммоль/л (от 2,10 до 8,82 ммоль/л). Медиана, первая и третья квартили уровня холестерина соответственно равны 4,40, 3,68 и 5,21 ммоль/л. Не было обнаружено взаимосвязи между уровнем холестерина и продолжительностью жизни пациентов после АТП, как и длительностью функционирования РАТ. Показатели корреляционного анализа для пациентов были: $r = -0,077$, $p = 0,329$, для почечных трансплантатов – $r = -0,044$, $p = 0,246$; Pearson. Корреляционный анализ не выявил статистически значимой связи между ХДТ и холестерином пациентов до АТП ($\tau = -0,137$, $p = 0,054$; Kendall). Хотя, в последнем случае, наблюдалась тенденция к статистической достоверности: чем меньше был уровень холестерина до АТП, тем больше вероятность развития ХДТ после АТП.

9. **Уровень альбумина.** Средний уровень альбумина пациентов до АТП составил $40,15 \pm 5,02$ г/л (от 20,0 до 52,0 г/л). Медиана, первая и третья квартили уровня альбумина соответственно равны 40,0, 37,7 и 42,7 г/л. Корреляционный анализ показал наличие статистически достоверных связей между уровнем альбумина до операции и статусом пациента и трансплантата после АТП: $\tau = -0,198$, $p = 0,002$ – для статуса пациента и $\tau = -0,224$, $p = 0,001$ – для статуса РАТ; Kendall. Установлена отрицательная корреляционная зависимость: чем меньше уровень альбумина до АТП, тем выше риск смерти пациента и потери трансплантата.

Таблица 5

Показатели выживаемости пациентов в зависимости от уровня гемоглобина до АТП

Уровень гемоглобина до АТП	Показатели выживаемости пациентов в разные сроки после АТП, %					К концу срока наблюдения, %	Срединное время выживаемости (мес)
	6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	120 мес		
Гемоглобин ≤ 100,0 г/л	79	76	71	65	60	36 (252 мес)	196,17
Гемоглобин > 100,00 г/л	95	95	94	90	76	76 (276 мес)	276,00

Таблица №6

Показатели выживаемости РАТ пациентов в зависимости от уровня гемоглобина до АТП

Уровень гемоглобина до АТП	Показатели выживаемости РАТ в разные сроки после АТП, %					К концу срока наблюдения, %	Срединное время выживаемости (мес)
	6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	120 мес		
Гемоглобин ≤ 100,0 г/л	74	72	66	54	46	21 (252 мес)	103,55
Гемоглобин > 100,00 г/л	89	89	85	79	66	37 (276 мес)	234,96

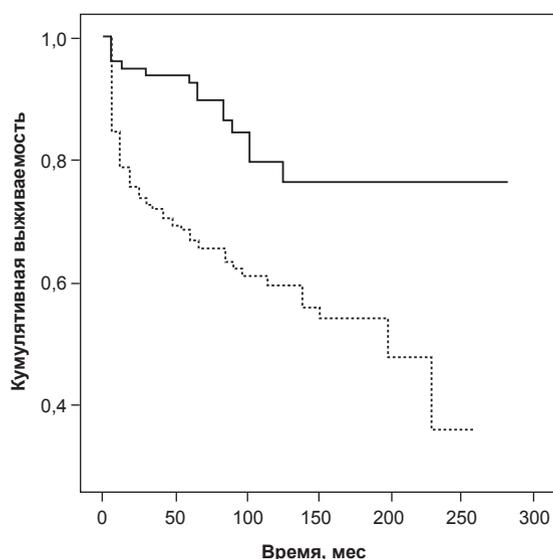


Рис. 5. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от уровня гемоглобина до АТП

Пояснения: кривая выживаемости пациентов с уровнем гемоглобина ≤100,00 г/л – пунктирная линия, кривая выживаемости пациентов с уровнем гемоглобина >100,00 г/л – сплошная линия

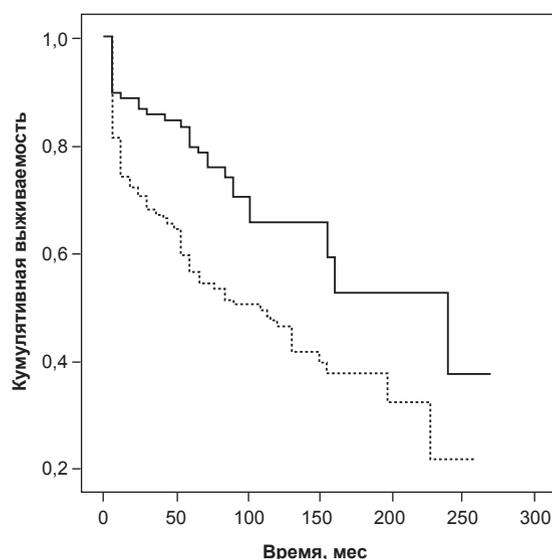


Рис. 6. Кривые выживаемости РАТ пациентов в зависимости от уровня гемоглобина до АТП

Пояснения: кривая выживаемости РАТ пациентов с уровнем гемоглобина ≤100,0 г/л – пунктирная линия, кривая выживаемости РАТ пациентов с уровнем гемоглобина >100,0 г/л – сплошная линия

Корреляционный анализ не выявил статистически достоверной взаимосвязи между уровнем альбумина до АТП и развитием ХДТ ($\tau = -0,092, p = 0,184$; Kendall).

Данные корреляционного анализа согласовывались с анализом выживаемости пациентов и РАТ в зависимости от уровня альбумина до АТП. Пациенты были разделены на 2 группы: одна группа с уровнем альбумина <40 г/л (численность группы – 140 человек), другая группа с уровнем альбумина ≥40,00 г/л (численность группы – 183 человека). Выживаемость пациентов и РАТ пациентов, имеющих перед АТП уровень альбумина ≥40 г/л, была статистически значимо более высокой, чем у больных, имеющих до АТП уровень альбумина <40,00 г/л ($p = 0,002$ для сравнения выживаемости

пациентов, $p < 0,001$ для сравнения выживаемости РАТ; Wilcoxon-Gehan statistic). Показатели продолжительности жизни пациентов и РАТ и кривые выживаемости в зависимости от уровня альбумина до АТП представлены в таблицах 7 и 8 и на рисунках 7 и 8.

Таким образом, уровень альбумина у пациентов до АТП является значимым предиктором результатов трансплантации почки.

10. **Влияние вирусных гепатитов и дисфункции печени у пациентов до АТП на результаты трансплантации почки.** Наличие вирусного гепатита до АТП было известно у 82 больных (23,43%). Структура вирусных гепатитов в исследуемой когорте была следующей: гепатит В – 30 человек (36,59%), гепатит С – 28 человек (34,15 %), гепатит В+С – 15

Таблица 7

Показатели выживаемости пациентов в зависимости от уровня альбумина до АТП

Уровень альбумина до АТП	Показатели выживаемости пациентов в разные сроки после АТП, %					К концу срока наблюдения, %	Срединное время выживаемости (мес)
	6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	120 мес		
Альбумин до АТП < 40,00 г/л	85	80	75	66	53	31 (252 мес)	193,92
Альбумин ≥ 40,00 г/л	90	90	87	86	81	78 (276 мес)	276,00

Таблица 8

Показатели выживаемости РАТ пациентов в зависимости от уровня альбумина до АТП

Уровень альбумина до АТП	Показатели выживаемости РАТ в разные сроки после АТП, %					К концу срока наблюдения, %	Срединное время выживаемости (мес)
	6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	120 мес		
Альбумин до АТП < 40,00 г/л	75	73	69	51	32	16 (252 мес)	79,18
Альбумин ≥ 40,00 г/л	89	89	84	82	72	44 (264 мес)	238,28

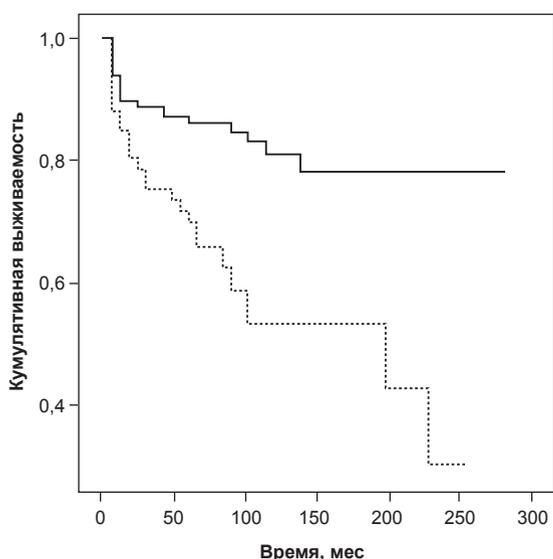


Рис. 7. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от уровня альбумина до АТП

Пояснения: кривая выживаемости пациентов с уровнем альбумина <40 г/л – пунктирная линия, кривая выживаемости пациентов с уровнем альбумина ≥40 г/л – сплошная линия

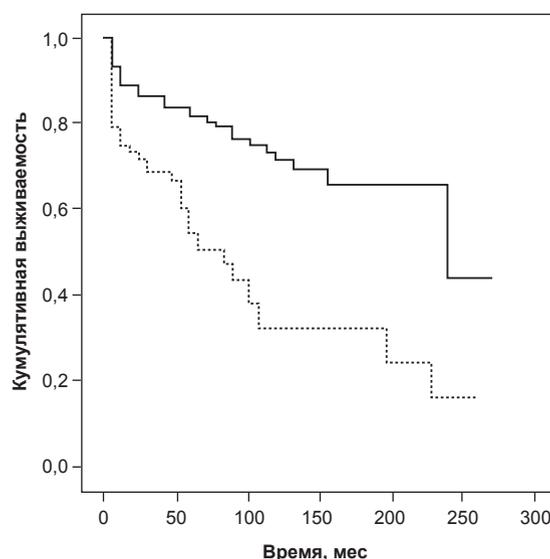


Рис. 8. Кривые выживаемости РАТ пациентов в зависимости от уровня альбумина до АТП

Пояснения: кривая выживаемости РАТ пациентов с уровнем альбумина <40 г/л – пунктирная линия, кривая выживаемости РАТ пациентов с уровнем альбумина ≥40 г/л – сплошная линия

человек (18,30 %), подозрение на вирусный гепатит на момент АТП (недифференцированный гепатит) – 9 человек (10,98 %).

Выживаемость пациентов и их трансплантатов в зависимости от наличия перед АТП вирусного гепатита статистически значимо не различалась ($p=0,698$ для пациентов и $p=0,465$ для РАТ; Wilcoxon-Gehan statistic). Не было выявлено достоверного различия в выживаемости пациентов и РАТ в зависимости от наличия вирусного гепатита В на момент АТП ($p=0,746$ для пациентов и $p=0,340$ для РАТ; Wilcoxon-Gehan statistic).

При сравнительном анализе показателей выживаемости пациентов в зависимости от наличия гепатита С до АТП также не было получено статистически достоверной разницы ($p=0,160$; Wilcoxon-Gehan

statistic). Выживаемость трансплантатов пациентов, имеющих до операции гепатит С, статистически также не отличалась от выживаемости трансплантатов пациентов без гепатита С до АТП ($p=0,615$; Wilcoxon-Gehan statistic).

Далее проведен анализ влияния дисфункции печени перед АТП на ее результаты. Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – уровень АЛТ до операции ≤40 Ед/л (численность группы – 120 человек), 2 группа – уровень АЛТ до операции >40 Ед/л (численность группы – 41 человек). Оказалось, что выживаемость как пациентов, так и ренальных аллотрансплантатов, имеющих повышенную активность АЛТ, была достоверно ниже ($p<0,001$ – для пациентов и РАТ; Wilcoxon-Gehan statistic). Показатели выживаемости пациентов и РАТ, а также кривые вы-

Таблица 9

Показатели выживаемости пациентов в зависимости от значения АЛТ до АТП

Уровень АЛТ до АТП	Показатели выживаемости пациентов в разные сроки после АТП, %					К концу срока наблюдения, %	Срединное время выживаемости (мес)
	6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	120 мес		
АЛТ ≤ 40 Ед/л	93	92	92	89	87	78 (252 мес)	252,00
АЛТ > 40 Ед/л	79	79	68	57	36	24 (246 мес)	84,43

Таблица 10

Показатели выживаемости РАТ пациентов в зависимости от значения АЛТ до АТП

Уровень АЛТ до АТП	Показатели выживаемости пациентов в разные сроки после АТП, %					К концу срока наблюдения, %	Срединное время выживаемости (мес)
	6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	120 мес		
АЛТ ≤ 40 Ед/л	89	88	86	79	72	64 (252 мес)	252,00
АЛТ > 40 Ед/л	74	74	63	46	31	18 (246 мес)	56,56

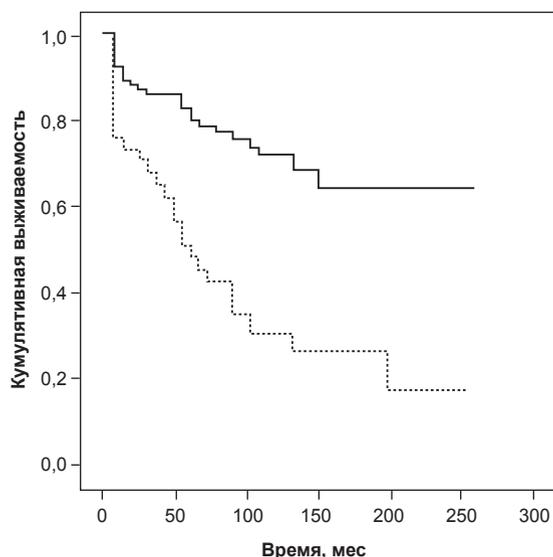


Рис. 9. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от значения АЛТ до АТП

Пояснения: кривая выживаемости пациентов со значением АЛТ ≤ 40 Ед/л до АТП – сплошная линия, кривая выживаемости пациентов со значением АЛТ > 40 Ед/л до АТП – пунктирная линия

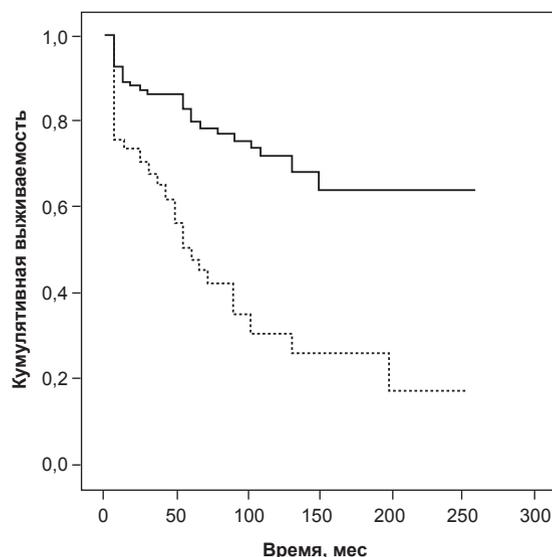


Рис. 10. Кривые выживаемости РАТ пациентов в зависимости от значения АЛТ до АТП

Пояснения: кривая выживаемости РАТ пациентов со значением АЛТ ≤ 40 Ед/л до АТП – сплошная линия, кривая выживаемости РАТ пациентов со значением АЛТ > 40 Ед/л до АТП – пунктирная линия

живаемости в зависимости от уровня АЛТ до АТП представлены в таблицах 9 и 10 и на рисунках 9 и 10.

Корреляционный анализ выявил статистически достоверную связь между уровнем АЛТ до АТП и развитием ХДТ ($\tau=0,187, p=0,01$; Kendall). Чем выше активность АЛТ до трансплантации, тем выше риск развития ХДТ.

Таким образом, показано, что для результатов АТП имеет значение не столько наличие вирусного гепатита до АТП, сколько активность гепатита. Пациенты с дисфункцией печени требуют пристального обследования на наличие вирусного гепатита и при необходимости определения тактики этиотропной терапии.

11. Оценка влияния коморбидности на результаты АТП. Проведено исследование влияния

сопутствующей (экстраренальной) патологии, имеющейся у пациентов до трансплантации почки на ее результаты с помощью индекса коморбидности М. Чарлсон. Индекс коморбидности (ИК) был определен для 307 пациентов исследуемой когорты (87,71%). Индекс коморбидности, равный 2, означал, что пациент имеет терминальную почечную недостаточность. Большие значения данного индекса говорили о наличии и другой патологии. Число пациентов с ИК, равным 2, составили 112 человек (36,48%), с индексом 3 – 95 человек (30,94%), с индексом 4 – 62 пациента (20,20%), с индексом 5 – 25 (8,14%), с индексом 6 – 11 (3,58%), с индексом 7 и 8 по 1 человеку (0,33%).

Корреляционный анализ показал наличие достоверной взаимосвязи между ИК и статусом пациента

Таблица 11

Показатели выживаемости пациентов в зависимости от значения индекса коморбидности до АТП

Индекс коморбидности	Показатели выживаемости пациентов в разные сроки после АТП, %					К концу срока наблюдения, %	Срединное время выживаемости (мес)
	6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	120 мес		
ИК ≤ 3	83	82	77	70	61	44 (312 мес)	222,65
ИК > 3	78	75	70	58	44	0 (234 мес)	108,12

Таблица 12

Показатели выживаемости РАТ пациентов в зависимости от значения индекса коморбидности до АТП

Индекс коморбидности	Показатели выживаемости трансплантатов в разные сроки после АТП, %					К концу срока наблюдения, %	Срединное время выживаемости (мес)
	6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	120 мес		
ИК ≤ 3	83	82	77	70	61	44 (312 мес)	222,65
ИК > 3	78	75	70	58	44	0 (234 мес)	108,12

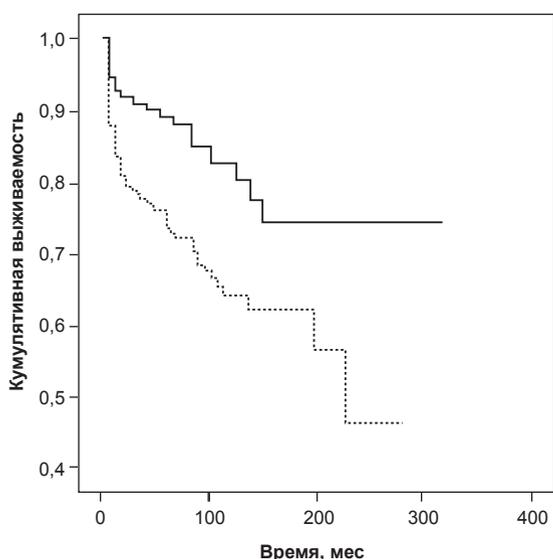


Рис. 11. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от значения ИК до АТП

Пояснения: кривая выживаемости пациентов со значением ИК до АТП до АТП ≤ 3 – сплошная линия, кривая выживаемости пациентов со значением ИК до АТП > 3 – пунктирная линия

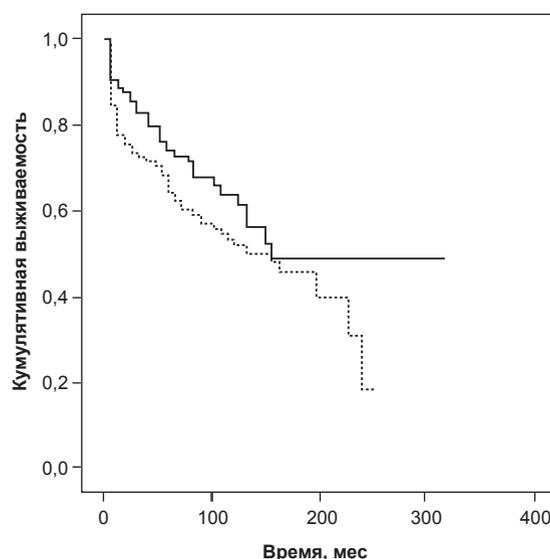


Рис. 12. Кривые выживаемости РАТ пациентов в зависимости от значения ИК до АТП

Пояснения: 1 – кривая выживаемости РАТ пациентов со значением ИК до АТП до АТП ≤ 3 (сплошная линия), 2 – кривая выживаемости РАТ пациентов со значением ИК до АТП > 3 (пунктирная линия)

($\tau=0,189, p=0,001$; Kendall). Чем больше был индекс, тем больше риск смерти пациента. Связь между ИК и статусом трансплантата не была статистически значимой ($\tau=0,091, p=0,114$; Kendall).

Далее был применен математический аппарат теории выживаемости для анализа влияния коморбидности на результаты АТП. При общем сравнении показателей выживаемости всех пациентов с разными ИК было получено статистически достоверное различие ($p=0,004$; Wilcoxon-Gehan statistic). Для выживаемости трансплантатов в зависимости от индекса коморбидности перед АТП статистически достоверного различия получено не было ($p=0,078$; Wilcoxon-Gehan statistic).

Далее пациенты были разделены на 2 группы. «Группа 2» – индекс коморбидности равен 2, и «груп-

па 3» – индекс коморбидности > 2. При сравнении выживаемости пациентов и РАТ в данных группах было получено статистически значимое различие для выживаемости пациентов, и тенденция к достоверному различию выживаемости РАТ ($p=0,002$ для пациентов и $p=0,068$ для РАТ; Wilcoxon-Gehan statistic).

Далее пациенты были вновь разделены на 2 группы. «Группа 3» – ИК ≤ 3 и «группа 4» – ИК > 3. При сравнении выживаемости трансплантатов в данных группах было получено статистически достоверное различие как для пациентов ($p=0,003$; Wilcoxon-Gehan statistic), так и для РАТ ($p=0,047$; Wilcoxon-Gehan statistic). Пациенты с индексом коморбидности ≤ 3 имеют достоверно лучшие показатели выживаемости, как пациентов, так и трансплантатов.

Таблица 13

Показатели выживаемости пациентов в зависимости от наличия ГЛЖ до АТП

ГЛЖ	Показатели выживаемости пациентов в разные сроки после АТП, %					К концу срока наблюдения, %	Срединное время выживаемости (мес)
	6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	120 мес		
Отсутствие ГЛЖ до АТП	99	97	95	91	82	72 (252 мес)	252,00
Наличие ГЛЖ до АТП	84	81	77	70	62	54 (276 мес)	276,00

Таблица 14

Показатели выживаемости РАТ пациентов в зависимости от наличия ГЛЖ до АТП

ГЛЖ	Показатели выживаемости трансплантатов в разные сроки после АТП, %					К концу срока наблюдения, %	Срединное время выживаемости (мес)
	6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	120 мес		
Отсутствие ГЛЖ до АТП	97	95	92	87	75	65 (252 мес)	252,00
Наличие ГЛЖ до АТП	76	76	69	56	51	23 (276 мес)	127,01

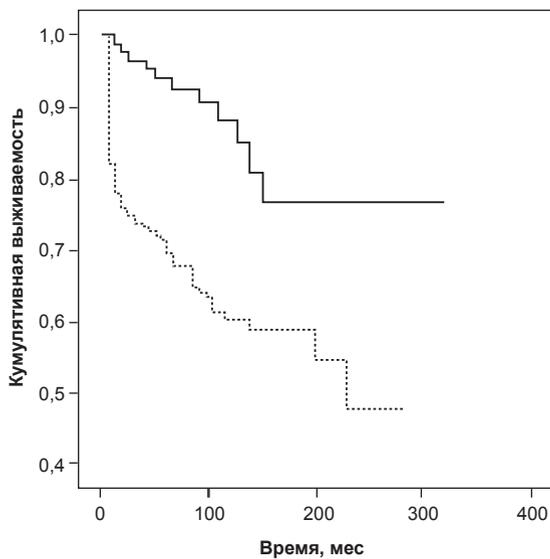


Рис. 13. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от наличия ГЛЖ до АТП

Пояснения: кривая выживаемости пациентов без ГЛЖ до АТП – сплошная линия, $n = 85$; 1 – кривая выживаемости пациентов с наличием ГЛЖ до АТП – пунктирная линия, $n = 226$

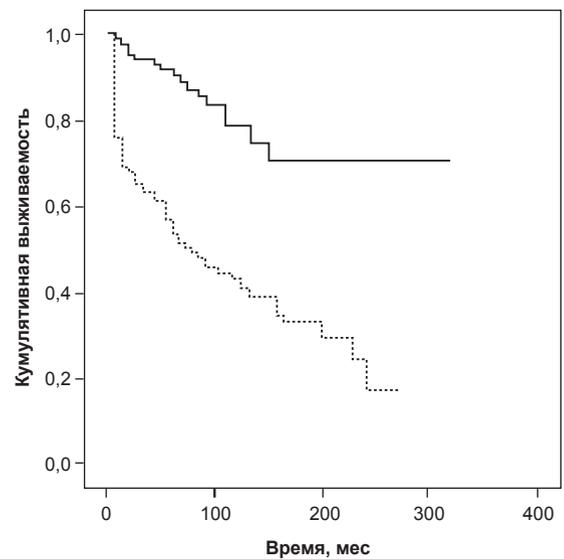


Рис. 14. Кривые выживаемости РАТ пациентов в зависимости от наличия ГЛЖ до АТП

Пояснения: кривая выживаемости РАТ пациентов без ГЛЖ до АТП – сплошная линия, кривая выживаемости РАТ пациентов с наличием ГЛЖ до АТП – пунктирная линия

Характеристики продолжительности жизни больных и функционирования РАТ и кривые выживаемости в зависимости от значения ИК представлены в таблицах 11 и 12 и на рисунках 11 и 12.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, что индекс коморбидности является значимым предиктором выживаемости пациентов и РАТ после АТП. При значении ИК >2, достоверно возрастает риск смерти пациентов; при значении ИК >3 – риск потери трансплантатов.

12. **Гипертрофия левого желудочка.** Удалось показать значение гипертрофии левого желудочка (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). Показатели выживаемости пациентов и трансплантатов в зависимости от наличия ГЛЖ до операции АТП показаны в таблицах 13 и 14 и на рисунках 13 и 14.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что гипертрофия левого желудочка у пациентов с ХПН выступает значимым предиктором результатов АТП.

13. **Курение.** В результате проведенного корреляционного анализа установлены достоверные связи факта курения до АТП и статуса пациента после операции ($\tau = 0,127, p = 0,04$; Kendall), а также статуса трансплантата ($\tau = 0,148, p = 0,024$; Kendall).

Методика выживаемости также позволила подтвердить данные корреляционного анализа относительно роли курения на результаты трансплантации

Таблица 15

Показатели выживаемости пациентов в зависимости от курения до АТП

Курение	Показатели выживаемости пациентов в разные сроки после АТП, %					К концу срока наблюдения, %	Срединное время выживаемости (мес)
	6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	120 мес		
Курящие до АТП	90	90	85	72	69	61 (180 мес)	180,00
Некурящие до АТП	91	90	88	86	81	64 (312 мес)	312,00

Таблица 16

Показатели выживаемости РАТ пациентов в зависимости от курения до АТП

Курение	Показатели выживаемости трансплантатов в разные сроки после АТП, %					К концу срока наблюдения, %	Срединное время выживаемости (мес)
	6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	120 мес		
Курящие до АТП	92	92	59	51	44	44 (168 мес)	126,72
Некурящие до АТП	88	87	83	79	69	38 (312 мес)	225,87

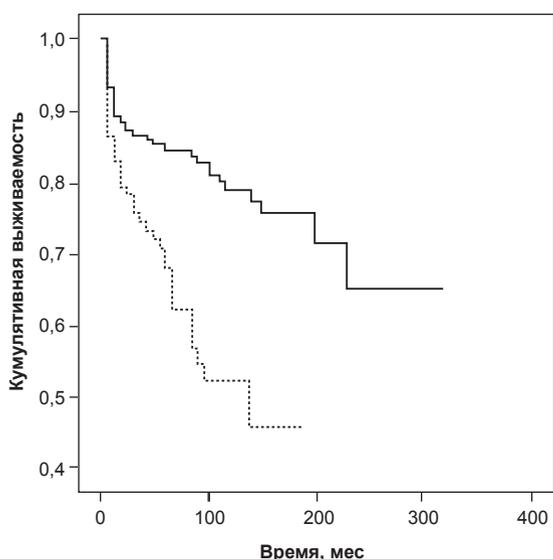


Рис. 15. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от факта курения до АТП

Пояснения: кривая выживаемости некурящих пациентов до АТП – сплошная линия, $n = 203$; кривая выживаемости курящих пациентов до АТП – пунктирная линия, $n = 90$

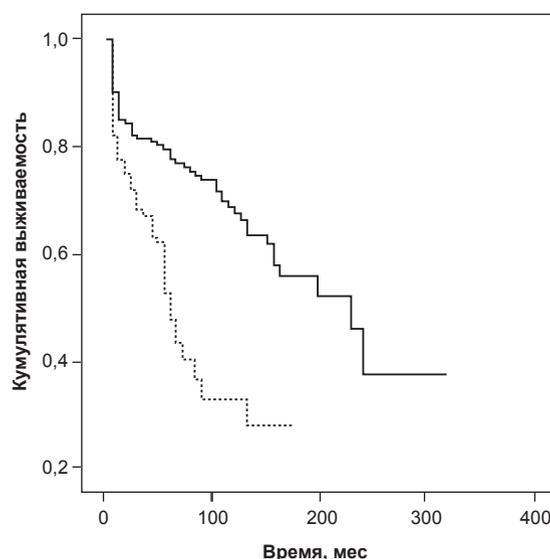


Рис. 16. Кривые выживаемости РАТ пациентов в зависимости от факта курения до АТП

Пояснения: кривая выживаемости РАТ некурящих пациентов до АТП – сплошная линия, кривая выживаемости РАТ курящих пациентов до АТП – пунктирная линия

почки. Выживаемость курящих пациентов после АТП была достоверно ниже ($p=0,043$; Kaplan-Meier, Log Rank – Mantel-Cox). Продолжительность функционирования трансплантатов курящих пациентов была статистически значимо ниже, чем не курящих ($p=0,038$; Wilcoxon-Gehan statistic). Показатели выживаемости пациентов и РАТ, а также кривые выживаемости пациентов и трансплантатов в зависимости от курения до трансплантации почки представлены в таблицах 15 и 16 и на рисунках 15 и 16.

Также обнаружена взаимосвязь между курением до АТП и развитием дисфункции трансплантата ($\tau=0,274, p<0,001$; Kendall).

Таким образом, курение до АТП можно рассматривать в качестве одного из значимых предикторов исхода операции. Требуется убедительно объяснить

куращим пациентам необходимость отказа от этой привычки с целью улучшения качества и продолжительности их жизни.

14. **Влияние трудовой реабилитации пациентов на диализе на результаты трансплантации почки.** Большая часть исследуемой группы больных составили люди трудоспособного возраста: 247 человек в возрасте от 18 до 60 лет (70,6%). Среди них работающих до начала заместительной почечной терапии (ЗПТ) было 214 человек, то есть 86,6%. Во время проведения ЗПТ гемодиализом либо перитонеальным диализом число работающих снизилось в 7 раз – 29 пациентов (13,6%).

При изучении выживаемости пациентов, сохранивших трудоспособность во время терапии диализом, а также продолжительности функцио-

нирования у них ренальных аллотрансплантатов (РАТ) была обнаружена статистически достоверная разница в продолжительности жизни – пациентов после АТП и трансплантатов ($p < 0,001$ – для пациентов и трансплантатов; Wilcoxon-Gehan statistic). 1-, 5-, 10-летняя выживаемость пациентов, работавших во время терапии диализом, была 99, 96, 92%, неработающих 78, 55, 40%, соответственно. 1-, 5-, 10-летняя выживаемость трансплантатов пациентов, работавших во время терапии диализом, была 97, 89, 80%, неработающих 72, 38, 20% соответственно.

Таким образом, сохранение пациентом способности к трудовой деятельности (трудовая реабилитация) является значимым предиктором результатов трансплантации почки.

Заключение по части 1

Методами однофакторного анализа выявлены следующие значимые предикторы результатов АТП, связанные с состоянием пациента до операции:

- 1) для жизни пациента: возраст, индекс коморбидности, уровень гемоглобина, альбумина, АЛТ, длительность диализа, курение, трудовая деятельность во время диализа;
- 2) для ренальных аллотрансплантатов: индекс коморбидности, уровень гемоглобина, альбумина, АЛТ, курение, трудовая деятельность во время диализа;
- 3) для развития хронической дисфункции трансплантата: возраст, уровень гемоглобина, АЛТ, курение.

Авторы Столяр А.Г. и Будкарь Л.Н. заявляют об отсутствии конфликта интересов. Автор Солoduшкин 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. Бикбов Б.Т., Тамиллина Н.А. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 г. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). Нефрология и диализ. 2015. Т. 17. №3: 81-85.
2. Зарецкая Ю.М., Абрамов В.Ю., Мойсюк Я.Г. и др. О влиянии тканевой совместимости по HLA и некоторых других факторов на выживаемость аллотрансплантата (по результатам трансплантации трупной почки за 25 лет. Трансплантология. 2011. 2–3: 39-47.
3. «Национальное руководство по нефрологии» Под редакцией Мухина Н.А. ГЭОТАР-Медиа, 2009. 716 с.
4. «Трансплантация почки». Под редакцией Данович Г.М. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2013. 848 с.
5. «Трансплантация почки». Под редакцией Kalble T., Alcaraz A., Budde K. и соавт. М.: ООО «Издательский дом «АБВ-пресс», 2010. 98 с.
6. Carden D.L., Granger D.N. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. J Pathol. 2000 Feb. 190 (3): 255-266.
7. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis. 1987. 40. 5: 373-383.
8. Moreso F., Seron D., Gil-Vernet S, et al. Donor age and delayed graft function as predictors of renal allograft survival in rejection-free patients. Nephrol Dial Transplant. 1999. 14: 930-35.
9. Opelz G. (Collaborative Transplant Study). <http://www.ctstransplant.org/>
10. Opelz G., Wujciak T., Dybler B. et al. HLA compatibility and organ transplant survival. Collaborative Transplant Study. Rev Immunogenet. 1999. 1(3): 334–342. CTS Collaborative Transplant Study. http://ctstransplant.org/protected/dataR/html_all/K-21111-0207.html
11. Summers D.M., Johnson R.J, Hudson A., et al. Effect of donor age and cold storage time on outcome in recipients of kidneys donated after circulatory death in the UK: a cohort study. Lancet. 2013. 381: 727-34.
12. <https://www.kidney.org/news/newsroom/factsheets/Organ-Donation-and-Transplantation-Stats>.

Дата получения статьи: 03.07.2015

Дата принятия к печати: 22.02.2016