

Особенности анализа выживаемости на примере пациентов в «листе ожидания» трансплантации почки

Зулькарнаев А.Б.

Московский областной научно-исследовательский клинический институт (МОНКИ) им. М.Ф. Владимирского
Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корпус 6

РЕЗЮМЕ

Анализ выживаемости является одним из самых распространенных методов статистического анализа в медицине. Статистический анализ вероятности трансплантации (или смерти) в зависимости от времени ожидания в «листе ожидания» – редкий случай, когда анализ выживаемости применяется действительно для оценки времени до наступления события, а не для косвенной оценки рисков. Однако чтобы оценка была адекватной, причина цензурирования должна быть независима от интересующего исхода. Больные в листе ожидания подвержены риску не только умереть, они могут быть исключены из этого листа по причине ухудшения коморбидного фона или в результате трансплантации почки. Оценки Каплана – Мейера, Нельсона – Аалена, как и причинно-специфическая регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса, являются заведомо предвзятыми оценками выживаемости в условиях наличия конкурирующих рисков. Поскольку конкурирующие события цензурятся, непосредственно оценить влияние ковариат на их частоту невозможно, так как отсутствует прямая связь между регрессионными коэффициентами и интенсивностью событий. Определение медианного времени ожидания на основе такого анализа порождает смещение отбора, что неизбежно приводит к предвзятой оценке.

Таким образом, в условиях конкурирующих рисков эти методы позволяют исследовать особенности причинно-следственных связей, но не дают возможность сделать индивидуальный прогноз вероятности конкретного события. В регрессионной модели конкурирующих рисков коэффициенты регрессии монотонно связаны с кумулятивной функцией инцидентности и конкурирующие события оказывают непосредственное влияние на коэффициенты регрессии. Существенное ее преимущество – это аддитивный характер функций кумулятивной инцидентности, всех возможных событий. При изучении этиологических ассоциаций лучше использовать регрессионную модель Кокса, которая позволяет оценить размер эффекта различных факторов. Регрессионная модель конкурирующих рисков, в свою очередь, имеет большую прогностическую ценность и позволяет оценить вероятность конкретного исхода в течение определенного времени у отдельно взятого пациента.

Ключевые слова: анализ выживаемости, статистика, причинно-специфический риск, метод Каплана – Мейера, модель пропорциональных рисков Кокса, регрессионная модель Файна и Грея, конкурирующий риск.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работы выполнены на средства гранта президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых (№ МД-2253.2018.7). Данный источник финансирования не участвовал в определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также принятии решения опубликовать полученные результаты.

Для цитирования: Зулькарнаев А.Б. Особенности анализа выживаемости на примере пациентов в «листе ожидания» трансплантации почки. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (2): 215–222. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-215-222>.

✉ Зулькарнаев Алексей Батыргареевич, e-mail: 7059899@gmail.com.

УДК 616.61-089.819.843-089.191.2-036.8

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-215-222>

Features of survival analysis on patients on the «waiting list» for kidney transplantation

Zulkarnaev A.B.*Moscow Regional Research and Clinical Institute**Building 6, 61/2, Schebekina Str., 129110, Moscow, Russian Federation*

ABSTRACT

Survival analysis is one of the most common methods of statistical analysis in medicine.

The statistical analysis of the transplantation (or death) probability dependent on the waiting time on the "waiting list" is a rare case when the survival analysis is used to estimate the time before the event rather than to indirectly assess the risks. However, for an assessment to be adequate, the reason for censoring must be independent of the outcome of interest. Patients on the waiting list are not only at risk of dying, they can be excluded from the waiting list due to deterioration of the comorbid background or as a result of kidney transplantation. Kaplan – Meier, Nelson – Aalen estimates, as well as a cause-specific Cox proportional hazards regression model, are consciously biased estimates of survival in the presence of competing risks. Since competing events are censored, it is impossible to directly assess the impact of covariates on their frequency, because there is no direct relationship between the regression coefficients and the intensity of these events. The determination of the median waiting time on the basis of such analysis generates a selection bias, which inevitably leads to a biased assessment.

Thus, in presence of competing risks, these methods allow us to investigate the features of cause-and-effect relationships, but do not allow us to make a prediction of the individual probability of a particular event based on the value of its covariates. In the regression model of competing risks, the regression coefficients are monotonically related to the cumulative incidence function and the competing events have a direct impact on the regression coefficients. Its significant advantage is the additive nature of the cumulative incidence functions of all possible events. In the study of etiological associations, it is better to use Cox regression model, which allows to estimate the size of the effect of various factors. The regression model of competing risks, in turn, has a greater prognostic value and allows to estimate the probability of a specific outcome within a certain time in a single patient.

Key words: survival analysis, statistics, cause-specific risk, Kaplan – Meier method, Cox proportional hazards model, Fine and Gray regression model, competing risk.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Source of financing. The funds of the grant of the president of the Russian Federation for the state support of young Russian scientists № MD-2253.2018.7 were used in the work. This source of funding was not involved in determining the structure of the study, data collection, analysis and interpretation, as well as the decision to publish the results.

Zulkarnaev A.B. Features of survival analysis on patients on the «waiting list» for kidney transplantation. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (2): 215–222. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-215-222>.

ВВЕДЕНИЕ

Анализ выживаемости является одним из самых распространенных методов статистического анализа в медицине. Наиболее часто используются процедура (ниже – метод) Каплана – Мейера и регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса. В условиях наличия конкурирующих рисков практическое применение этих методов

сопряжено с рядом особенностей и ограничений, а также требует специфической клинической интерпретации.

С момента появления указанных методов были разработаны новые способы анализа выживаемости, которые позволяют существенно дополнить имеющиеся возможности научных изысканий. Рассмотрим эти методы подробнее.

ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ВЫЖИВАЕМОСТИ

В основе оценки выживаемости пациентов в листе ожидания (ЛО) обычно лежит подход «время до наступления события» (time-to-event). Отличительной особенностью практического применения такого подхода является наличие неполных, т.е. цензурированных наблюдений. Исследователь фиксирует факт того, что событие (допустим, смерть или трансплантация) произошло, а также время от начала наблюдения до события. Если пациент выбывает из исследования до наступления события, такое наблюдение считается цензурированным, и все, что может зафиксировать исследователь, – это время от начала исследования до выбытия пациента.

Наиболее распространенным методом анализа в условиях цензурированных наблюдений является процедура, названная в честь Эдварда Каплана (Edward Lynn Kaplan) и Пола Мейера (Paul Meier) [1]. Выживаемость – процесс не случайный, а представляет собой функцию, зависящую от времени. Пусть T – время до наступления события, непрерывная случайная величина. В результате применения процедуры Каплана – Мейера мы получаем кривую, которая представляет собой функцию выживаемости («дожития», survival function), или, используя технический термин, – функцию надежности (reliability function): $S(t) = P(T \geq t)$. Иными словами, значение этой функции представляет собой вероятность P не умереть по прошествии определенного времени t , при условии, что пациент дожил до этого момента.

Этот метод, позволяющий эмпирически оценить вероятность пережить определенное время при наличии цензурированных наблюдений, получил большое распространение благодаря доступности в большинстве статистических пакетов и возможности его применения без априорной информации о виде функции выживаемости (что дает возможность охарактеризовать его как непараметрический). В то же время этот метод не лишен недостатков, среди которых можно выделить позволяет оценить влияние на выживаемость только одного категориального предиктора (например, модальность диализной терапии или пол) и отсутствие возможности провести коррекцию на ковариаты (например, возраст и длительность диализной терапии и др.), а также предположение о неинформативном цензурировании [2].

Процедуру Каплана – Мейера также можно применить для оценки не функции выживаемости, а опосредованной оценки обратной функции –

риска, которую часто именуют функцией отказов (failure function): $F(t) = 1 - S(t)$. Альтернативой этому подходу может быть оценка кумулятивного риска $H(t)$ (cumulative hazard rate) по методу Нельсона – Аалена (Nelson – Aalen) [3, 4]. Этот метод также непараметрический и применяется в случае цензурированных наблюдений. Не стоит путать оценки риска $F(t)$, выживаемости $S(t)$ и кумулятивного риска $H(t)$. Значение $F(t)$ можно интерпретировать как вероятность, что у случайно выбранного субъекта событие произойдет как минимум один раз по прошествии времени t , значение $S(t)$ представляет собой вероятность того, что у случайно выбранного субъекта к моменту t событие не произойдет ни разу. Значение функции $H(t)$ не имеет непосредственной вероятностной интерпретации и представляет собой ожидаемое количество событий у случайно выбранного субъекта к моменту t , если бы субъект мог бы испытать событие более одного раза. Таким образом, значение кумулятивного риска может превышать единицу. Несмотря на то, что в контексте анализа выживаемости значения кумулятивного риска более единицы затрудняют интуитивную интерпретацию, этот метод достаточно широко применяется. Если событие может произойти более одного раза (например, эпизод острого отторжения трансплантата), такая оценка будет наглядна и легко интерпретируема.

Поскольку функции выживаемости и кумулятивного риска связаны отношением $H(t) = -\ln\{S(t)\}$, тогда $S(t) = \exp\{-H(t)\}$, они позволяют непосредственно или косвенно оценить одни и те же параметры. При этом значения, рассчитанные на основе оценок Каплана – Мейера и Нельсона – Аалена, асимптотически эквиваленты. В целом метод имеет те же преимущества, недостатки и ограничения, что и оценка Каплана – Мейера [5, 6].

ОЦЕНКА ФУНКЦИИ РИСКА

Потенциально влияние предикторов на выживаемость можно оценить, например, методом линейной логистической регрессии, предложенным Дэвидом Коксом (David Roxbee Cox) в 1958 г. [7]. Однако этот метод не допускает наличия неполных наблюдений. Полупараметрическая регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса, предложенная им в 1972 г. [8], рассматривает «опасность» (hazard) в качестве меры риска как функцию, зависящую от времени. Она моделирует влияние предикторов на уровень опасности (hazard rate) с учетом периода наблюдения

и допускает наличие неполных (цензурированных) наблюдений. Функция риска $h(t)$ описывает мгновенную вероятность события для субъектов, которые все еще подвержены риску.

Поскольку в данном случае вероятность отнесена ко времени (интервалу Δt), $h(t)$ можно трактовать как частный случай функции интенсивности. В общем виде уравнение модели представляет собой произведение двух функций: базовой функции риска, одинаковой для всех наблюдений и зависящей только от времени, и экспоненты суммы изучаемых предикторов модели с соответствующими коэффициентами [9, 10]. Таким образом, это уравнение мультипликативно, т.е. эффект предикторов умножается на базовую функцию риска. Одним из основных допущений модели является условие пропорциональности рисков (т.е. риск наступления события для любых двух объектов в каждый интервал времени пропорционален, что свидетельствует о независимости его от времени).

Согласно Д. Коксу, если предположение о пропорциональной опасности верное, можно оценить размер эффекта без учета функции базовой опасности. Таким образом, очевидно, что пропорциональность рисков – основополагающий фактор, определяющий возможность применения этого метода [9]. Если это допущение о пропорциональности рисков не соблюдается, возможно применение регрессии Кокса с ковариатами, зависящими от времени [11].

Модель пропорциональных рисков Кокса является полупараметрической, поскольку не предполагает наличия априорной информации о базовой функции отказов (непараметрический компонент), однако определен вид (логлинейный) регрессионной функции (параметрический компонент). Если же определены оба компонента, то модель можно охарактеризовать как параметрическую (при этом ее часто именуют не моделью Кокса, а согласно распределению функции опасности: например, пропорциональных рисков Вейбулла, Гомперца и др.) [12].

В отличие от оценки Каплана – Мейера, регрессия Кокса моделирует функцию риска, а не выживаемость. Тем не менее она позволяет получить скорректированную оценку выживаемости. Данная модель не предполагает определение абсолютного риска, но может быть использована для оценки относительного риска. В качестве меры относительного риска выступает показатель «hazard ratio» (HR).

При таком анализе (Каплана – Мейера, Нельсона – Аалена и регрессионной модели Кокса)

исследователь учитывает только одно «событие интереса». При наступлении другого (конкурирующего) события, наблюдения цензурируются, т.е., иначе говоря, попросту не учитываются при дальнейшем анализе. В таком случае, чтобы оценка риска во времени была правильной, причина цензурирования должна быть независима от интересующего исхода (неинформативное цензурирование).

Иными словами, пациенты, подвергшиеся цензурированию в определенный момент времени, должны быть подвержены риску наступления события интереса так же, как и те пациенты, которые все еще наблюдаются в этот момент. В реальных условиях такое бывает редко. Больные в листе ожидания подвержены риску не только умереть, они могут быть исключены из ЛО по причине ухудшения коморбидного фона или в результате трансплантации почки. Смерть пациента в ЛО, например, исключает возможность трансплантации (событие интереса). Когда возникновение события, представляющего интерес, исключается другим событием, допущение независимости нарушается (информативное цензурирование). Эти события не являются полностью независимыми и называются конкурирующими, а риск их наступления – конкурирующим риском [13].

АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ НАЛИЧИИ КОНКУРИРУЮЩИХ РИСКОВ

Наиболее известные методы анализа конкурирующих рисков – это причинно-специфическая модель пропорциональных рисков Кокса (cause-specific Cox proportional hazards model), модель подраспределения пропорциональных рисков (subdistribution proportional hazards model), также известная как регрессионная модель конкурирующих рисков Файна и Грея (Fine and Gray competing risk regression model) и более сложные модели смеси.

Причинно-специфическая модель пропорциональных рисков Кокса. К концу 1970–1980-х гг. были созданы теоретические предпосылки, которые позволили предложить новые виды анализа выживаемости в условиях конкурирующих рисков [14]. Так, в 1978 г. R.L. Prentice и соавт. предложили использовать причинно-специфическую модель пропорциональных рисков Кокса [15]. Важно правильно интерпретировать результаты такого анализа. Функция риска конкретного события представляет собой мгновенную вероятность события k (например, смерти в листе ожидания) среди пациентов, которые дожили до

данного момента и не подверглись ни одному из конкурирующих событий (исключение из листа ожидания или трансплантация) [9]. Однако при таком подходе конкурирующие события игнорируются (цензурируются), поэтому непосредственно оценить влияние ковариат на их частоту невозможно, так как отсутствует прямая связь между регрессионными коэффициентами и интенсивностью событий.

Важной особенностью такого причинно-специфического подхода, реализуемого при помощи модели пропорциональных рисков Кокса, является то, что в отличие от метода Каплана – Мейера для получения достоверных оценок не требуется независимости конкурирующих событий. Однако важно понимать, что поскольку конкурирующие события рассматриваются как цензурированные наблюдения (как и в случае применения метода Каплана – Мейера), полученные оценки (причинно-специфический относительный риск – *cause-specific hazard ratio*) относятся к тем пациентам, у которых (еще) не произошло событие интереса или конкурирующее событие [16]. Оценки Каплана – Мейера, Нельсона – Аалена, как и регрессия Кокса, являются заведомо предвзятыми оценками выживаемости в условиях наличия конкурирующих рисков.

Регрессионная модель конкурирующих рисков. В 1999 г. Файн и Грей предложили подход, получивший значительную популярность, который основан на подраспределении функции риска (*hazard subdistribution*) – регрессионную модель конкурирующих рисков [17]. В этой модели коэффициенты регрессии монотонно связаны с кумулятивной функцией инцидентности (*cumulative incidence function, CIF*), и конкурирующие события оказывают непосредственное влияние на коэффициенты регрессии. Данный метод также предполагает пропорциональность рисков.

Подраспределение риска события k определяется как вероятность субъекта подвергнуться этому событию в бесконечно малом промежутке времени среди пациентов, у которых это событие еще не произошло, включая и тех пациентов, у которых произошло конкурирующее событие [9]. В модели конкурирующих рисков пациенты, у которых наступило конкурирующее событие, не цензурируются, а сохраняются в анализе (их присутствие при этом смягчается постепенно уменьшающимся весовым коэффициентом) [18, 19].

Существенное преимущество регрессии конкурирующих рисков Файна и Грея перед регрессией Кокса – это аддитивный характер функций кумулятивной инцидентности. Совокупная вероятность всех событий разделяется на составляющие

ее вероятности каждого события. Таким образом, в любой момент времени вероятность всех событий представляет собой сумму вероятностей событий, представляющего интерес, и вероятности конкурирующих событий. Поскольку существует прямая связь между ковариатами и кумулятивной функцией инцидентности, регрессионная модель конкурирующих рисков обеспечивает более точный индивидуальный прогноз на основе значения ковариат. Иными словами, она позволяет оценить вероятность каждого события, учитывая характеристики пациента [19].

Эта модель приобретает все большую популярность несмотря на то, что представлена в тяжелых для освоения пакетах – Stata, SAS, R и др. Примерами могут быть анализ риска утраты функции трансплантата (конкурирующее событие – смерть с функционирующим трансплантатом) [20], анализ вероятности трансплантации (конкурирующее событие – смерть в ЛО) [21, 22] или анализ факторов риска смерти у пациентов на перитонеальном диализе и гемодиализе (конкурирующее событие – смена модальности диализной терапии) [23].

Функция выживаемости (или риска) не всегда носит унимодальный характер и может быть описана при помощи классических статистических распределений. Если функция выживаемости носит мультимодальный характер, то параметрическая статистическая модель с приемлемой точностью может быть основана на сочетании двух (например, экспоненциальное и гамма, экспоненциальное и Вейбулла, гамма и Вейбулла) [24] или трех распределений (экспоненциальное, гамма, Вейбулла) [25]. Также были предложены более гибкие распределения времени выживания, например обобщенное трехпараметрическое гамма-распределение [26]. В случае гетерогенных данных при правильном подборе распределения параметрические модели обладают большей мощностью по сравнению с полупараметрическими – регрессией Кокса или Файна и Грея. При решении вопроса о правомочности использования параметрической регрессионной модели проверка на соответствие плотности распределения определенному закону обычно сводится к анализу распределения остатков модели при помощи одного из критериев согласия.

Альтернативные методы оценки выживаемости. Другой подход был предложен M.G. Larson и G.E. Dinse в 1985 г. В этом подходе конкурирующие риски анализируются путем выражения совместного распределения: маргинального распределения вероятности конкретного события K

и условного распределения времени T до наступления соответствующего события: $P(K, T) = P(x = K) \times P(T < t | x = K)$ [27]. Значение $P(x = K)$ можно интерпретировать как вероятность, например, трансплантации (при этом сумма вероятностей трансплантации, исключения из ЛО и смерти в ЛО не может быть больше единицы), а площадь под условной функцией выживаемости $1 - P(T < t | x = K)$ – как среднее время ожидания среди трансплантированных пациентов. Для оценки влияния интересующих ковариат на тип событий может быть использована полиномиальная логистическая регрессия, для оценки их влияния на время отказа (конкретного события) – параметрическая (кусочно-экспоненциальная) регрессионная модель пропорциональных рисков [14]. Авторы с успехом применили свою модель к анализу результатов трансплантации сердца, где событием интереса была смерть в результате отторжения трансплантата, а конкурирующим событием – смерть от других причин [27].

Похожий подход, но основанный на полупараметрической модели пропорциональных рисков, был предложен А.У.С. Кук в 1992 г. [28]. Также известен альтернативный подход – вертикальное моделирование, предложенный М.А. Nicolaie и соавт. в 2010 г. В его основе лежит иной принцип факторизации совместного распределения вероятности конкретных событий и времени наступления этих событий. Это распределение может быть представлено как совместное распределение времени наступления каждого из событий и относительное распределение вероятности конкретного события в определенный момент: $P(T, K) = P(T < t) \times P(x = K | t = T)$ [29, 30].

При трансплантации почек информация о среднем времени ожидания с учетом риска всех возможных (конкурирующих) событий представляет собой не только интерес для пациента, но и дает важную информацию доктору, позволяя выбрать оптимальный вариант лечения на данном этапе при конкретных обстоятельствах. Например, ждать хорошей совместимости или выполнить трансплантацию, учитывая совместимость по только HLA-DR локусу? То есть сделать индивидуальный прогноз, на основе которого выбрать подход, обеспечивающий наибольшую расчетную продолжительность жизни. Метод, предложенный М.Г. Larson и Г.Е. Dinse, лег в основу другого интересного исследования [31]. Авторы использовали параметрическую регрессионную модель смеси (parametric mixture regression model) для оценки долгосрочной вероятности двух конкурирующих событий: трансплантации

и смерти на диализе, а также среднего времени до каждого из этих событий с учетом различных факторов (возраст, группа крови, индекс массы тела, причина хронической болезни почек, наличие сахарного диабета, кардиоваскулярных и онкологических заболеваний, время на диализе, наличие анти-HLA антител, регион проживания и др.). Несмотря на существующий скепсис в отношении применимости регрессионных моделей для индивидуального прогноза, этот подход оказался весьма эффективным: валидация модели показала ее приемлемую точность [32]. При прогнозе на 5 лет площадь под ROC кривой составила 0,72 (95%-й ДИ 0,68; 0,76).

ОСОБЕННОСТИ АНАЛИЗА ВЫЖИВАЕМОСТИ КАНДИДАТОВ НА ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПОЧКИ

Следует отметить, что статистический анализ вероятности трансплантации (или смерти) в зависимости от времени ожидания в «листе ожидания» – редкий случай, когда анализ выживаемости применяется действительно для оценки времени до наступления события, а не для косвенной оценки рисков в зависимости от применяемого метода лечения. Крупные национальные регистры предоставляют обобщенную информацию о сроке ожидания трансплантации. Однако возможность индивидуального прогноза (а такой прогноз, с практической точки зрения, представляет наибольший интерес) сопряжена с двумя объективными трудностями.

Во-первых, среднее время ожидания определено для пациентов, получивших трансплантат, а не для всего пула пациентов в ЛО, подверженных также риску исключения и смерти. Чаще всего такой анализ проводится при помощи метода Каплана – Мейера, который позволяет оценить долю пациентов, которые все еще ожидают трансплантации в определенный момент времени. Однако пациенты, исключенные из ЛО не по причине трансплантации, подвергаются цензурированию или вовсе не учитываются при расчете времени ожидания. Определение медианного времени ожидания на основе такого анализа порождает смещение отбора, что неизбежно приводит к предвзятой оценке, поскольку он не принимает во внимание важный факт, что значительная доля кандидатов не подвергнется трансплантации [33], а, например, половина кандидатов старше 60 лет умрет до трансплантации [34].

Во-вторых, время ожидания трансплантации может варьироваться в широких пределах, что определяется совокупностью индивидуальных факторов (группа крови, HLA-фенотип, иммунизация

против HLA, особенности трансплантационного центра и др.). Это требует субъективной интерпретации результатов эпидемиологических исследований, целью которых, как правило, является не индивидуальный прогноз, а выявление факторов, связанных с увеличением срока ожидания трансплантации или смерти до трансплантации.

При изучении этиологических ассоциаций (причинной-следственной связи различных факторов и исхода) лучше использовать регрессионную модель Кокса, которая позволяет оценить размер эффекта различных факторов. Регрессионная модель конкурирующих рисков Файна и Грея, в свою очередь, имеет большую прогностическую ценность и позволяет оценить вероятность конкретного исхода в течение определенного времени у отдельно взятого пациента [9, 16, 35]. Тем не менее как этиологический, так и прогностический аспекты трудно разделить, когда целью является информирование пациентов в условиях конкурирующих рисков. Важно учитывать не только средний срок ожидания трансплантата, но и вероятность трансплантации как таковой, а также вероятности других событий.

Исторически сложилось так, что функция кумулятивной инцидентности отражает информацию, вторичную по отношению к выживаемости или функции риска. Важно понимать разницу между этими методами, поскольку они дают разные по сути оценки и, соответственно, требуют различной интерпретации. Если первый подход фокусируется на влиянии ковариат на риск конкретного события, то второй является более описательным и делает акцент на вероятности каждого из событий. Для лучшего понимания различий этих методов важно помнить, что определенный показатель может увеличивать инцидентность конкретного события, снижая инцидентность других событий, не влияя непосредственно на интенсивность события интереса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ выживаемости может быть выполнен с использованием разных методов, каждый из которых предназначен для определенных задач, имеет свои преимущества, недостатки и ограничения. Использование оптимального в каждом конкретном случае подхода обеспечит наибольшую объективность исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kaplan E.L., Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Stat. Assoc.* 1958; 53 (282): 457–481.
2. Stel V.S., Dekker F.W., Tripepi G., Zoccali C., Jager K.J. Survival analysis I: the Kaplan – Meier method. *Nephron Clin. Pract.* 2011; 119 (1): c83–88. DOI: 10.1159/000324758.
3. Hobbs B.P. On nonparametric hazard estimation. *J. Biom. Biostat.* 2015; 6 (2): 232. DOI: 10.4172/2155-6180.1000232.
4. Xian Liu. Survival analysis: models and applications. John Wiley & Sons, 2012: 457.
5. Colosimo E., Ferreira F., Oliveira M., Sousa C. Empirical comparisons between Kaplan – Meier and Nelson – Aalen survival function estimators. *J. Stat. Comput. Simul.* 2002; 72 (4): 299–308. DOI: 10.1080/00949650212847.
6. Saranya P., Karthikeyan S.M. A comparison study of Kaplan – Meier and Nelson – Aalen methods in survival analysis. *International Journal for Research in Emerging Science and Technology.* 2015; 2 (11): 34–38.
7. Cox D.R. The regression analysis of binary sequences. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological).* 1958; 20 (2): 215–242.
8. Cox D.R. Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B.* 1972; 34 (2): 187–220.
9. 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): 601–609. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017719.
10. Stel V.S., Dekker F.W., Tripepi G., Zoccali C., Jager K.J. Survival analysis II: Cox regression. *Nephron Clin. Pract.* 2011; 119 (3): c255–260. DOI: 10.1159/000328916.
11. Austin P.C. Generating survival times to simulate Cox proportional hazards models with time-varying covariates. *Stat. Med.* 2012; 31 (29): 3946–3958. DOI: 10.1002/sim.5452.
12. Gao H., Liu Y., Zhang T., Yang R., Prows D.R. 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.
13. Wolbers M., Koller M.T., Stel V.S., Schaer B., Jager K.J., Leffondry K., Heinze G. Competing risks analyses: objectives and approaches. *Eur. Heart J.* 2014; 35 (42): 2936–2941. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu131.
14. Haller B., Schmidt G., Ulm K. Applying competing risks regression models: an overview. *Lifetime Data Anal.* 2013; 19 (1): 33–58. DOI: 10.1007/s10985-012-9230-8.
15. Prentice R.L., Kalbfleisch J.D., Peterson A.V.Jr., Flournoy N., Farewell V.T., Breslow N.E. The analysis of failure times in the presence of competing risks. *Biometrics.* 1978 Dec.; 34 (4): 541–554.
16. Noordzij M., Leffondry K., van Stralen K.J., Zoccali C., Dekker F.W., Jager K.J. When do we need competing risks methods for survival analysis in nephrology? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28 (11): 2670–2677. DOI: 10.1093/ndt/gft355.
17. 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.
18. Dianatkah M., Rahgozar M., Talaei M., Karimloua M., Sadeghi M., Oveisgharan S., Sarrafzadegan N. Compar-

- ison of competing risks models based on cumulative incidence function in analyzing time to cardiovascular diseases. *ARYA Atheroscler.* 2014; 10 (1): 6–12.
19. Andersen P.K., Geskus R.B., de Witte T., Putter H. Competing risks in epidemiology: possibilities and pitfalls. *Int. J. Epidemiol.* 2012 June; 41 (3): 861–870. DOI: 10.1093/ije/dyr213.
 20. Arce C.M., Lenihan C.R., Montez-Rath M.E., Winkelmayer W.C. 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.
 21. Sapir-Pichhadze R., Pintilie M., Tinckam K.J., Laupacis A., Logan A.G., Beyene J., Kim S.J. Survival analysis in the presence of competing risks: The example of waitlisted kidney transplant candidates. *Am. J. Transplant.* 2016 July; 16 (7): 1958–1966. DOI: 10.1111/ajt.13717.
 22. Arce C.M., Goldstein B.A., Mitani A.A., Lenihan C.R., Winkelmayer W.C. 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): 2149–2157. DOI: 10.2215/CJN.01560213.
 23. Kim H., An J.N., Kim D.K., Kim M.H., Kim H., Kim Y.L., Park K.S., Oh Y.K., Lim C.S., Kim Y.S., Lee J.P. CRC for ESRD investigators. 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.
 24. Erişoğlu Ü., Erişoğlu M., Erol H. A mixture model of two different distributions approach to the analysis of heterogeneous survival data. *International Journal of Computational and Mathematical Sciences.* 2011; 5 (2): 75–79.
 25. Yusuf Abbakar Mohammed, Bidin Yatim, Suzilah Ismail. A parametric mixture model of three different distributions: An approach to analyse heterogeneous survival data. *AIP Conference Proceedings.* 2014: 1605–1040. DOI: 10.1063/1.4887734.
 26. Lau B., Cole S.R., Moore S.R., Gange S.J. Evaluating competing adverse and beneficial outcomes using a mixture model. *Stat. Med.* 2008; 27 (21): 4313–4327. DOI: 10.1002/sim.3293.
 27. Larson M.G., Dinse G.E. A mixture model for the regression analysis of competing risks data. *J. of the Royal Stat. Soc. Ser. C.* 1985; 34: 201–211.
 28. Kuk A.Y.C. A semiparametric mixture model for the analysis of competing risks data. *Austral. J. Statist.* 1992; 34: 169–180.
 29. Nicolaie M.A., van Houwelingen H.C., Putter H. Vertical modeling: a pattern mixture approach for competing risks modeling. *Stat. Med.* 2010; 29 (11): 1190–1205. DOI: 10.1002/sim.3844.
 30. Nicolaie M.A., Taylor J.M.G., Legrand C. Vertical modeling: analysis of competing risks data with a cure fraction. *Lifetime Data Anal.* 2019; 25 (1): 1–25. DOI: 10.1007/s10985-018-9417-8.
 31. Trébern-Launay K., Kessler M., Bayat-Makoei S., Quirard A.H., Brianzon S., Giral M., Foucher Y. Horizontal mixture model for competing risks: a method used in waitlisted renal transplant candidates. *Eur. J. Epidemiol.* 2018; 33 (3): 275–286. DOI: 10.1007/s10654-017-0322-3.
 32. Andersen P.K., Keiding N. Interpretability and importance of functionals in competing risks and multistate models. *Stat. Med.* 2012; 31 (11–12): 1074–1088. DOI: 10.1002/sim.4385.
 33. Hart A., Smith J.M., Skeans M.A., Gustafson S.K., Wilk A.R., Robinson A., Wainright J.L., Haynes C.R., Snyder J.J., Kasiske B.L., Israni A.K. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Kidney. *Am. J. Transplant.* 2018; 18 Suppl. 1: 18–113. DOI: 10.1111/ajt.14557.
 34. Schold J., Srinivas T.R., Sehgal A.R., Meier-Kriesche H.U. Half of kidney transplant candidates who are older than 60 years now placed on the waiting list will die before receiving a deceased-donor transplant. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4 (7): 1239–1245. DOI: 10.2215/CJN.01280209.
 35. Lau B., Cole S.R., Gange S.J. Competing risk regression models for epidemiologic data. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 170 (2): 244–256. DOI: 10.1093/aje/kwp107.

Сведения об авторе

Зулькарнаев Алексей Батыргараевич, д-р мед. наук, гл. науч. сотрудник, хирургическое отделение трансплантологии и диализа, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

(✉) Зулькарнаев Алексей Батыргараевич, e-mail: 7059899@gmail.com

Author information

Zulkarnaev Alexey B., DM, Principal Researcher, Surgical Department of Transplantation and Dialysis, Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation.

(✉) Zulkarnaev Alexey B., e-mail: 7059899@gmail.com

Поступила в редакцию 05.12.2018
Подписана в печать 10.06.2019

Received 05.12.2018
Accepted 10.06.2019