

«Подводные камни» статистического анализа и клинической интерпретации полученных оценок на примере пациентов с хронической болезнью почек

Часть II: Анализ выживаемости

А.Б. Зулькарнаев

Хирургическое отделение трансплантологии и диализа, ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, 129110 Россия, Москва, ул. Щепкина, дом 61/2

Pitfalls of statistical analysis and clinical interpretation of the estimates of patients with chronic kidney disease

Part II: Survival analysis

A.B. Zulkarnaev

Surgical Department of Transplantology and dialysis, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, 129110 Moscow, Russian Federation, Shchepkina str., 61/2

Ключевые слова: анализ выживаемости, статистика, трансплантация почки, выживаемость реципиентов, лист ожидания, причинно-специфический риск, процедура Каплана-Мейера, модель пропорциональных рисков Кокса, регрессионная модель Файн и Грей, конкурирующий риск

Резюме

Анализ выживаемости – один из самых распространенных методов статистического анализа. При мнимой простоте этот анализ имеет определенные подводные камни. Существуют разные подходы, каждый из которых требует соблюдения ряда условий и своеобразной клинической интерпретации.

Риск смерти можно проанализировать при помощи непосредственного измерения относительного риска или косвенной его оценке при помощи отношения шансов. Однако эти показатели носят кумулятивный характер, не предполагают цензурированных наблюдений, не учитывают время наблюдения и влияние ковариат.

Наиболее распространенными методами анализа в условиях цензурированных наблюдений являются процедуры Каплана-Мейера (которая позволяет эмпирически оценить вероятность пережить определенное время – функцию выживаемости) и Нельсона-Алена (которая позволяет оценить функцию кумулятивного риска). Оба этих метода не требуют априорной информации о виде функции выживаемости, однако они позволяют оценить влияние на выживаемость (или риск) только одного категориального предиктора, не имеют возможности провести коррекцию на ковариаты и основаны на предположении о неинформативном цензурировании. Использование этих методов в условиях конкурирующих рисков дает заведомо предвзятую оценку выживаемости.

Наиболее распространенным методом анализа выживаемости при наличии конкурирующих рисков является причинно-специфическая модель пропорциональных рисков Кокса. Использование этого метода целесообразно, когда целью исследователя является изучение причинно-следственной связи различных факторов и определенного исхода. Однако важно правильно интерпретировать результаты такого анализа: он позволяет оценить риск конкретного события среди пациентов, ко-

*Адрес для переписки: Зулькарнаев Алексей Батыргараевич
e-mail: 7059899@gmail.com*

*Corresponding author: Dr Alexey B. Zulkarnaev
e-mail: 7059899@gmail.com*

торые дожили до определенного момента и не подверглись ни одному из конкурирующих событий. Поскольку конкурирующие события игнорируются (цензурируются), непосредственно оценить влияние ковариат на их частоту невозможно.

Альтернативой может быть набирающая популярность регрессионная модель конкурирующих рисков Файн и Грей. Этот метод моделирует влияние ковариат на функцию кумулятивной инцидентности и может быть применен, когда целью исследователя является не изучение этиологических ассоциаций, а оценка вероятности каждого из событий – т.е. индивидуальный прогноз.

Таким образом, анализ выживаемости может быть проведен при помощи разных методов. Каждый из них не является универсальным, а предназначен для определенных задач, имеет свои преимущества, недостатки и ограничения. Использование оптимального в каждом конкретном случае подхода обеспечит наибольшую объективность исследования.

Abstract

Survival analysis is one of the most widely used methods of statistical analysis. With an imaginary simplicity, this analysis has certain pitfalls. There are different approaches, each of which requires compliance with certain assumptions and a peculiar clinical interpretation.

The risk of death can be analysed by directly measuring the relative risk or indirectly assessing it using an odds ratio. However, these estimates are cumulative, do not involve censored observations and do not take into account the time of observation and the impact of covariates.

The most common methods of analysis in a case of censored observation are the Kaplan-Meier procedure (which is empirically estimate the probability of surviving a certain time – survival function) and the Nelson-Allen (which is estimate the cumulative hazard function). Both of these methods do not require a priori information about the shape of survival function, however, they allow to estimate the impact on survival (or risk) of only one categorical predictor, cannot correct covariates and are based on the assumption of uninformative censoring. The use of these methods in a case of competing risks gives a deliberately biased assessment of survival.

The most widely used method of survival analysis in the presence of competing risks is a cause-specific Cox proportional hazards model. The use of this method is advisable when the researcher aims to study the causal relationship of various factors and a certain outcome. However, it is important to interpret the results of such analysis correctly: it allows to assess the risk of a particular event among patients who have lived to a certain time-point and have not undergone any of the competing events. Because competing events are ignored (censored), it is not possible to directly assess the impact of covariates on their frequency.

An alternative may be the increasingly popular Fine and gray competing risks regression model. This method simulates the impact of covariates on the cumulative incidence function and can be applied when the aim of the researcher is not to study the etiological associations, but to estimate the probability of each of the events – i.e. an individual forecast.

Thus, the survival analysis can be performed using different methods. Each of them is not universal, and was designed for specific purposes, has its advantages, disadvantages and limitations. The use of the optimal approach in each case will provide the most objective analysis.

Key words: survival analysis, statistics, kidney transplant, recipient's survival rate, waiting list, cause-specific risk, Kaplan-Meier procedure, Cox proportional hazards model, Fine and Gray competing risk regression model

Введение

Весьма распространенным является случай, когда при оценке риска смерти пациенты находятся под наблюдением разное время, а часть из них – выпадают из-под наблюдения по причинам, которые не являются "событием интереса" (цензурированные наблюдения). В результате непосредственная оценка отношения рисков или отношения шансов невозможна (она априори будет неадекватна). В этом случае используют один из статистических методов, известных под общим названием "анализ выживаемости", реализуемых по принципу анализа распределения времени до наступления события ("time-to-event").

В статистике, как и в любой науке, существуют определенные проблемы и разногласия. Например, разные подходы к определению границ доверительного интервала [1-3] или оценке качества подгонки регрессионных моделей [4, 5], активно обсуждаются сильные и слабые стороны байесовского и фреквентистского подходов к проверке статистических гипотез [6, 7]. Но, как показывает практика, основные сложности, с которыми сталкиваются потребители научной продукции, связаны не столько с проблемами статистического анализа, сколько с неправильной интерпретацией полученных оценок.

Концептуальная привлекательность методов изучения выживаемости, а также широкая их доступность сделали этот вид анализа очень популярным. Однако

интуитивная интерпретация анализа выживаемости, оценки риска неблагоприятных исходов и сопряженных с ним факторов таит в себе коварство мнимой простоты. Мы рассмотрим основные проблемы анализа выживаемости и особенности интерпретации полученных оценок. С целью наиболее полного раскрытия темы для большей наглядности мы приведем основные формулы рассматриваемых оценок и опишем их смысл для большей доступности.

Оценки Каплана-Мейера и Нельсона-Аалена. При наличии неполных (цензурированных) наблюдений, когда продолжительность наблюдения за субъектами различается или исследователь располагает достоверной информацией лишь об определенном периоде наблюдения, наиболее популярным методом является процедура Каплана-Мейера [8]. Оценка функции выживаемости проводится по формуле:

$$S(t) = \prod_{T_i < t} \left(1 - \frac{D_i}{N_i}\right) \quad (1)$$

где $S(t)$ – функция выживаемости от времени, T_i – момент наступления события, N_i – количество наблюдаемых пациентов на этот момент времени, D_i – количество умерших в момент T_i .

Значение этой функции в определенный момент времени можно интерпретировать как вероятность P , что событие **не произойдет** по прошествии времени t (т.е. $S(t) = P(T \geq t)$), иными словами – вероятность пережить определенное время. Важным обстоятельством является то, что значение этой функции можно трактовать как риск (= вероятность). А значит, исследователь может оценить относительный риск, если проводит сравнительный анализ выживаемости в двух группах. Тем не менее необходимо учитывать, что в условиях цензурированных наблюдений абсолютный риск, как правило, бывает завышен. Поскольку оценка Каплана-Мейера представляет собой *вероятность*, ее значение лежит в интервале от нуля до единицы.

Противоположной по смыслу является кумулятивная функция отказов – "cumulative failure function" (функция риска события) $F(t) = 1 - S(t)$, которая также может быть эмпирически оценена в результате применения процедуры Каплана-Мейера. Значение этой функции представляет собой вероятность P , что к моменту t событие **произойдет**, т.е. $F(t) = P(T < t)$. Не стоит путать значение функции $F(t)$, полученную в результате оценки по методу Каплана-Мейера, со значением **кумулятивного** риска Нельсона-Аалена (Nelson-Aalen) [9, 10]. Этот метод достаточно часто применяется при оценке риска. Оценка проводится по формуле:

$$H(t) = \sum_{T_i < t} \frac{D_i}{N_i} \quad (2)$$

где $H(t)$ – функция кумулятивного риска от времени, T_i – момент наступления события, N_i – количество

наблюдаемых пациентов на этот момент времени, D_i – количество умерших в момент T_i .

Как следует из формулы 2, значение этой функции представляет собой кумулятивный (накопленный) риск наступления события к моменту времени T_i иными словами – сумму рисков наступления события в момент T_i и во все предыдущие моменты от начала наблюдения. Таким образом, значение этой функции может превышать единицу, что несколько затрудняет интуитивную интерпретацию.

Если функция выживаемости (также, как и обратная ей – функция отказов) хорошо известна и легко интерпретируема, то с интерпретацией функций риска $b(t)$ и кумулятивного риска $H(t)$ могут возникнуть сложности. При этом обе эти функции достаточно часто используются в публикациях [11-17], в связи с чем очень важно верно интерпретировать эти оценки.

Различия значений функции отказов $F(t)$ и кумулятивного риска $H(t)$ хорошо заметны на примере таблицы 1, где также представлены значения функции интенсивности риска $b(t)$ (т.е. частоты исходов в определенный интервал времени) и функции выживаемости $S(t)$ в моменты времени $t=0, 1, 2 \dots 10$.

Будем считать, что время дискретно, а после наступления события пациент полностью выбывает из исследования (примером такого события может быть смерть пациента). Видно, что в момент времени $t=1$ мы наблюдали 100 пациентов, произошло 3 события, и один пациент выпал из-под наблюдения в интервале между $t=1$ и $t=2$. Тогда мгновенная интенсивность риска $b(t=1) = 3/100 = 0,03$. По формулам, приведенным выше (формулы 1 и 2), определим $H(t)$, $S(t)$ и $F(t)$. В следующий момент времени $b(t=2) = 4/(100-1-3) = 0,042$. Кумулятивный риск $H(t=2)$ представляет сумму мгновенного риска (интенсивности наступления событий) в момент $t=1$ и $t=2$: $0,03 + 0,042 = 0,072$. Таким же образом найдем значения функций для других значений t .

Полученные в таблице 1 значения $b(t)$, $H(t)$, $S(t)$ и $F(t)$ в момент $t=10$ можно интерпретировать так:

$b(t=10) = 0,211$ – **в момент** $10 \geq t > 11$ риск события составит 0,211;

$H(t=10) = 1,122$ – **к моменту** $10 \geq t > 11$ у случайно выбранного субъекта в среднем ожидается 1,122 события, если бы субъект мог бы испытать событие более одного раза (в нашем случае, если бы пациент умер и в тот же миг воскрес);

$S(t=10) = 0,297$ – вероятность, что к моменту $10 \geq t > 11$ у случайно выбранного субъекта событие не произойдет (если событие может произойти более одного раза, то точнее сказать – **не произойдет ни разу**), составляет 0,297;

$F(t=10) = 0,703$ – вероятность, что к моменту $10 \geq t > 11$ у случайно выбранного субъекта произойдет **одно или более** событий составляет 0,703.

В контексте анализа **выживаемости** значение функции $H(t)$ трудно интуитивно интерпретиро-

Таблица 1 | Table 1

Значения функций интенсивности риска $h(t)$, кумулятивного риска $H(t)$, выживаемости $S(t)$ и риска $F(t)$ в случае, если пациенты выбывают из-под наблюдения после наступления события или в результате цензурирования
The values of hazard function $h(t)$, the cumulative hazard function $H(t)$, survival function $S(t)$ and failure function $F(t)$ in case patients drop out from observation after the event or as the result of censoring

Время наблюдения	N субъектов под наблюдением	N цензурированных наблюдений	N событий	$h(t)$	$H(t)$	$S(t)$	$F(t)$
0	100	0	0	0	0	1	0
1	100	1	3	0,030	0,030	0,970	0,030
2	96	3	4	0,042	0,072	0,930	0,070
3	89	2	6	0,067	0,139	0,867	0,133
4	81	6	5	0,062	0,201	0,813	0,187
5	70	3	7	0,100	0,301	0,732	0,268
6	60	5	8	0,133	0,434	0,634	0,366
7	47	4	6	0,128	0,562	0,553	0,447
8	37	4	5	0,135	0,697	0,479	0,521
9	28	3	6	0,214	0,911	0,376	0,624
10	19	4	4	0,211	1,122	0,297	0,703
Всего		35	54	1,122			

Таблица 2 | Table 2

Значения функций интенсивности риска $h(t)$, кумулятивного риска $H(t)$, выживаемости $S(t)$ и риска $F(t)$ в случае, если пациенты не выбывают из-под наблюдения после наступления события
The values of hazard function $h(t)$, the cumulative hazard function $H(t)$, survival function $S(t)$ and failure function $F(t)$ in case in case patients do not drop out of the follow-up after the event

Время наблюдения	N субъектов под наблюдением	N цензурированных наблюдений	N событий	$h(t)$	$H(t)$	$S(t)$	$F(t)$
0	100	0	0	0	0	1	0
1	100	0	20	0,200	0,200	0,800	0,200
2	100	0	20	0,200	0,400	0,640	0,360
3	100	0	20	0,200	0,600	0,512	0,488
4	100	0	20	0,200	0,800	0,410	0,590
5	100	0	20	0,200	1,000	0,328	0,672
6	100	0	20	0,200	1,200	0,262	0,738
7	100	0	20	0,200	1,400	0,210	0,790
8	100	0	20	0,200	1,600	0,168	0,832
9	100	0	20	0,200	1,800	0,134	0,866
10	100	0	20	0,200	2,000	0,107	0,893
Всего		0	200	2,000			

вать. Гораздо легче интерпретировать значение $H(t)$, когда событие может произойти более одного раза. Предположим для простоты, что значение $h(t)$ постоянно и составляет 0,2 и пациенты не выбывают из-под наблюдения даже после наступления события, т.е. событие может произойти более одного раза (например, развитие криза отторжения трансплантата), при этом цензурированных пациентов не было (все пациенты наблюдались от момента $t=0$ до $t=10$). Тогда мы получим таблицу со следующими данными – таблица 2.

Интерпретировать полученные значения в момент $t=10$ значительно проще:

$h(t=10) = 0,2$ – в момент $10 \geq t > 11$ (как и в остальные моменты) риск события составит 0,2;

$H(t=10) = 2$ – к моменту $10 \geq t > 11$ у случайно выбранного субъекта ожидается 2 события;

$S(t=10) = 0,107$ – вероятность, что к моменту $10 \geq t > 11$ у случайно выбранного субъекта событие **не произойдет ни разу**, составляет 0,107;

$F(t=10) = 0,893$ – вероятность, что к моменту $10 \geq t > 11$ у случайно выбранного субъекта произойдет **одно или более** событий составляет 0,893.

Немного пожертвовав точностью формулировки в пользу ее доступности, можно сказать, что в среднем на каждого из ста субъектов придется по два события, но вероятность, что событие не случится ни разу у конкретного субъекта, составляет 0,107.

Видно, что при малых значениях t значения $F(t)$ и $H(t)$ весьма близки, однако не стоит их путать

(это особенно легко сделать, если значение $H(t)$ менее единицы). Важно помнить, что кумулятивный риск не может быть непосредственно истолкован как вероятность (в отличие от $S(t)$ и $F(t)$). Независимо от того, возможен ли такой вариант событий, кумулятивный риск должен интерпретироваться в контексте, допускающем повторные события [18].

Нужно помнить, что оценка интенсивности наступления событий, такие как плотность инцидентности и мгновенный риск $h(t)$ (instantaneous hazard rate) несут важную информацию и позволяют существенно дополнить кумулятивные оценки (выживаемость $S(t)$, вероятность события $F(t)$, кумулятивный риск $H(t)$). К информации о вероятности или накопленном риске события в некоторый момент добавляется информация о риске события в определенный интервал времени без учета риска в предыдущие моменты. Например, нескорректированная выживаемость пациентов, начавших гемодиализ (ГД) с использованием артериовенозной фистулы (АВФ), через год составила 0,881, через два года – 0,827, через три года – 0,782, через четыре года – 0,698 [19]. Выживаемость больных с центральным венозным катетером (ЦВК) в эти же сроки составила 0,672, 0,491, 0,414 и 0,373, соответственно. При этом мгновенный риск в течение первого года составил в группе больных с АВФ 0,0105, в течение второго года – 0,0053, в течение третьего года – 0,0047, в течение четвертого года – 0,0095, а в группе больных с ЦВК – 0,0326, 0,0259, 0,0143, 0,0085, соответственно. Таким образом, выживаемость в группе ЦВК оказалась значительно ниже, чем в группе АВФ, что вполне ожидаемо. Интересно проанализировать оценки мгновенного риска в этих группах. Видно, что в группе АВФ отмечается наибольшая интенсивность событий (смертей) в течение первого года, затем этот показатель значительно снижается. Также из оценок $h(t)$ следует, что различия в выживаемости между группами АВФ и ЦВК обусловлены более высоким темпом событий в течение первых трех лет в группе ЦВК. На четвертом году, после начала ГД, показатели мгновенного риска в группах АВФ и ЦВК оказались сопоставимы. Это вполне объяснимо: очевидно, в группе ЦВК к этому времени остаются в живых пациенты, которые обладают большим функциональным резервом, более приверженные лечению и т.д. Примечательно, что в группе АВФ показатель $h(t)$ на четвертом году оказался даже несколько выше (заметим, что статистически значимых различий мы не отметили), что можно объяснить, например, негативным влиянием функционирующей АВФ на сердечно-сосудистую систему и постепенным формированием синдрома сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом на фоне увеличивающейся объемной скорости кровотока по фистуле.

Метод Нельсона-Аалена позволяет непосредственно оценить кумулятивный риск. Но значе-

ние кумулятивного риска может быть получено и из оценки Каплана-Мейера: $H(t) = -\ln \{S(t)\}$, соответственно обратную операцию можно провести по формуле $S(t) = \exp \{-H(t)\}$. Значения, рассчитанные на основе оценок Каплана-Мейера и Нельсона-Аалена, асимптотически эквивалентны [20]. Владеть этими методами очень полезно. Например, если кумулятивный риск острого отторжения почечного трансплантата через год после трансплантации при концентрации такролимуса в крови менее 4 нг/мл (протокол иммуносупрессии с низкой целевой концентрацией) составляет 0,58 [21], то какова вероятность, что к этому сроку у случайно выбранного реципиента из этой же популяции случится один или более кризов? Ответ получить очень просто:

$$F(t) = 1 - S(t) = 1 - \exp \{-H(t)\} = 1 - \exp \{-0.58\} = 0,44 \text{ т.е. } 44\%.$$

Методы Каплана-Мейера и Нельсона-Аалена имеют одни и те же преимущества, недостатки и ограничения, а именно: оба метода позволяют эмпирически оценить выживаемость, вероятность события и кумулятивный риск; допускают неполные наблюдения; являются непараметрическими. Но при этом оба метода позволяют оценить влияние на выживаемость только одного категориального предиктора (например, стратификация – высокая/низкая концентрация такролимуса) и не дают возможности получить скорректированную оценку риска [20, 22, 23]. Также не следует забывать о необходимости соблюдения условия о неинформативном цензурировании. Суть этого заключается в том, что причина цензурирования не должна влиять на вероятность наблюдать интересующий исследователя исход. Это условие выполнить сложнее, чем может показаться с первого взгляда.

Рассмотрим эту проблему на примере больных в листе ожидания трансплантации почки. Использование этого примера позволяет обозначить основные сложности оценки риска в клинической практике: наличие цензурированных наблюдений и конкурирующих рисков (возможно три взаимоисключающих исхода – причины выбытия из листа ожидания: трансплантация, смерть, исключение по причине ухудшения коморбидного фона).

Например, если исследователь получит оценку вероятности трансплантации у больных, находящихся в листе ожидания, к определенному сроку при помощи метода Каплана-Мейера или Нельсона-Аалена, то она будет актуальна не для всего пула больных, а только для тех, кто не умрет и не будет исключен из листа ожидания (поскольку такие наблюдения будут цензурированы, т.е. больные, у которых произойдут эти события будут исключены из анализа). В этом случае смерть и удаление пациента из листа ожидания исключает возможность трансплантации, т.е. они являются конкурирующими событиями [24]. Следует всегда помнить о возможности наличия конкурирующих рисков при анализе работ (даже если

о них не сообщается напрямую), чтобы адекватно оценить ее выводы. Для этого необходимо критически оценивать дизайн исследования: включали ли авторы в исследование пациентов, у которых наступило конкурирующее событие, или такие пациенты были исключены из него, и анализ проводится лишь на основе тех наблюдений, где произошло (или не произошло) "событие интереса". Вместе с тем, нередко можно встретить работы, в которых при оценке выживаемости трансплантата наблюдения цензируются в случае смерти реципиента ("death-censored graft survival") [25-27]. Если целью такого исследования является выявление факторов риска, то такая оценка может быть правомочна. Однако, если целью исследования является определение риска (вероятности) определенного исхода (т.е., например, возможность индивидуального прогноза по результатам регрессионного анализа), то информативное цензирование приведет к смещению и предвзятой оценке. Вместе с тем, цензирование конкурирующих событий может быть полезно в некоторых случаях при исследовании причинно-следственных связей [28].

В публикациях, описывающих результаты анализа выживаемости, как правило, приводят значение функции выживаемости $S(t)$ или функции отказов $F(t)$ с указанием границ 95% доверительного интервала (95% ДИ) на определенных временных точках. Например, через выживаемость через пять лет после начала ГД у пациентов с АВФ составила 61% [95% ДИ 51,8; 71,9], а у пациентов с ЦВК – 31,6% [95% ДИ 21,4; 41,4]. Другой часто используемой оценкой является расчет медианы времени выживания. Данная оценка может быть получена двумя способами. В первом случае исследователь определяет медиану и интерквартильный размах для времен дожития всех субъектов. Однако такой подход применим только в том случае, если не было цензурированных наблюдений (как по причине того, что у некоторых субъектов событие еще не произошло, так и по причине наступления конкурирующего события). Иными словами, если событие произошло у всех субъектов в течение анализируемого периода времени. Поскольку время наступления события у цензурированных наблюдений не определено, вычисление медианы времени выживания даст искаженную оценку. Более правильным подходом является вычисление медианы дожития (median survival), т.е. момента времени, когда событие произойдет у 50% субъектов. Данная оценка представляет собой время и для нее, как правило, указывается 95% ДИ. Очевидно, что эта оценка может быть получена только в случае, если функция выживаемости примет значения 50% или менее. Например, в указанном выше примере, выживаемость через 5 лет после начала ГД у пациентов с сахарным диабетом составила 34,2% [95% ДИ 18,8; 50,3] если сосудистым доступом была АВФ и 20,5% [95% ДИ 7,3; 38,5] у получавших ГД через

ЦВК. При этом медиана дожития для пациентов с АВФ составила 50 [95% ДИ 44,1; 55,9] месяцев, а для пациентов с ЦВК – 17 [95% ДИ 11,3; 22,7] месяцев.

Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса. Одним из наиболее широко распространенных методов многофакторного анализа, позволяющим получить скорректированную оценку риска, является регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса [29].

Регрессионная модель Кокса позволяет определить (предсказать) расчетное время T до наступления события по значениям набора переменных (предикторов). Выживаемость (или функция отказов) в этом случае моделируется через функцию мгновенного риска $h(t)$ (hazard function, instantaneous hazard rate), зависящую от времени.

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} \quad (3)$$

Формально значение этой функции можно определить как вероятность P того, что время наступления события T у субъекта лежит в интервале от t до $t + \Delta t$, при условии T больше или равно t , отнесенное к длине этого интервала Δt . Иными словами, значение этой функции можно трактовать как вероятность, что событие произойдет в течение малого промежутка времени (Δt) **при условии, что событие не наступило ранее** ($t \leq T < t + \Delta t | T \geq t$). То есть эта вероятность относится только к тем пациентам, которые дожили до определенного момента t . Значение этой функции, предположим, 0,3 можно интерпретировать как "вероятность умереть в определенном интервале времени ($t + \Delta t$) для тех пациентов, которые доживут до этого момента (t), составляет 30%", **но не как** "для каждого из пациентов, наблюдаемых в момент t_0 , вероятность умереть в интервале $t + \Delta t$ составляет 30%". Почувствуйте разницу.

Несмотря на то что эти вычисления, как правило, остаются за кулисами тех результатов, которые выводят статистические пакеты, для правильной интерпретации полученных результатов важно понимать, на основе каких расчетов получена оценка.

В общем виде уравнение регрессионной модели Кокса можно представить как:

$$h(t) = h_0(t) \times e^{\sum \beta_i \times X_i} \quad (4)$$

Из формулы видно, что функция риска раскладывается на два сомножителя. Первый ($h_0(t)$) – базовая функция мгновенного риска, отражающая некий естественный риск, одинаковый для всех наблюдений. При этом $h(t) = h_0(t)$, когда все независимые переменные равны нулю (поскольку $e_0 = 1$). Эта функция не зависит от ковариат, а зависит только от времени. Второй сомножитель ($e^{\sum \beta_i \times X_i}$) – коэффициент, зависящий от ковариат, но не зависящий от времени. Он представляет собой экспоненту

суммы произведений ковариат и соответствующих коэффициентов. Таким образом, этот метод оценивает два компонента: эффект времени и эффект регрессоров (независимых предикторов). Поскольку определен только вид связи с предикторами (логлинейный), но не делается никаких предположений о базовой функции риска, регрессия Кокса (в традиционном ее варианте) является полупараметрической. Вместе с тем, если функция риска может быть описана каким-либо параметрическим распределением, то метод можно считать параметрическим [30].

$$\begin{aligned} h(t | x = 1) &= h_0(t) \times e^{\beta \times x} \\ h(t | x = 0) &= h_0(t) \times e^{\beta \times x} \end{aligned} \quad (5)$$

Регрессионная модель Кокса подразумевает мультипликативную зависимость между функцией риска $h_0(t)$ и логлинейной функцией ковариат. Это предположение называют гипотезой о пропорциональности рисков, которая является одним из концептуальных допущений этого метода (это отражено даже в названии метода "модель пропорциональных рисков Кокса"). Для двух субъектов, которые в равной степени подвержены риску события (базовые риски равны) и отличаются только значением ковариат (которые не зависят от времени), в любой момент времени риски наступления события должны быть пропорциональны [31]. Иными словами: (по формуле 4) функции риска для этих двух субъектов пропорциональны по отношению к базовому риску с коэффициентом $e^{\sum \beta_i \times X_i}$ [32]. Таким образом, если предположение о пропорциональности верно, можно оценить размер эффекта предикторов без учета функции базового риска. В качестве меры относительного риска выступает hazard ratio (HR), представляющее собой частное:

$$HR = \frac{h_0(t) \times e^{\beta \times 1}}{h_0(t) \times e^{\beta \times 0}} = \frac{e^{\beta \times 1}}{e^{\beta \times 0}} = e^{\beta} \quad (6)$$

В случае, если предиктор – категориальная переменная (например – пол или вид заместительной почечной терапии – трансплантация почки, гемодиализ, перитонеальный диализ), то значение HR представляет собой отношение одного уровня этого предиктора к определенному референсному уровню (такая оценка проводится для всех уровней предиктора, исключая референсный, значение HR для которого равно единице). Это значение можно интерпретировать как кратность изменения риска при фиксированном значении остальных ковариат (например, во сколько раз увеличивается риск смерти, если пациент находится на гемодиализе по сравнению с трансплантацией почки). Очевидно, что бремя выбора адекватного референсного уровня категориального предиктора ложится на исследователя. Если предиктор представлен метрической или ординальной (порядковой) переменной, то HR отражает кратность изменения риска на единицу изменения переменной.

Если предположение о пропорциональности нарушено, то использование модели Кокса приведет к смещенной оценке. Как видно из формулы 4, функция, описывающая влияние ковариат, не подразумевает зависимости от времени. Если ковариаты зависят от времени и предположение о пропорциональности нарушено, то возможно применение регрессии Кокса с ковариатами, зависящими от времени [33]. Эта практика широко распространена. Если, например, анализируется связь набора факторов риска (предикторов модели) и риска смерти (исход), то возраст более критично связан с вероятностью исхода непосредственно после операции (что связано в первую очередь с риском оперативного вмешательства), а также в отдаленные сроки послеоперационного периода (поскольку пожилые реципиенты априори имеют меньшую ожидаемую продолжительность жизни по естественным причинам). Включение этого фактора как зависящую от времени ковариату делает зависимость от времени значительно слабее, что в большинстве случаев повышает качество анализа.

Связь предиктора и риска не обязательно должна быть линейной. Важно, чтобы риски были пропорциональны для разных уровней предиктора на разных временных точках. В другом рассмотренном примере (сосудистый доступ) [19] фактор "тип сосудистого доступа" также был значительно связан со временем, при этом интенсивности событий у пациентов с АВФ и ЦВК значительно различались. Это можно объяснить несколькими обстоятельствами: начало ГД действительно очень тревожный и напряженный этап в жизни пациента с хронической болезнью почек (ХБП). При этом факторы риска, действующие на пациентов в группах ЦВК и АВФ, несколько различаются по силе и составу: плановое/внеплановое начало ГД, коморбидный фон, структура причин ХБП, риск инфекционных осложнений и др. Интенсивность риска смерти $h(t)$ у пациентов с АВФ была максимальна в течение первого года после начала ГД, а затем значительно снижалась и постепенно возрастала к концу пятого года (не достигая значений первого года). У пациентов с ЦВК интенсивность риска была значительно выше, чем у пациентов с АВФ, затем она монотонно снижалась, достигая значения этого показателя у пациентов с АВФ. Таким образом, отмечалась сильная (статистически значимая) зависимость этого предиктора от времени. Это нарушало одно из основных условий применимости метода. Включение в регрессионную модель этого фактора как зависящую от времени ковариату позволило провести многофакторный анализ с приемлемым качеством модели.

Помимо указанных двух предположений (о пропорциональности рисков и логлинейной связи с предикторами), модель Кокса может быть применена только при соблюдении еще ряда условий. Одним

из них является предположение о независимости предикторов: объясняющие переменные не должны сильно коррелировать друг с другом. Мультиколлинеарность предикторов может привести к смещенным оценкам. Как правило, корреляция считается сильной и должна учитываться при коэффициентах корреляции более 0,7-0,8. На практике эта потенциальная проблема встречается достаточно часто, поскольку многие показатели сильно взаимосвязаны.

Есть разные способы устранения мультиколлинеарности: исключить одну из переменных (определив какая из них более важная по смыслу или обеспечивает лучшее качество модели) [34], однако часто это бывает неприемлемо, поскольку важна каждая из этих переменных. Также можно вычислить какую-то третью переменную. Например, широко распространена практика включения в регрессионную модель среднего артериального давления, но не систолического и диастолического одновременно [35], т.к. очевидно, что эти показатели будут коррелированы. Кроме того, при появлении данной проблемы можно предварительно провести факторный анализ [36, 37], заменить коррелирующие две (или больше) переменные на одну искусственную и включить ее в регрессионную модель [38]. Например, включение в многофакторную регрессионную модель фактора, оценивающего риск диабетической нефропатии – "гликемического фактора", который объединяет сильно коррелирующие между собой показатели: концентрацию глюкозы в плазме натощак, гликозилированный гемоглобин и гликозилированный сывороточный белок [39].

Также возможно включение в модель взаимодействия факторов. Однако последние два варианта могут существенно затруднить **клиническую** интерпретацию результатов анализа, а также делают невозможным оценку индивидуального влияния определенных составных факторов риска, даже если факторная нагрузка их компонентов определена. Тем не менее, возможность определения вероятности исхода сохраняется). Например, при расчете выживаемости реципиентов после трансплантации важными факторами риска являются срок ожидания трансплантации, возраст и коморбидный фон. Очевидно, что по мере увеличения возраста и ухудшения коморбидного фона постепенно (и можно даже предположить, что линейно) будет возрастать риск смерти реципиента. При этом, по мере увеличения срока ожидания коморбидный фон будет ухудшаться (а значит, риск смерти – возрастать) с большим темпом у пожилых пациентов по сравнению с молодыми [40]. Таким образом, даже эти три фактора порождают необходимость включения в регрессионную модель их взаимодействия с соответствующими коэффициентами. Добавление такого важного фактора, как наличие или отсутствие сахарного диабета еще в большей мере усложняет анализ (очевидно, что ухудшение коморбидного фона у пациентов

с диабетом происходит с большим темпом, чем у пациентов без диабета). Если проанализировать регрессионное уравнение, применяемое для расчета показателя ожидаемой продолжительности жизни после трансплантации (estimated post transplant survival) в современной системе распределения донорских почек в США [41], то можно заметить, что несколько слагаемых как раз представлены взаимодействием факторов.

Наблюдения должны быть независимыми. Это допущение может быть нарушено, если наблюдения группируются на основе какого-то неучтенного признака. Иногда такие кластеры могут породить многоуровневую иерархическую структуру. Например, наблюдения могут группироваться в зависимости от исследовательского центра. Причем в одних центрах могут накапливаться больные в более тяжелом состоянии (что очень актуально для России, учитывая неоднородность доступности нефрологической и трансплантологической помощи в разных регионах). Другим источником кластеризации может быть наличие зависимых наблюдений (в случае повторных измерений). В случае, если кластеризация присутствует в явном виде и объяснима, то могут применяться более сложные многоуровневые регрессионные модели: например, иерархические модели или модели со смешанными (фиксированными и случайными) эффектами.

В реальной практике достаточно редко все допущения метода соблюдаются спонтанно и не требуется никаких преобразований. Авторы обычно ограничиваются визуальным анализом остатков Шенфельда (Schoenfeld residuals) и мартингалных остатков (martingale residuals). Однако, если в статье вообще не приводится сведений о проверке допущений метода, необходимо отнестись к публикации с настороженностью.

В отличие от метода Каплана-Мейера регрессия Кокса моделирует функцию риска, а не выживаемость, но на ее основе можно получить скорректированную оценку выживаемости.

"Hazard" часто переводят как "риск". Такой перевод легче для понимания и нередко довольно близок к истине, тем не менее, не стоит полностью отождествлять эти понятия. Поскольку вероятность в данном случае отнесена ко времени, полученная оценка представляет собой по сути интенсивность. Hazard ratio, в свою очередь, это косвенная оценка относительного риска, которая представляет собой отношение значений двух интенсивностей. [42-44]

Анализ выживаемости при наличии конкурирующих рисков. Как и методы Каплана-Мейера и Нельсона-Аалена, регрессионная модель Кокса также имеет в своей основе предположение о неинформативном цензурировании, а значит, является заведомо предвзятой оценкой выживаемости в условиях наличия конкурирующих рисков. Оценки, полученные в результате применения регрессии Кокса,

учитывающей "смертность от всех причин" – "all cause mortality" (формула 3), относятся ко всему пулу больных, доживших до определенного момента. В свою очередь, при применении **причинно-специфической** регрессионной модели Кокса учитывается только событие интереса $D=k$ (например, смерть от определенной причины) – "cause-specific mortality", тогда как в случае наступления других (конкурирующих) событий, наблюдения цензурятся. Таким образом, полученные оценки относятся к пациентам, которые дожили до определенного момента **и не подверглись ни одному из конкурирующих событий** (например, исключению из листа ожидания или трансплантации) [27]:

$$h_k^{cs}(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t, D = k | T \geq t)}{\Delta t} \quad (7)$$

Одним из способов учесть конкурирующие события – это использование композитных конечных точек, которые объединяют несколько событий, наступление любого из которых может выступать в качестве события интереса. Использование композитных конечных точек позволяет уменьшить потребный объем выборки или время наблюдения и оценить совокупную связь с несколькими событиями [45]. Тем не менее этот метод не лишен недостатков. Интерпретация таких клинических исследований может быть сложной задачей, поскольку невозможно адекватно апостериорно оценить риск наступления каждого конкретного события.

Также необходимо учитывать, что некоторые события могут наступать раньше и таким образом маскировать те, что в большинстве своем наступают позднее, если пациент выбывает из исследования после наступления любого из событий [46, 47]. Чтобы избежать потери информации о последующих событиях, которые также могут представлять определенный интерес, могут быть использованы иерархические модели, что, в свою очередь, усложняет исследование [48].

Помимо этого, нельзя забывать, что несмотря на то, что такой подход не требует соблюдения допущения о независимости конкурирующих событий, он предполагает, что конкурирующие события имеют сходную природу или генез и равнозначны по направленности и силе эффекта [47]. Это допущение иногда не соблюдается. Например, в результате многофакторного анализа (методом пропорциональных рисков Кокса), оценивающего взаимосвязь между показателем панель-реактивных антител (PRA) и составной конечной точкой выбытия из листа ожидания – трансплантации или смерть в листе ожидания, можно прийти к парадоксальному выводу, что высокие значения PRA сопряжены с меньшим риском выбытия из листа [49]. Это даже можно объяснить новой политикой распределения органов UNOS [50], которая действительно позволила повысить вероятность трансплантации у высоко-сен-

сбилизированных кандидатов [51]. Тем не менее, в данном исследовании [49] это было вызвано объединением двух противоположных взаимоисключающих событий в одну композитную конечную точку. При анализе рисков с учетом конкурирующих событий увеличение PRA было сопряжено с ростом риска смерти и снижением риска выбытия из листа ожидания **по причине трансплантации**. При этом размер эффекта на риск второго события был значительно больше, чем на риск первого.

Вопрос использования оптимальных композитных конечных точек – краеугольный камень клинических исследований – активно обсуждается, в том числе и в нефрологии [46, 52-55].

Перспективным методом, популярность которого прошлые годы росла, является регрессионная модель конкурирующих рисков Файн и Грей (Fine J.P., Gray R.J.) [56]. В данном методе вероятность P события k у случайно выбранного субъекта определяется как вероятность события в промежутке времени $t \leq T < t + \Delta t$ среди субъектов, у которых еще не произошло событие интереса (k), **включая и тех пациентов, у которых произошло конкурирующее событие** [27]:

$$h_k^{sd}(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t, D = k | T \geq t \cup \{T < t, D \neq k\})}{\Delta t} \quad (8)$$

Поскольку пациенты, у которых произошли конкурирующие события, не цензурятся, а сохраняются в анализе (их присутствие смягчается постепенно уменьшающимся весовым коэффициентом), конкурирующие события оказывают непосредственное влияние на коэффициенты регрессии. Это позволяет моделировать функцию кумулятивной инцидентности (cumulative incidence function), на основе которой можно получить вероятность конкретного события в определенный момент времени с учетом значения предикторов. Иными словами, этот метод, в отличие от регрессионной модели Кокса, позволяет сделать индивидуальный прогноз для каждого отдельного субъекта, учитывая его персональные характеристики [57].

В условиях конкурирующих рисков метод Файн и Грей дает более адекватную оценку вероятности события интереса. Например, при оценке по методу Каплана-Мейера (оценивается только одно событие интереса, конкурирующие события цензурятся), через 10 лет нахождения в листе ожидания риск смерти составил 80,4% [95%ДИ 77,9; 88,6], исключения из листа – 77,9% [95%ДИ 65,4; 88,2], трансплантации – 63,6% [95%ДИ 58,3; 69]. Будет ли такая оценка верна при попытке оценить риски у пациента, который включен в лист ожидания (т.е. сделать приблизительный прогноз для пациента)? Конечно, нет. Такая оценка будет актуальна для только гипотетической ситуации, когда других событий, кроме события интереса произойти не может. Интерпретировать такую оценку можно так: среди пациентов, кото-

рым будет выполнена трансплантация, вероятность трансплантации через 10 лет в листе ожидания составляет 63,6%; среди пациентов, которые умрут, находясь в листе ожидания, вероятность смерти через 10 лет составляет 80,4% и т.д. Если мы допускаем, что в изучаемой группе субъектов могут произойти конкурирующие события, то нужно помнить, что маргинальная вероятность, что у больного произойдет любое из нескольких событий (каждое из которых может произойти только один раз), представляет собой сумму вероятностей всех событий и эта сумма не может превышать единицу (100%).

Существенное преимущество метода Файн и Грей перед оценкой Каплан-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. Кумулятивная инцидентность выбытия через 10 лет нахождения в листе ожидания, оцененная при помощи метода Файн и Грей, дает следующие вероятности: 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 [58]. И эта оценка будет актуальной для всех больных, включенных в ожидания.

Так же, как и регрессия Кокса, данный метод является полупараметрическим, предполагает пропорциональность рисков, независимость наблюдений и отсутствие сильной коррелированности предикторов.

Несмотря на то что два этих метода несколько похожи, они имеют в своей основе разные принципы, дают различные по смыслу оценки и, следовательно, требуют разной интерпретации. Регрессионная модель Кокса главным образом фокусируются на влиянии ковариат **на риск конкретного события**, регрессионная модель Файн и Грей – **на вероятности каждого из событий** при определенном значении ковариат. Конкурирующие события неразрывно связаны и являются результатом совокупного действия ряда факторов. При этом определенный фактор может влиять на риск конкурирующего события, не влияя непосредственно на риск события интереса. Тем не менее, это опосредованно повлияет на восприятие инцидентности всех событий. Если конкурирующие события цензурируются, то это должно быть **осознанным** выбором исследователя на основе стоящих перед ним задач. Таким образом, регрессия Кокса может быть методом выбора при исследовании причинно-следственных связей, в то время как регрессия Файн и Грей – при исследовании вероятности определенного исхода.

Регрессионная модель Файн и Грей приобретает все большую популярность, в том числе и в трансплантологии [49, 59-66].

Заключение

Анализ выживаемости пациентов может быть проведен при помощи разных методов. Каждый из них не является универсальным, а предназначен для определенных задач, имеет свои преимущества, недостатки и ограничения, а также – особенности клинической интерпретации результатов. Использование оптимального в каждом конкретном случае подхода обеспечит наибольшую объективность исследования.

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

Автор не имеет конфликта интересов

The author declares no conflict of interest

Список литературы

1. *Erdoğan S., Gülban O.T.* Alternative Confidence Interval Methods Used in the Diagnostic Accuracy Studies. *Comput Math Methods Med.* 2016; 2016:7141050. DOI: 10.1155/2016/7141050.
2. *du Prel J.B., Hommel G., Röhrig B. et al.* Confidence interval or p-value?: part 4 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.* 2009; 106(19):335-9. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0335.
3. *Braschel M.C., Svec I., Darlington G.A. et al.* A comparison of confidence interval methods for the intraclass correlation coefficient in community-based cluster randomization trials with a binary outcome. *Clin Trials.* 2016; 13(2):180-7. DOI: 10.1177/1740774515606377.
4. *Pulkstenis E., Robinson T.J.* Goodness-of-fit tests for ordinal response regression models. *Stat Med.* 2004 Mar 30;23(6):999-1014.
5. *Fagerland M.W., Hosmer D.W.* A goodness-of-fit test for the proportional odds regression model. *Stat Med.* 2013 Jun 15;32(13):2235-49. DOI: 10.1002/sim.5645.
6. *Carlin B.P., Hong H., Shamliyan T.A. et al.* Case Study Comparing Bayesian and Frequentist Approaches for Multiple Treatment Comparisons. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013. Report No.: 12(13)-EHC103-EF. AHRQ Methods for Effective Health Care.
7. *Bennett M.M., Crowe B.J., Price K.L. et al.* Comparison of Bayesian and frequentist meta-analytical approaches for analyzing time to event data. *J Biopharm Stat.* 2013;23(1):129-45. DOI: 10.1080/10543406.2013.737210.
8. *Kaplan E.L., Meier P.* Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958; 53(282):457-481
9. *Hobbs B.P.* On nonparametric hazard estimation. *J Biom Biostat.* 2015;6. pii: 232. DOI: 10.4172/2155-6180.1000232
10. *Xian Lin.* Survival Analysis: Models and Applications. John Wiley & Sons, 2012
11. *Li Y., Schaubel D.E., He K.* Matching methods for obtain-

ing survival functions to estimate the effect of a time-dependent treatment. *Stat Biosci.* 2014; 6(1):105-126.

12. *Kenab E.* Nonparametric survival analysis of infectious disease data. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol.* 2013; 75(2):277-303.

13. *Commenges D., Letenneur L., Joly P. et al.* Modelling age-specific risk: application to dementia. *Stat Med.* 1998; 17(17):1973-88.

14. *Bratt O., Drevin L., Akre O. et al.* Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. *J Natl Cancer Inst.* 2016; 108(10). pii: djw110. DOI: 10.1093/jnci/djw110.

15. *Røder M.A., Brasso K., Christensen I.J. et al.* Survival after radical prostatectomy for clinically localised prostate cancer: a population-based study. *BJU Int.* 2014; 113(4):541-7. DOI: 10.1111/bju.12065.

16. *Gavrilova N.S., Gavrilov L.A.* Mortality Trajectories at Extreme Old Ages: A Comparative Study of Different Data Sources on U.S. Old-Age Mortality. *Living 100 Monogr.* 2014; 2014. pii: <https://www.soa.org/Library/Monographs/Life/Living-To-100/2014/mono-li14-3a-gavrilova.pdf>.

17. *Ghosh D.* Proportional hazards regression for cancer studies. *Biometrics.* 2008; 64(1):141-8.

18. *Cleves M., Gould W.W., Marchenko Y.V.* An Introduction to Survival Analysis Using Stata, Revised Third Edition. Stata Press, 2016

19. *Зилькарнаев А.Б., Фоминых Н.М., Карданахшвили З.Б.* Сосудистый доступ и выживаемость пациентов на гемодиализе: особенности причинно-следственной связи. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2019;21(2):49-58. DOI: 10.15825/1995-1191-2019-2-49-58

Zulkarnaev A.B., Fominykh N.M., Kardanakhshvili Z.B. Vascular access and survival of patients with hemodialysis: features of cause-effect relationship. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2019;21(2):49-58. DOI: 10.15825/1995-1191-2019-2-49-58

20. *Saranya, Karthikeyan.* A Comparison study of Kaplan Meier and Nelson Aalen methods in survival analysis. *International journal for research in emerging science and technology.* 2(11): 34-38

21. *Gaynor J.J., Ciancio G., Guerra G. et al.* Lower tacrolimus trough levels are associated with subsequently higher acute rejection risk during the first 12 months after kidney transplantation. *Transpl Int.* 2016;29(2):216-26. DOI: 10.1111/tri.12699

22. *Stel V.S., Dekker F.W., Tripepi G. et al.* Survival analysis I: the Kaplan-Meier method. *Nephron Clin Pract.* 2011; 119(1):c83-8. DOI: 10.1159/000324758

23. *Colosimo E., Ferreira F., Oliveira M. et al.* Empirical comparisons between Kaplan-Meier and Nelson-Aalen survival function estimators. *J. Stat. Comput. Simul.* 2002; 72(4): 299-308. DOI: 10.1080/00949650212847

24. *Wolbers M., Koller M.T., Stel V.S. et al.* Competing risks analyses: objectives and approaches. *Eur Heart J.* 2014; 35(42):2936-41. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu131

25. *van Londen M., Aarts B.M., Deetman P.E. et al.* Post-Transplant Hypophosphatemia and the Risk of Death-Censored Graft Failure and Mortality after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(8):1301-1310. DOI:

10.2215/CJN.10270916

26. *Eide I.A., Halden T.A.S., Hartmann A. et al.* Associations Between Posttransplantation Diabetes Mellitus and Renal Graft Survival. *Transplantation.* 2017;101(6):1282-1289. DOI: 10.1097/TP.0000000000001259

27. *Austin PC, Lee DS, Fine JP.* Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation.* 2016; 133(6):601-9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017719

28. *Taber D.J., Gebregziabber M., Payne E.H. et al.* Overall Graft Loss Versus Death-Censored Graft Loss: Unmasking the Magnitude of Racial Disparities in Outcomes Among US Kidney Transplant Recipients. *Transplantation.* 2017;101(2):402-410. DOI: 10.1097/TP.0000000000001119

29. *Cox D.R.* Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B.* 1972; 34(2): 187-220

30. *Gao H., Liu Y., Zhang T. et al.* Parametric proportional hazards model for mapping genomic imprinting of survival traits. *J Appl Genet.* 2013; 54(1):79-88. DOI: 10.1007/s13353-012-0120-2

31. *Austin P.C., Lee D.S., Fine J.P.* Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation.* 2016; 133(6):601-9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017719

32. *Cameron A.C., Trivedi P.K.* Microeconometrics: Methods and Applications. Cambridge University Press, 2005

33. *Austin P.C.* Generating survival times to simulate Cox proportional hazards models with time-varying covariates. *Stat Med.* 2012; 31(29):3946-58. DOI: 10.1002/sim.5452

34. *Tang Y., Chen J., Huang K. et al.* The incidence, risk factors and in-hospital mortality of acute kidney injury in patients after abdominal aortic aneurysm repair surgery. *BMC Nephrol.* 2017; 18(1):184. DOI: 10.1186/s12882-017-0594-6.

35. *Kaufmann K.B., Baar W., Silbach K. et al.* Modifiable Risk Factors for Delayed Graft Function After Deceased Donor Kidney Transplantation. *Prog Transplant.* 2019: 1526924819855357. DOI: 10.1177/1526924819855357.

36. *Rodríguez Castellanos F.E., Domínguez Quintana F., Soto Abraham V. et al.* Classification of Acute Rejection Episodes in Kidney Transplantation: a Proposal Based on Factor Analysis. *Iran J Kidney Dis.* 2018; 12(2):123-131.

37. *Almutary H., Douglas C., Bonner A.* Multidimensional symptom clusters: an exploratory factor analysis in advanced chronic kidney disease. *J Adv Nurs.* 2016; 72(10):2389-400. DOI: 10.1111/jan.12997.

38. *Ob J.H., Thor M., Olsson C. et al.* A Factor Analysis Approach for Clustering Patient Reported Outcomes. *Methods Inf Med.* 2016; 55(5):431-439.

39. *Zheng W., Chen L.* Factor analysis of diabetic nephropathy in Chinese patients. *Diabetes Metab Syndr.* 2011; 5(3):130-6. DOI: 10.1016/j.dsx.2012.02.018.

40. *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

41. OPTN.transplant.hrsa.gov [Internet]. OPTN policies (last updated 10/01/2019). 2019. Available at: https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1200/optn_policies.pdf

42. *Olivier J., May W.L., Bell M.L.* Relative effect sizes for measures of risk. *Communications in Statistics – Theory and Methods*. 2017; 46(14): 6774-6781. DOI: 10.1080/03610926.2015.1134575
43. *Brody T.* *Clinical Trials, 2nd ed. Study Design, Endpoints and Biomarkers, Drug Safety, and FDA and ICH Guidelines.* Academic Press, 2016
44. *Sedgwick P., Joeke K.* Interpreting hazard ratios. *BMJ*. 2015;351:h4631 DOI: 10.1136/bmj.h4631
45. *Sankoh A.J., Li H., D'Agostino R.B. Sr.* Use of composite endpoints in clinical trials. *Stat Med*. 2014; 33(27):4709-14. DOI: 10.1002/sim.6205
46. *Srinivas T.R., Ho B., Kang J. et al.* Post hoc analyses: after the facts. *Transplantation*. 2015;99(1):17-20. DOI: 10.1097/TP.0000000000000581
47. *Rauch G., Rauch B., Schüler S. et al.* 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
48. *Dong G., Li D., Ballerstedt S. et al.* A generalized analytic solution to the win ratio to analyze a composite endpoint considering the clinical importance order among components. *Pharm Stat*. 2016;15(5):430-7. DOI: 10.1002/pst.1763
49. *Sapir-Pichhadze R., Pintilie M., Tinckam K.J. et al.* Survival Analysis in the Presence of Competing Risks: The Example of Waitlisted Kidney Transplant Candidates. *Am J Transplant*. 2016 Jul;16(7):1958-66. DOI: 10.1111/ajt.13717
50. *Chopra B., Sureshkumar K.K.* 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
51. *Hahn A.B., Mackey M., Constantino D. et al.* The new kidney allocation system does not equally advantage all very high cPRA candidates – A single center analysis. *Hum Immunol*. 2017; 78(1):37-40. DOI: 10.1016/j.humimm.2016.10.010
52. *Monchaud C., Marin B., Estenne M. et al.* Consensus conference on a composite endpoint for clinical trials on immunosuppressive drugs in lung transplantation. *Transplantation*. 2014;98(12):1331-8. DOI: 10.1097/TP.0000000000000235
53. *Weldegiorgis M., de Zeeuw D., Heerspink H.J.* Renal end points in clinical trials of kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015; 24(3):284-9. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000118.
54. *White C.A., Siegal D., Akbari A. et al.* Use of kidney function end points in kidney transplant trials: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56(6):1140-57. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.08.015.
55. *Weldegiorgis M., de Zeeuw D., Dwyer J.P. et al.* Is Chronic Dialysis the Right Hard Renal End Point To Evaluate Renoprotective Drug Effects? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12(10):1595-1600. DOI: 10.2215/CJN.09590916.
56. *Fine J.P., Gray R.J.* A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;94(446):496-509
57. *Andersen P.K., Geskus R.B., de Witte T. et al.* Competing risks in epidemiology: possibilities and pitfalls. *Int J Epidemiol*. 2012 Jun;41(3):861-70. DOI: 10.1093/ije/dyr213
58. *Ватазин А.В., Зулкарнаев А.Б., Степанов В.А.* Анализ выживаемости пациентов в листе ожидания трансплантации почки с позиции конкурирующих рисков. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019;21(1):35-4 DOI: 10.15825/1995-1191-2019-1-35-455.
59. *Vatazin A.V., Zulkarnaev A.B., Stepanov V.A.* Survival analysis of patients in the waiting list for kidney transplantation in terms of competing risks. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2019;21(1):35-45. DOI: 10.15825/1995-1191-2019-1-35-45
60. *Arce C.M., Lenihan C.R., Monte-Rath M.E. et al.* Comparison of longer-term outcomes after kidney transplantation between Hispanic and non-Hispanic whites in the United States. *Am J Transplant*. 2015;15(2):499-507. DOI: 10.1111/ajt.13043
61. *Arce C.M., Goldstein B.A., Mitani A.A. et al.* Differences in access to kidney transplantation between Hispanic and non-Hispanic whites by geographic location in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(12):2149-57. DOI: 10.2215/CJN.01560213
62. *Kim H., An J.N., Kim D.K. et al.* Elderly Peritoneal Dialysis Compared with Elderly Hemodialysis Patients and Younger Peritoneal Dialysis Patients: Competing Risk Analysis of a Korean Prospective Cohort Study. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131393. DOI: 10.1371/journal.pone.0131393
63. *Sapir-Pichhadze R., Pintilie M., Tinckam K. et al.* Survival Analysis in the Presence of Competing Risks: The Example of Waitlisted Kidney Transplant Candidates. *Am J Transplant*. 2016; 16(7):1958-66. DOI: 10.1111/ajt.13717.
64. *van Geloven N., le Cessie S., Dekker F.W. et al.* Transplant as a competing risk in the analysis of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32(suppl_2):ii53-ii59. DOI: 10.1093/ndt/gfx012.
65. *Noordzij M., Leffondré K., van Stralen K.J. et al.* When do we need competing risks methods for survival analysis in nephrology? *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(11):2670-7. DOI: 10.1093/ndt/gft355.
66. *Kiberd B.A., Tennankore K.K.* Lifetime risks of kidney donation: a medical decision analysis. *BMJ Open*. 2017; 7(8):e016490. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016490.
67. *Naik A.S., Sakhuja A., Cibrik D.M. et al.* The Impact of Obesity on Allograft Failure After Kidney Transplantation: A Competing Risks Analysis. *Transplantation*. 2016; 100(9):1963-9. DOI: 10.1097/TP.0000000000000983.

Дата получения статьи: 22.07.2019

Дата принятия к печати: 12.11.2019

Submitted: 22.07.2019

Accepted: 12.11.2019