

Ответ на комментарий Е.М. Зелтынь-Абрамова к статье «Фракция выброса левого желудочка: связь с риском смерти и частотой дисфункции артериовенозной фистулы (среднесрочные результаты)»

А.Б. Зулькарнаев

*Хирургическое отделение трансплантации почки, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 6, Российская Федерация*

Для цитирования: Зулькарнаев А.Б. Ответ на комментарий Е.М. Зелтынь-Абрамова к статье «Фракция выброса левого желудочка: связь с риском смерти и частотой дисфункции артериовенозной фистулы (среднесрочные результаты)». Нефрология и диализ. 2024. 26(3):376-379. doi: 10.28996/2618-9801-2024-3-376-379

Response to E.M. Zeltyn-Abramov's comment to the article "Left ventricular ejection fraction: association with risk of death and incidence of arteriovenous fistula dysfunction (mid-term results)"

A.B. Zulkarnaev

*Surgery Department of Kidney Transplantation, Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"),
build. 61/2 Shchepkina str., 129110 Moscow, Russia*

For citation: Zulkarnaev A.B. Response to E.M. Zeltyn-Abramov's comment to the article "Left ventricular ejection fraction: association with risk of death and incidence of arteriovenous fistula dysfunction (mid-term results)". Nephrology and Dialysis. 2024. 26(3):376-379. doi: 10.28996/2618-9801-2024-3-376-379

Авторы искренне благодарны за «обратную связь». С одной стороны это свидетельствует о важности затрагиваемой проблемы, а с другой стороны – порождает интересный прецедент. Ранее, при подготовке статей, известных как «Подводные камни...», мы акцентировали внимание на особенностях интерпретации результатов анализа **авторами статьи**, приводили примеры верных и неверных интерпретаций, хороших и плохих формулировок. Настоящий же комментарий является ярким примером концептуально неверной интерпретации результатов статьи **читателем**. Забегая вперед, отметим, что мы не согласны ни по одному из пунктов и готовы последовательно и структурировано аргументировать свою позицию.

Нас несколько удивило, что во введении член редколлегии выступает от лица всей редакции журнала, но мы принимаем такую позицию.

1. Тот факт, что «...**один Эхо-КГ параметр, каким бы важным он ни был, не может быть определяющим в выборе диализного доступа...**» не вызывает сомнений, и мы неоднократно указываем на это в работе.

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

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

<https://orcid.org/0000-0001-5405-7887>

Кроме того, прямо отмечаем вариабельность фракции выброса во времени, «операторозависимость» и т.д., в чем читатели могут легко убедиться. Более того, это указано в ограничениях исследования. Исследование проведено с учетом данного факта.

2. В контексте выбора вида сосудистого доступа целесообразно разделение ФВЛЖ на ...менее 30%..., 30-39%..., 40-49%..., ФВ $\geq 50\%$

Категории ФВ были выбраны на основании рекомендаций [1], упомянутых в работе (которые, как мы думаем, были составлены с учетом иностранных рекомендаций [2, 3]). А значит, большая доля клинических решений в реальной практике будет принята с учетом такой дискретизации. При этом условность отнесения пациента к той или иной категории также открыто упомянута нами в обсуждении.

При всей условности ФВ мы определяли категорию ее снижения *«как обобщающий статус, косвенно отражающий состояние сердца и потенциально ассоциированный с большей вероятностью наличия тех или иных состояний, которые могут быть связаны с изучаемыми исходами»*. Иными словами, мы исходили из предположения, что пациент, достигший на момент формирования АВФ меньшей ФВ по сравнению с пациентом с большей ФВ, при одних и тех же показателях волемического статуса, электролитных, метаболических нарушениях и т.п. (что вполне можно на приемлемом уровне методологически контролировать), будет иметь больший риск оцениваемых исходов.

3. Попытаемся рассмотреть ситуацию с учетом позиции авторов публикуемой статьи: «следует воздержаться от использования четкого и безапелляционного доминирующего принципа «формирование АВФ у пациентов с низкой ФВ противопоказано».

Из комментария к статье непонятно, почему этот тезис привлекает *«обманчивой простотой»*, а самое главное – в чем состоит антитезис, поскольку и в цитируемой фразе, и в статье в целом мы вполне допускаем формирование АВФ у пациентов со сниженной ФВ в контексте рисков нежелательных сердечно-сосудистых событий.

Далее следует субъективное представление автора комментария о возможности формирования АВФ у пациентов с разной степенью снижения ФВ. Мы уважаем *«...10 лет работы в кардионефрологии...»*, но отметим, что практические рекомендации, транслируемые в рутинную клиническую практику, которые, вполне вероятно, будут определять судьбы пациентов, не подкреплены, как это принято в **научных** публикациях, убедительными доказательствами (непосредственно в комментарии).

4. Эта группа (прим. с «ФВЛЖ более 30%, но менее 40%») самая сложная и требует персонализированного подхода. «Усреднить» такого пациента на основании анализа любого единственного показателя, вырванного из сложного клинического контекста, невозможно.

Авторы благодарны за экскурс в пространство потенциальных причин нежелательных сердечно-сосудистых событий у пациентов со сниженной ФВ, однако, отметим, что данные теоретические размышления лежат вне контекста конкретного, обсуждаемого исследования, целью которого не было изучение всех потенциальных рисков нежелательных сердечно-сосудистых событий и смерти (которые, в целом, хорошо известны). Мы оценили связь выраженности снижения ФВ с двумя неблагоприятными исходами: смертью от всех причин и дисфункцией АВФ. При этом снижение ФВ не увеличивало риск смерти в среднесрочной перспективе (срок наблюдения был ограничен 5-ю годами), но был сопряжен с риском дисфункции АВФ. Это означает лишь то, что когда практикующий врач принимает решение о формировании АВФ у пациента с низкой ФВ, он в первую очередь должен планировать судьбу (в контексте сосудистого доступа и модальности ЗПТ) пациента (т.н. «life plan» [4]) исходя не из риска нежелательных сердечно-сосудистых событий, а исходя из риска дисфункции АВФ, развитие которой, очевидно (для любого специалиста, близкого к нефрологии) во многом определяет судьбу пациента.

Как видно по рисунку S3, *«К 42-м месяцам под наблюдением не осталось ни одного пациента с низкой ФВ, они выбыли из-под наблюдения примерно в равных долях по причине смерти, конверсии ЗПТ на ПД или конверсии доступа на ЦВК.»*

А это означает, что, если на момент формирования АВФ у пациента с ФВ, например, менее 40%, АВФ была сформирована и было начато использование ее на ГД (наши критерии включения/невключения позволяют сделать только такой вывод), следует обеспечить пациенту возможность **своевременной**, плановой конверсии сосудистого доступа или модальности ЗПТ.

5. *«Возвращаясь к представленной работе: количество пациентов с ФВЛЖ менее 40% в выборке составило всего 14 человек (менее 1,5% от 962 включенных в исследование), причем количество пациентов со значительно сниженной ФВЛЖ (менее 30%) осталось неизвестным. А именно у этих пациентов выбор АВФ в качестве сосудистого доступа нецелесообразен с точки зрения кардиологического прогноза.»*

Если внимательно ознакомиться с таблицей 1, то становится очевидно, что в нашей выборке (см. критерии включения/невключения) не было пациентов с ФВ менее 30%: в группе ФВ в группе «Низкая ФВ – ФВ менее 40%» – «37,8 (0,9), от **37,0 до 39,0%**». Мы с искренним интересом пообщаемся с доктором, решившимся формировать АВФ при ФВ менее 30%. Очевидно, что данная ситуация является казуистической и не рассматривалась нами. Субъектами в исследовании были пациенты, выжившие в течение трех месяцев после начала ГД, у которых не просто была предпринята попытка формирования АВФ, но АВФ использовалась для ГД, т.к. именно эти пациенты будут в дальнейшем подвержены рискам нежелательных сердечно-сосудистых событий, сопряженных с АВФ.

Это вполне закономерно. Есть исследование [5], которое показывает, как возрастает объемная скорость кровотока по АВФ после формирования: к 6 неделям после формирования объемная скорость кровотока более 1 л/мин. достигается примерно у 17-18% пациентов с случае «дистальной» АВФ и примерно у 50% пациентов в случае «проксимальной» АВФ при условии, что пациент будет жив, а АВФ будет функционировать. Однако это исследование основано на результатах наблюдения за пациентами из общей популяции пациентов на ГД. Вполне закономерно, что у пациентов с низкой (менее 40%) ФВ кровотока по АВФ будет возрастать в меньшей степени, о чем косвенно свидетельствуют исследования о замедленном созревании при низкой ФВ [6,7]. Именно этим, по нашему мнению, можно объяснить наблюдаемые нами результаты. Пациенты с низкой ФВ в меньшей степени подвержены риску нежелательных сердечно-сосудистых событий по сравнению с существенно возросшим риском дисфункции АВФ.

6. *«...несмотря на аргументы статистического характера, экстраполяция результатов, основанных на анализе судьбы 14 человек на всю популяцию пациентов, ожидающих формирования сосудистого доступа, представляется спорной».*

Это типичный пример широко распространенного мифа, который кочует из уст в уста во всем своем многообразии и существует в виде «нельзя экстраполировать результаты небольшой выборки на всех пациентов», «минимальный объем выборки – 30 пациентов» (вне контекста центральной предельной теоремы), «... статистика малых групп» и т.д. Кроме этого, речь не идет о всех пациентах на ГД и пациентах, ожидающих формирования доступа. Речь идет о тех пациентах, у которых АВФ была сформирована и стала функциональной (использовалась для ГД).

Наука знает примеры и меньших выборок [8-11], вплоть до одного пациента [12-14], подтверждающих или опровергающих наличие причинной-следственной связи между определенными факторами риска и исходами. Качество исследования определяется методологией, возможностью контролировать систематические ошибки и т.д., но не объемом выборки самим по себе.

Тем не менее, отметим, что существенное различие групп по количеству субъектов, негативно сказывается на его мощности (мощность определяется объемом наименьшей группы). В то же время, факт того, что на одной и той же выборке был зафиксирован один эффект (увеличение риска дисфункции), но не был зафиксирован другой (увеличение риска смерти), свидетельствует в пользу того, что первый эффект имеет большую величину (сильнее).

Можно сколь угодно долго теоретизировать у постели больного о возможности формирования АВФ, тем не менее, то или иное решение будет принято. И если было принято решение о формировании АВФ, то, по нашему мнению, следует планировать судьбу пациента с низкой ФВ **в первую очередь** исходя из рисков утраты функции АВФ.

Список литературы

1. *Cr.minzdrav.gov [Internet]*. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1. Дата обращения 12 июля 2024.
Cr.minzdrav.gov [Internet]. Chronic heart failure. Clinical guidelines. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1. Accessed July 12, 2024 (In Russian)
2. *Ahajournals.org [Internet]*. AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines | Circulation. Available at: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001063>. Accessed July 12, 2024
3. *Academic.oup.com [Internet]*. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure | Euro-

pean Heart Journal | Oxford Academic. Available at: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/36/3599/6358045>. Accessed 12, 2024

4. Lok C.E., Huber T.S., Lee T. *et al.* KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. *Am J Kidney Dis.* 2020. 75(4 Suppl 2):S1-S164. DOI:10.1053/j.ajkd.2019.12.001
5. Robbin M.L., Greene T., Cheung A.K. *et al.* Arteriovenous Fistula Development in the First 6 Weeks after Creation. *Radiology.* 2016. 279(2):620-629. DOI:10.1148/radiol.2015150385
6. Faaborg-Andersen C.C., Ramos C.R., Minton K. *et al.* Pre-existing Systolic Dysfunction is the Most Powerful Predictor of Failed Arteriovenous Fistula Maturation. *Ann Vasc Surg.* 2022. 87:174-180. DOI:10.1016/j.avsg.2022.01.020
7. Wang Q., Lin J., Han H. *et al.* Preoperative Cardiac Index as a Predictor of Maturation and Primary Patency of Radiocephalic Arteriovenous Fistula in Hemodialysis. *Blood Purif.* 2022. 51(11):932-942. DOI:10.1159/000521956
8. Wang B., Schub M., Robinson D.L., Howell D.N. Infection as a trigger of acute, transient glomerular deposition of clonal immunoglobulins. *Ultrastruct Pathol.* 2024. 48(4):304-309. DOI:10.1080/01913123.2024.2356112
9. Wong E., Nester C., Cavero T. *et al.* Efficacy and Safety of Iptacopan in Patients With C3 Glomerulopathy. *Kidney Int Rep.* 2023. 8(12):2754-2764. DOI:10.1016/j.ekir.2023.09.017
10. Olivier C.B., Sundaram V., Chertow G.M. *et al.* A double-blind, randomized, placebo-controlled pilot trial to evaluate safety and efficacy of vorapaxar on arteriovenous fistula maturation. *J Vasc Access.* 2020. 21(4):467-474. DOI:10.1177/1129729819887269
11. Langer S., Paulus N., Koepfel T.A. *et al.* Cardiovascular remodeling during arteriovenous fistula maturation in a rodent uremia model. *J Vasc Access.* 2011. 12(3):215-223. DOI:10.5301/JVA.2010.6066
12. Niedbalska-Tarnowska J., Jakubowska A., Majkowski M. *et al.* Case-inspired exploration of renin mutations in autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: not all paths lead to the endoplasmic reticulum. *Pediatr Nephrol.* 2024. 39(8):2363-2375. DOI:10.1007/s00467-024-06350-4
13. Campos M.A.G., Ataides R.J.C., Ferreira M.C. *et al.* Atypical hemolytic-uremic syndrome after COVID-19 vaccine: A case report. *Immun Inflamm Dis.* 2024. 12(7):e1270. DOI:10.1002/iid3.1270
14. Zakharova E., Nikitina E., Parshina E., Vorobyeva O. A case of CFHR5 nephropathy in a patient without cypriot ancestry. *Kidney International Reports.* 2022. 7(6):S445-S446. DOI:10.1016/j.ekir.2022.04.039