

DOI: 10.28996/2618-9801-2024-2-151-164

Фракция выброса левого желудочка: связь с риском смерти и частотой дисфункции артериовенозной фистулы (среднесрочные результаты)

А.Б. Зулкарнаев¹, Н.М. Фоминых^{1,2}, В.А. Степанов^{1,2}

¹ 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

² 3 хирургическое отделение, ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина ДЗМ г. Москвы», 115446, Москва, Коломенский проезд, 4, Российская Федерация

Для цитирования: Зулкарнаев А.Б., Фоминых Н.М., Степанов В.А. Фракция выброса левого желудочка: связь с риском смерти и частотой дисфункции артериовенозной фистулы (среднесрочные результаты). Нефрология и диализ. 2024. 26(2):151-164. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-151-164

Left ventricular ejection fraction: association with risk of mortality and the incidence of arteriovenous fistula dysfunction (medium-term results)

A.B. Zulkarnaev¹, N.M. Fominykh^{1,2}, V.A. Stepanov^{1,2}

¹ Surgery Department of Kidney Transplantation, Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), build. 61/2, Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation

² 3rd Surgical Department, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, build. 4, Kolomenskiy drive., Moscow, 115446, Russian Federation

For citation: Zulkarnaev A.B., Fominykh N.M., Stepanov V.A. Left ventricular ejection fraction: association with risk of mortality and the incidence of arteriovenous fistula dysfunction (medium-term results). Nephrology and Dialysis. 2024. 26(2):151-164. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-151-164

Ключевые слова: артериовенозная фистула, гемодиализ, фракция выброса, хроническая сердечная недостаточность, нежелательные сердечно-сосудистые события

Резюме

Актуальность. Нередко фракция выброса (ФВ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) рассматриваются как критерии, определяющие возможность формирования артериовенозной фистулы (АВФ) в контексте увеличения риска смерти без достаточных для этого доказательств. Вместе с тем, есть редкие, но убедительные доказательства, что низкая ФВ увеличивает риск дисфункции АВФ.

Цель: оценить связь ФВ на этапе формирования АВФ с частотой нежелательных сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин, а также – с частотой дисфункций АВФ.

Адрес для переписки: Зулкарнаев 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>

Методы. Ретроспективное когортное исследование с включением 962 совершеннолетних пациентов с функционирующей АВФ, сформированной впервые. В исследование включались только пациенты, у которых после формирования АВФ прошло более трех месяцев и был ограничен пятью годами. Средний срок наблюдения составил 34 ± 13 месяцев.

На основании ФВ и статуса ХСН на момент формирования АВФ мы обособили 4 группы: низкая ФВ (нФВ) $<40\%$, промежуточная ФВ (пФВ) $40-49\%$, сохраненная ФВ $\geq 50\%$ + ХСН, «нет ХСН» – ФВ $\geq 50\%$ и нет ХСН.

Результаты. Снижение ФВ было связано с риском смерти только в однофакторной модели (пФВ hazard ratio (HR)=2,706 [95%ДИ 1,330; 5,507], $p=0,006$, нФВ HR=8,250 [95%ДИ 2,621; 25,97], $p<0,001$, тут и далее – по отношению к группе «нет ХСН»). После коррекции на возраст, пол и индекс коморбидности Чарльсон (ИКЧ), ФВ не была значимо связана с риском смерти, значимым фактором осталось только количество баллов по ИКЧ (HR=1,748 [95%ДИ 1,482; 2,063], $p<0,001$).

Снижение ФВ было связано с частотой дисфункций АВФ как в однофакторной модели (пФВ incidence rate ratio (IRR)=6,88 [95%ДИ 3,88; 12,1], $p<0,001$, нФВ IRR=19,9 [95%ДИ 8,64; 41,6], $p<0,001$), так и после коррекции на возраст, пол и индекс коморбидности Чарльсон (пФВ IRR=8,96 [95%ДИ 5,81; 13,7], $p<0,001$, нФВ IRR=23,4 [95%ДИ 13,8; 38,6], $p<0,001$). Даже в присутствии в наиболее полной модели поликистозной болезни почек и сахарного диабета, связь с частотой дисфункций АВФ была статистически значима (пФВ IRR=8,61 [95%ДИ 5,61; 13,1], $p<0,001$, нФВ IRR=33,4 [95%ДИ 19,5; 56,2], $p<0,001$).

Выводы подтвердились после коррекции на внеплановое начало ГД, а также при анализе выживаемости с учетом конкурирующих рисков.

Выводы: у пациентов, начинающих лечение программным гемодиализом, снижение ФВ ассоциировано с увеличением риска дисфункций АВФ в большей мере, чем с увеличением риска смерти. Одним из основных факторов риска, определяющих выживаемость пациентов, является коморбидный фон, но не единичная оценка ФВ.

Abstract

Background. Ejection fraction (EF) and chronic heart failure (HF) are often considered as criteria for the possibility of arteriovenous fistula (AVF) creation due to an increased risk of death, without sufficient evidence for this. There is, however, rare but compelling evidence that low EF increases the risk of AVF dysfunction.

Objective. The objective of this study was to evaluate the association between EF at the time of AVF creation and the incidence of adverse cardiovascular events, all-cause mortality, as well as AVF dysfunction.

Methods. This retrospective cohort study included 962 adult patients who had a first-time-created functioning AVF. Only patients with a more than three months and less than five years period after AVF creation were included. The mean follow-up period was 34 ± 13 months.

Four groups were identified based on EF and the presence of HF at the time of AVF creation: HF with reduced EF (rEF) $<40\%$, with mid-range (mrEF) of $40-49\%$, or with preserved EF (pEF) $\geq 50\%$ + HF, and a "no HF" group with EF $\geq 50\%$ and no HF.

Results. In the univariate analysis, a reduced EF was associated with an increased risk of mortality, with the hazard ratios (HRs) of 2.706 [95% CI 1.330; 5.507], $p=0.006$ for mrEF and 8.250 [95% CI 2.621; 25.97], $p<0.001$ for rEF, compared to the "no HF" group (here and thereafter). However, after adjusting for age, sex, and Charlson Comorbidity Index (CCI), EF was not significantly associated with the risk of death. Only the CCI score remained a significant factor (HR=1.748 [95% CI 1.482; 2.063], $p<0.001$).

A decreased EF was associated with the incidence of AVF dysfunction both in the univariate analysis and after adjustments. In the univariate analysis, the incidence rate ratios (IRRs) of 6.88 [95% CI 3.88; 12.1], $p<0.001$ for mrEF, and 19.9 [95%DI 8.64; 41.6], $p<0.001$ for rEF, were shown. After adjusting for age, sex, and CCI, the IRR for mrEF was 8.96 [95% CI 5.81; 13.7], $p<0.001$, and for rEF, it was 23.4 [95% CI 13.8; 38.6], $p<0.001$. Even in the presence of polycystic kidney disease and diabetes mellitus in the most comprehensive model, the association between EF and the incidence of AVF dysfunction remained statistically significant: the IRR was 8.61 [95%DI 5.61; 13.1], $p<0.001$ for mrEF, and 33.4 [95%DI 19.5; 56.2], $p<0.001$ for rEF.

The findings were confirmed after adjusting for urgent HD initiation and in the competing risks survival analysis.

Conclusions. In patients who are initiating treatment with maintenance hemodialysis, a decreased EF is associated to a greater extent with a higher risk of AVF dysfunction than with an increased risk of mortality. The burden of comorbidities, rather than a standalone assessment of EF, is one of the major risk factors determining patient survival.

Key words: arteriovenous fistula, hemodialysis, ejection fraction, chronic heart failure, adverse cardiovascular events

Введение

Пациент, получающий лечение программным гемодиализом (ГД) потенциально подвержен действию множества факторов, ассоциированных с риском смерти и нежелательных сердечно-сосудистых событий или явлений (ССНЯ), которые в свою очередь также ассоциированы с риском смерти. Среди них можно выделить модифицируемые факторы риска (волевические и электролитные нарушения, белково-энергетическую недостаточность, минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек и др.), немодифицируемые (возраст, стаж хронической болезни почек продвинутой стадии, ригидность сосудистой стенки и др.), а также в той или иной степени условно-модифицируемые. К последним можно отнести, например, сахарный диабет, который при определенных обстоятельствах может быть контролируемым, или хроническую сердечную недостаточность (ХСН), функциональный класс которой может быть понижен в результате хирургического или медикаментозного лечения.

Одним из широко известных факторов риска смерти и ССНЯ является сниженная фракция выброса (ФВ) левого желудочка сердца [1]. Нет сомнений, что нарушенная систолическая функция левого желудочка ухудшает прогноз пациента. В то же время, в рутинной клинической практике нередко приходится видеть, как докторами, по своей специализации далекими от кардиологии, ФВ не только воспринимается как некий интегральный показатель состояния сердца, но и анализируется в отрыве других показателей, оцениваемых при Эхокардиографии (Эхо-КГ). Несмотря на все относительные недостатки (зависимость от степени соответствия геометрических предположений реальной форме левого желудочка, зависимость от акустического окна и опыта специалиста, изменчивость во времени и др.), неинвазивное, проводимое при помощи трансторакальной Эхо-КГ измерение все еще остается широко распространенным методом оценки функции левого желудочка благодаря широкой доступности, низкой стоимости, отсутствию воздействия ионизирующего излучения и т.п. [2] Таким образом, во многих случаях на основании этой оценки принимаются клинические решения, в том числе – и на момент формирования артериовенозной фистулы (АВФ).

Влияние АВФ на сердечно-сосудистую систему в целом и на частоту развития характерных функциональных и структурных изменений сердца в частности хорошо известно [3-5]. Обобщая указанные выше работы, можно заключить, что после успешного формирования АВФ, которая по своему гемодинамическому эффекту представляет собой рукотворный «порок сердца» с шунтом «слева направо», происходит снижение периферического сопротивления с последующим адаптивным увеличением ударного

объема и/или частоты сердечных сокращений, которое реализуется в виде увеличения сердечного выброса для поддержания артериального давления и адекватной перфузии тканей организма. Таким образом, возрастает объемная нагрузка на сердце, которая сопровождается увеличенной потребностью в кислороде. Основным фактором, определяющим кардиотоксичность АВФ, является адаптивный потенциал (резерв) пациента к новым, неестественным гемодинамическим условиям. Совершенно очевидно, что этот потенциал может быть значительно снижен у пациентов с исходно имеющейся ХСН и нарушенной систолической фракцией выброса.

Проблема развития сердечной недостаточности как осложнения формирования АВФ у пациентов на ГД известна давно – уже более 50 лет [6]. Косвенным подтверждением тому, что АВФ увеличивает риск смерти и/или ССНЯ, является ухудшение показателей Эхо-КГ в долгосрочной перспективе после формирования [7, 8], связь между частотой развития ХСН и объемной скоростью кровотока по АВФ [7, 9, 10], а также – с т.н. «кардиофистульной рециркуляцией» [7] (отношением объемной скорости кровотока по АВФ к минутному объему кровообращения); улучшение показателей Эхо-КГ после разобщения АВФ [11, 12], причем лучше всего это изучено у реципиентов почечного трансплантата [13] и т.д.

При этом, АВФ все же является оптимальным сосудистым доступом для ГД, обеспечивающим самый низкий риск смерти по сравнению с другими вариантами доступа в общей популяции [14]. Даже среди пожилых пациентов, имеющих очевидно больший риск ХСН, проведение ГД с использованием центрального венозного катетера (ЦВК) является фактором риска смерти (по сравнению с АВФ) [15-17]. Цепь событий «формирование АВФ – развитие ХСН – увеличение риска смерти», с очевидностью, с которой сложно спорить, неизбежно сталкивается с фактом того, что при ином типе сосудистого доступа риск смерти возрастает еще больше. Более того, в большинстве работ, анализирующих негативное влияние АВФ на сердечно-сосудистую систему, как правило, не приводится анализа риска смерти по сравнению с пациентами, получающими ГД с использованием ЦВК (в данном контексте, вероятно, преимуществом все же обладают АВФ), а просто описывается большая частота развития характерного фенотипа, который в свою очередь ассоциирован с увеличением риска смерти. При этом, во многих случаях речь идет не о ХСН со сниженной ФВ, а о весьма специфичном синдроме ХСН с сохраненной ФВ [18, 19].

Таким образом, выбор сосудистого доступа у пациентов с исходно имеющейся ХСН и сниженной ФВ не в пользу АВФ, а в пользу ЦВК представляется нам не таким очевидным и, самое главное – не подтвержденным убедительными доказательствами существенных преимуществ решением.

Справедливости ради отметим, что существуют весьма редкие работы (как правило, теоретического характера), в которых авторы, размышляя, указывают, что у пациентов с продвинутыми стадиями ХСН следует отдать предпочтение ЦВК, а не АВФ [18, 20]. Кроме того, в отечественной нефрологической и околонефрологической среде нередко можно столкнуться с мнением (на данный момент – на уровне «профессионального фольклора»), что формирование АВФ у пациентов с низкой ФВ противопоказано в связи с существенным увеличением риска смерти. При этом, идея о том, что пациентам с низкой ФВ не стоит формировать АВФ, вероятно, не лишена смысла в свете имеющихся редких работ, свидетельствующих в пользу того, что ХСН является фактором риска дисфункции АВФ [21, 22].

Планируя данное исследование, мы стремились протестировать гипотезу о том, что у пациентов с ХБП 5, начинающих лечение программным ГД, снижение ФВ ассоциировано с увеличением риска дисфункции АВФ в большей мере, чем с увеличением риска смерти и/или ССНЯ в среднесрочной перспективе.

Цель исследования: оценить связь фракции выброса левого желудочка на этапе формирования АВФ с частотой нежелательных сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин, а также – с частотой дисфункций АВФ.

Материалы и методы

Дизайн исследования: ретроспективное когортное исследование основано на базе данных о судьбе 962 пациентов, у которых была сформирована АВФ в 2011-2019 годах. Критерии включения: возраст более 18 лет, АВФ сформирована впервые и срок от первого формирования составил более 3 месяцев, наличие достоверных данных об анамнезе (в необходимом объеме) и катамнезе. Помимо этого, основным критерием включения было проведение ГД с использованием АВФ.

В анализ мы не включали пациентов, умерших в течение трех месяцев после первого формирования АВФ, а также пациентов, начавших ГД на ЦВК, у которых в течение трех месяцев не была выполнена конверсия ЦВК на АВФ.

День первой попытки формирования АВФ был временной точкой начала наблюдения за пациентом.

В качестве первичных конечных точек рассматривали смерть от всех причин и количество дисфункций АВФ, требующих хирургического лечения (в течение актуального периода наблюдения). В качестве вторичных конечных точек рассматривали количество ССНЯ в течение актуального периода наблюдения и композитную конечную точку – факт смерти от всех причин или развитие ССНЯ, при этом фиксировали первое наступившее собы-

тие из двух альтернативных. В качестве нежелательных сердечно-сосудистых событий рассматривали инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и прогрессирование функционального класса или типа ХСН.

Максимальный срок наблюдения составил 60 месяцев после формирования АВФ.

Ожидаемо, что большинству пациентов первичная АВФ была сформирована с целью начала ЗПТ методом ГД впервые (856 из 962 пациентов, 89%), 78 (8,1%) были переведены на ГД с перитонеального диализа (ПД), 28 (2,9%) были переведены на ГД после утраты функции почечного трансплантата.

Блок-схема формирования выборки («flow chart») представлена в Приложении, размещенном на сайте журнала – на рисунке S1. Из 1664 кандидатов в анализ были включены 962 пациента в соответствии с критериями включения/невключения.

С учетом актуальных российских клинических рекомендаций «Хроническая сердечная недостаточность» [23] 962 пациента были отнесены к одной из четырех групп на основании значения ФВ и статуса ХСН:

Низкая ФВ (нФВ) – ФВ менее 40% без учета наличия диагноза «сердечная недостаточность» (коды I50.0, I50.1, I50.9 по МКБ-10 или иного указания на наличие ХСН.

Промежуточная ФВ (пФВ) – ФВ 40-49% без учета наличия диагноза «сердечная недостаточность» (коды I50.0, I50.1, I50.9 по МКБ-10 или иного указания на наличие ХСН.

Сохраненная ФВ (сФВ) – ФВ $\geq 50\%$ и наличие в медицинской документации кодов I50.0, I50.1, I50.9 по МКБ-10 или иного указания на наличие ХСН.

Нет ХСН – ФВ $\geq 50\%$ и отсутствие в медицинской документации кодов I50.0, I50.1, I50.9 по МКБ-10 или иного указания на наличие ХСН. Были использованы оценки ФВ левого желудочка, полученные при трансторакальной Эхо-КГ по модифицированному методу Симпсона, выполненной наиболее близко к дате формирования АВФ в интервале ± 28 дней. Медиана количества дней выполнения Эхо-КГ относительно даты формирования АВФ составила -3 [-14; 6], от -28 до 28 (т.е. у 50% пациентов Эхо-КГ было выполнено как минимум за три дня до формирования АВФ). Однако эти описательные статистики плохо описывают распределение данного признака, которое носило бимодальный вид с двумя характерными «горбами» до и после дня формирования АВФ – рисунок S2. Медиана количества дней до формирования АВФ составила -14 [-18; -9], от -28 до -1 дня; медиана дней после формирования АВФ (включая день операции) составила 7 [4; 10], от 0 до 28 дней.

При расчете индекса коморбидности Чарльсон использовали не классический его вариант, скорректированный на возраст, а в модифицирован-

ный [24]. Подсчет количества баллов происходил автоматически путем сопоставления кодов МКБ-10, представленных в приложении к работе [25], где данный подход был валидирован на выборке более 120 тысяч пациентов (США) и получена хорошая связь со смертностью. Частота встречаемости компонентов коморбидного фона представлена в приложении (таблица S1).

Источник данных. Основой для составления базы данных была систематизированная информация, полученная из «Медицинской информационной системы ЛПУ «Эверест», а также из единой медицинской информационно-аналитической системы Московской области и информация из амбулаторных диализных центров.

Статистический анализ. Количественные показатели приведены в виде медианы и границ первого и третьего квартилей [Q1; Q3] или среднего арифметического и стандартного отклонения (SD) с указанием минимума и максимума в обоих случаях. Качественные признаки описаны при помощи указания абсолютного количества и процентной доли. Частота ССНЯ и дисфункций АВФ описывалась в виде интенсивности наступления событий (инцидентности, «incidence rate»): количества событий за стандартизированный временной интервал (количество событий на 1000 пациенто-месяцев наблюдения).

Соответствие распределения количественных признаков и остатков регрессионных моделей нормальному проверяли при помощи визуального анализа квантильного графика (Q-Q plot). При анализе распределения качественных признаков (таблица S3) использовали точный критерий Фишера.

Минимальный дискрет времени в анализе выживаемости был принят в один месяц. Нескорректированную выживаемость пациентов оценивали по методу Каплана-Мейера с построением кривых выживаемости и вычислением несимметричных 95% доверительных интервалов (95%ДИ). Значимость различий оценивали при помощи критерия log-rank (в качестве омнибусного теста без попарных сравнений). Анализ связи факторов риска и исходов интереса проводили при помощи регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса и регрессионной модели Пуассона. При проведении анализа выживаемости использовалось правостороннее цензурирование I типа [26], при этом смерть (а также смерть или ССНЯ) являлись исходом интереса, а конверсия ЗПТ на ПД или ТП, конверсия АВФ на ЦВК рассматривались как конкурирующие события. Анализ выживаемости с учетом конкурирующих рисков был проведен при помощи регрессионной модели конкурирующих рисков Файн и Грей.

Соблюдение условия о пропорциональности рисков проверяли при помощи анализа остатков Шенфельда (Schoenfeld residuals). Проверку линейности связи предикторов и логарифма функции риска, проводили при помощи анализа мартингаловых

остатков (martingale residuals). Так же графики этих остатков и оценок DFБЕТА анализировали на предмет влиятельных наблюдений. Проверку на мультиколлинеарность предикторов проводили при помощи анализа корреляционной матрицы и фактора инфляции дисперсии (variance inflation factor).

Расчет размера выборки не проводился. Выборка была ограничена объемом фактически доступных данных. Статистический анализ проводили в R 4.2.3 (среда RStudio Desktop 2023.09.1). Оценивали двусторонний уровень значимости. Значения p-value менее 0,05 считали статистически значимыми.

Результаты

Общие характеристики пациентов представлены в таблице 1. Мы не приводим P value различий между группами, поскольку это не было целью нашего анализа (данные представлены сугубо для описания выборки). Тем не менее, очевидно, что чем ниже была ФВ, тем пациенты были старше, коморбидный фон – хуже, а риск смерти, ССНЯ и потребность в реконструктивных вмешательствах на АВФ – больше.

Нескорректированные кривые выживаемости приведены на рисунке 1, а значения функций выживаемости на нескольких временных точках – в таблице S2.

В ходе анализа мы последовательно проводили однофакторный и многофакторный анализ для каждой из конечных точек. Одной из двух основных конечных точек была смерть от всех причин. Как следует из таблицы 2, снижение ФВ существенно увеличивает риск смерти только в однофакторной модели. После коррекции на возраст, пол и индекс коморбидности Чарльсон, ФВ уже не была значимо связана с риском смерти. Примерно такой же вывод можно сделать и при анализе частоты ССНЯ – таблица 3, а также – при анализе риска смерти от всех причин или нежелательного сердечно-сосудистого события (учитывается только первое событие – ССНЯ или смерть), таблица 4.

Вместе с тем, снижение ФВ было значимо связано с частотой дисфункций АВФ (потребностью в реконструктивных операциях) как в однофакторной модели (таблица 5, модель 1), так и с коррекцией на возраст, пол и индекс коморбидности Чарльсон. Ожидаемо, что индекс коморбидности Чарльсон не был значимо связан с риском дисфункции АВФ, в связи с чем мы построили третью модель (таблица 5), где оценили связи снижения ФВ с риском дисфункции с поправкой на наиболее важные в данном контексте, по нашему мнению, компоненты коморбидного фона – аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек и сахарный диабет. Даже в присутствии этих факторов, в наиболее полной модели, снижение ФВ было ассоциировано с увеличением частоты дисфункций АВФ.

Таблица 1 | Table 1

Общая характеристика пациентов.
Patient descriptive statistics

Характеристика	Все пациенты (N=962)	Фракция выброса левого желудочка, %			
		Нормальная, нет ХСН (N=602)	Сохраненная (N=248)	Промежуточная (N=98)	Низкая (N=14)
Возраст, лет ¹	52 (10), от 21 до 86	49 (9), от 21 до 68	56 (7), от 38 до 72	65 (11), от 42 до 86	62 (6), от 54 до 74
Мужчины, N (%)	511 (53%)	332 (55%)	117 (47%)	57 (58%)	5 (36%)
Фракция выброса левого желудочка, %	56,6 (7,1), от 37,0 до 69,0	59,4 (5,8), от 50,0 до 69,0	55,6 (3,3), от 50,0 до 61,0	44,4 (2,9), от 40,0 до 49,0	37,8 (0,9), от 37,0 до 39,0
CCI, баллы ¹	5 (1), от 3 до 12	4 (1), от 3 до 9	6 (1), от 4 до 12	7 (2), от 4 до 12	6 (1), от 4 до 9
Диабет, N (%)	152 (16%)	89 (15%)	44 (18%)	16 (16%)	3 (21%)
Поликистоз почек, N (%)	48 (5,0%)	31 (5,1%)	13 (5,2%)	4 (4,1%)	0 (0%)
Продолжительность наблюдения, месяцев ¹	34 (13), от 3 до 60	36 (13), от 3 до 59	33 (11), от 3 до 60	28 (13), от 6 до 55	26 (10), от 11 до 42
Хотя бы одного ССНЯ, N (%)	36 (3,7%)	17 (2,8%)	8 (3,2%)	8 (8,2%)	3 (21%)
Инцидентность ССНЯ с учетом только первого события ²	1,995 [1,543; 2,539]	0,779 [0,454; 1,247]	0,985 [0,425; 1,940]	2,900 [1,252; 5,713]	8,310 [1,714; 24,286]
Количество ССНЯ, N (%)					
0	926 (96%)	585 (97%)	240 (97%)	90 (92%)	11 (79%)
1	24 (2,5%)	12 (2,0%)	4 (1,6%)	5 (5,1%)	3 (21%)
2	12 (1,2%)	5 (0,8%)	4 (1,6%)	3 (3,1%)	0 (0%)
Инцидентность ССНЯ с учетом всех событий ²	1,451 [1,070; 1,924]	1,008 [0,632; 1,526]	1,477 [0,763; 2,580]	3,987 [1,990; 7,134]	8,310 [1,714; 24,286]
Смерть, N (%)	66 (6,9%)	37 (6,1%)	16 (6,5%)	10 (10%)	3 (21%)
Инцидентность смерти ²	1,995 [1,543; 2,539]	1,695 [1,193; 2,336]	1,969 [1,126; 3,198]	3,625 [1,738; 6,666]	8,310 [1,714; 24,286]
Смерть или хотя бы одно ССНЯ, N (%)	83 (8,6%)	45 (7,5%)	20 (8,1%)	14 (14%)	4 (29%)
Инцидентность смерти или ССНЯ с учетом только первого события ²	1,995 [1,543; 2,539]	2,061 [1,504; 2,758]	2,462 [1,504; 3,802]	5,074 [2,774; 8,514]	11,080 [3,019; 28,370]
Количество реконструкций АВФ ³	0 [0; 0], от 0 до 7	0 [0; 0], от 0 до 4	0 [0; 0], от 0 до 6	0 [0; 1], от 0 до 7	2 [1; 2], от 0 до 5
Инцидентность реконструкций АВФ ²	6,470 [5,632; 7,397]	3,710 [2,947; 4,612]	4,308 [3,000; 5,991]	25,734 [20,098; 32,460]	74,792 [49,289; 108,819]

1 – Среднее (SD), минимум и максимум; 2 – Случаев на 1000 пациенто-месяцев наблюдения [95%ДИ]; 3 – Медиана, [Q1; Q3], минимум и максимум; ССНЯ – нежелательное сердечно-сосудистое событие (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и прогрессирование функционального класса или типа хронической сердечной недостаточности); CCI – индекс коморбидности Чарльсон

1 – Mean (SD), minimum and maximum; 2 – Incidence per 1000 patient-months [95% CI]; 3 – Median, [Q1; Q3], minimum and maximum; CVAE – cardiovascular adverse event (myocardial infarction, acute cerebrovascular accident, and progression of functional class or type of heart failure); CCI – Charlson Comorbidity Index

Таблица 2 | Table 2

Риск смерти от всех причин
Risk of death from all causes

Характеристика	Модель 1			Модель 2		
	HR	95%ДИ	P value	HR	95%ДИ	P value
Группа						
Нет ХСН		Референсная категория			Референсная категория	
сФВ	1,385	0,770; 2,494	0,3	0,595	0,285; 1,245	0,2
пФВ	2,706	1,330; 5,507	0,006	0,661	0,259; 1,689	0,4
нФВ	8,250	2,621; 25,97	<0,001	2,182	0,572; 8,320	0,3
Возраст, годы				0,993	0,963; 1,024	0,7
CCI, баллы				1,748	1,482; 2,063	<0,001
Пол (женский/мужской)				1,170	0,698; 1,960	0,6

CCI – индекс коморбидности Чарльсон

Примечание. Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса.

Note. Cox proportional hazards regression model.

HR – hazard ratio; CCI – Charlson Comorbidity Index

Таблица 3 | Table 3

Относительная инцидентность нежелательных сердечно-сосудистых событий. Оценивалось общее количество эпизодов
 Incidence rate ratio of cardiovascular adverse event. The total number of episodes was assessed

Характеристика	Модель 1			Модель 2		
	IRR	95%ДИ	P value	IRR	95%ДИ	P value
Группа	Референсная категория			Референсная категория		
Нет ХСН	Референсная категория			Референсная категория		
сФВ	1,46	0,50; 3,83	0,5	0,74	0,33; 1,59	0,5
пФВ	3,93	1,30; 10,5	0,009	1,03	0,34; 2,91	>0,9
нФВ	8,16	0,89; 34,3	0,016	2,59	0,55; 8,87	0,2
Возраст, годы				1,01	0,97; 1,04	0,8
CCI, баллы				1,55	1,28; 1,85	<0,001
Пол (женский/мужской)				1,25	0,70; 2,26	0,5

CCI – индекс коморбидности Чарльсон

Примечание. Регрессионная модель Пуассона.

Note. Poisson regression model.

IRR – incidence rate ratio; CCI – Charlson Comorbidity Index

Таблица 4 | Table 4

Риск смерти от всех причин или нежелательного сердечно-сосудистого события (учитывается только первое событие – ССНЯ или смерть)

Risk of all-cause mortality or adverse cardiovascular event (only the first event – cardiovascular adverse event or death)

Характеристика	Модель 1			Модель 2		
	HR	95%ДИ	P value	HR	95%ДИ	P value
Группа	Референсная категория			Референсная категория		
Нет ХСН	Референсная категория			Референсная категория		
сФВ	1,407	0,828; 2,389	0,2	0,582	0,307; 1,104	0,10
пФВ	3,160	1,705; 5,855	<0,001	0,674	0,274; 1,661	0,4
нФВ	8,850	3,201; 24,47	<0,001	2,083	0,558; 7,770	0,3
Возраст, годы				1,001	0,973; 1,029	>0,9
CCI, баллы				1,728	1,479; 2,020	<0,001
Пол (женский/мужской)				1,211	0,764; 1,920	0,4

ССНЯ – нежелательное сердечно-сосудистое событие (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и прогрессирование функционального класса или типа хронической сердечной недостаточности); CCI – индекс коморбидности Чарльсон

Примечание. Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса.

Note. Cox proportional hazards regression model.

HR – hazard ratio; CCI – Charlson Comorbidity Index

Таблица 5 | Table 5

Относительная инцидентность реконструктивных вмешательств на артериовенозной фистуле. Оценивалось общее количество эпизодов

Incidence rate ratio of reconstructive interventions for arteriovenous fistulae. The total number of episodes was assessed

Характеристика	Модель 1			Модель 2			Модель 3		
	IRR	95%ДИ	P value	IRR	95%ДИ	P value	IRR	95%ДИ	P value
Группа	Референсная категория			Референсная категория			Референсная категория		
Нет ХСН	Референсная категория			Референсная категория			Референсная категория		
сФВ	1,16	0,55; 2,28	0,7	1,28	0,83; 1,93	0,3	1,17	0,76; 1,78	0,5
пФВ	6,88	3,88; 12,1	<0,001	8,96	5,81; 13,7	<0,001	8,61	5,61; 13,1	<0,001
нФВ	19,9	8,64; 41,6	<0,001	23,4	13,8; 38,6	<0,001	33,4	19,5; 56,2	<0,001
Возраст, годы				0,98	0,97; 1,00	0,043	1,00	0,98; 1,01	0,6
CCI, баллы				1,01	0,90; 1,12	0,9	0,99	0,88; 1,10	0,8
Пол (женский/мужской)				1,25	0,95; 1,65	0,11	1,11	0,84; 1,47	0,5
Поликистоз почек (есть/нет)							13,8	10,2; 18,6	<0,001
Сахарный диабет (есть/нет)							1,16	0,78; 1,67	0,4

CCI – индекс коморбидности Чарльсон

Примечание. Регрессионная модель Пуассона.

Note. Poisson regression model.

IRR – incidence rate ratio; CCI – Charlson Comorbidity Index

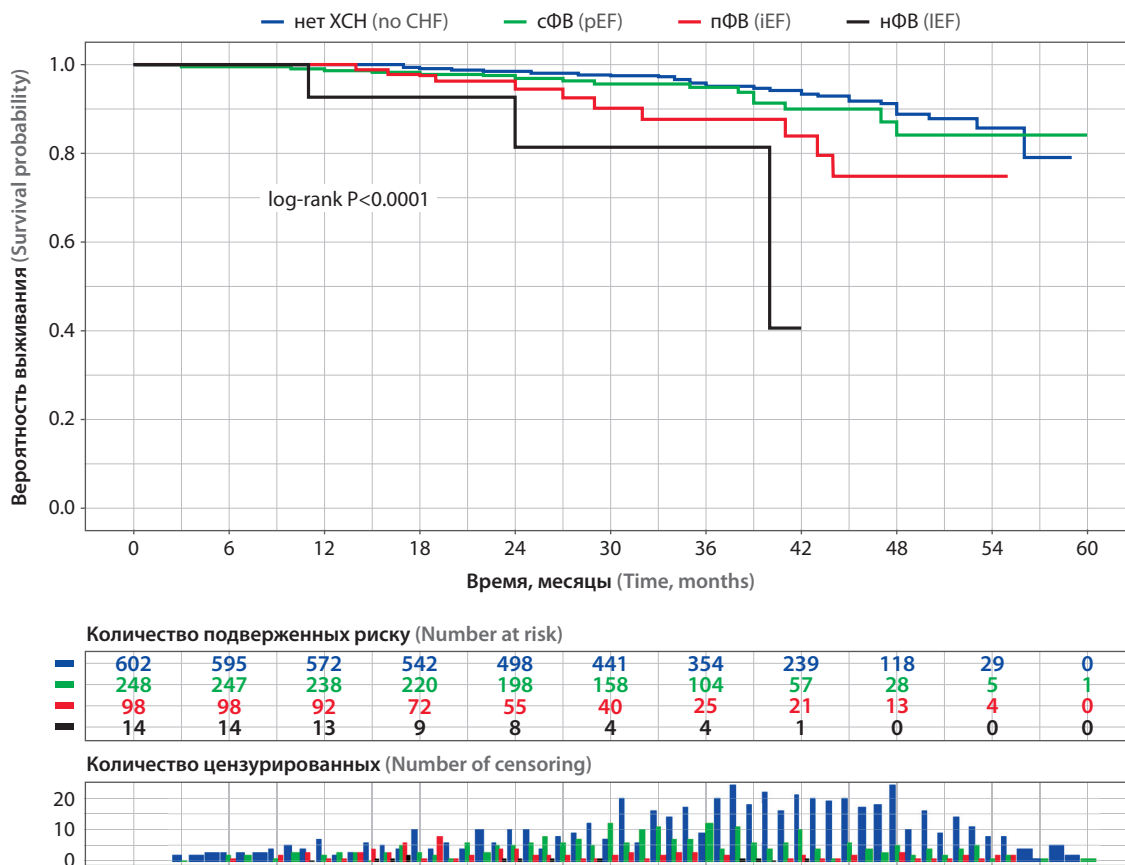


Рис. 1. Кривые Каплана-Мейера – нескорректированная выживаемость в группах

Fig. 1. Kaplan-Meier curves – unadjusted survival in the groups

Анализ чувствительности

Очевидно, что в данном исследовании могут присутствовать источники смещений, предвзятости («bias»), существенно влияющие на адекватность полученных оценок. Для обеспечения большей объективности исследования мы предприняли попытку подвергнуть анализу некоторые из них по мере возможности в рамках дизайна исследования (остальные упомянуты в разделе «ограничения исследования»).

Субъекты исследования подвергались цензурированию в тот момент, когда отсутствовала информация об их дальнейшей судьбе, была осуществлена конверсия ЗПТ на ПД или трансплантация почки (ТП) или на ПД, или была выполнена конверсия сосудистого доступа на ЦВК (мы исходили из логики, что после этого момента функция АВФ была утрачена в результате дисфункции или сознательного разобщения и пациент больше не подвергался этому фактору риска). Очевидно, что пациенты разных групп (нет ХСН, сФВ, пФВ, нФВ) могли иметь разную вероятность цензурирования по той или иной причине. Это подтверждается данными, представленными в таблице S3. Чем меньше была ФВ, тем

меньше была вероятность ТП и выше – конверсии ГД на ПД и смерти, а также – конверсии доступа на ЦВК. Помимо того, что причина цензурирования была связана с основным стратифицирующим признаком (фактором риска – группой по ФВ), пациенты, выбывающие по разным причинам, могли иметь разную вероятность наступления исхода интереса – смерти. Оба эти обстоятельства могут нарушать предположение о неинформативном цензурировании – одно из главных методологических допущений анализа выживаемости в примитивном его виде.

Чтобы преодолеть это потенциальное ограничение, мы оценили связь вероятности смерти с ФВ в регрессионной модели конкурирующих рисков Файн и Грей, где смерть была исходом интереса, а конверсия ЗПТ (на ПД или ТП) и конверсия АВФ на ЦВК рассматривались как конкурирующие события. Как видно по таблице S4, при таком подходе вывод качественно не меняется: ФВ значимо не связана с риском смерти после поправки на коморбидный фон, пол и возраст.

Распределив пациентов по группам в зависимости от ФВ (и наличия или отсутствия ХСН), мы рас-

сма тривали этот статус как фактор риска, действующий на пациента на фоне сформированной АВФ и увеличивающий риск смерти тем сильнее, чем ниже была ФВ. При этом, в соответствии с целью исследования, учитывался статус «на момент формирования АВФ», несмотря на то что реальный диапазон выполнения Эхо-КГ был ± 28 дней от момента формирования АВФ. Очевидно, что ФВ, определенная в ходе Эхо-КГ, – весьма изменчивый показатель. Иными словами, по результатам Эхо-КГ пациент мог быть отнесен к группе низкой ФВ (менее 40%), тогда как на момент формирования АВФ – ФВ уже соответствовала категории промежуточной ФВ (40-49%). Мы вновь оценили связь нашего основного стратифицирующего признака с риском смерти и частотой дисфункции АВФ, оставив в анализе только пациентов, у которых Эхо-КГ была выполнена в сроки ± 7 дней от момента формирования АВФ. В итоге, в этот дополнительный анализ включен 361 (37,5% от 962) пациент. Как следует из таблиц S5 и S6, изменились регрессионные коэффициенты, но не принципиальный вывод: сниженная ФВ значимо не связана с риском смерти после коррекции на коморбидный фон, пол и возраст, но значимо увеличивает риск дисфункции АВФ.

Внеплановое начало ГД – известный фактор риска смерти [27-29]. Мы не имели возможности ретроспективно достоверно установить факт уремии, гипергидратации, гиперкалиемии или иных показаний к экстренному/срочному началу ГД. В то же время, нам был известен факт того, что на момент формирования АВФ у пациента был установлен ЦВК (с последующей конверсией доступа на АВФ). Мы оценили связь группы по ФВ с риском смерти с учетом начала ГД с использованием ЦВК, что рассматривалось как косвенный признак внепланового начала ГД. Всего на момент формирования АВФ ЦВК был установлен у 177 пациентов (18,4% от 962).

Как следует из таблицы S7, выводы принципиально не изменились: сниженная ФВ значимо не связана с риском смерти после поправки на коморбидный фон, пол и возраст. По нашему мнению, это вполне ожидаемый результат с учетом того, что мы не включали пациентов, умерших в течение первых трех месяцев, а также пациентов, у которых так и не была выполнена успешная конверсия сосудистого доступа с ЦВК на АВФ. Иными словами, вполне возможно, что те пациенты, которые имели существенно повышенный риск смерти в связи с осложнениями ХБП, ставшими показаниями для внепланового начала ГД, попросту не попали в нашу выборку (или доля их оказалась несущественной). В то же время, это не противоречило основной (из двух) цели исследования – оценить связь сниженной ФВ с риском смерти у пациентов с функционирующей АВФ.

Факт того, что ХСН и возраст учитываются при расчете индекса коморбидности Чарльсон может

породить проблему мультиколлинеарности в многофакторных регрессионных моделях. И действительно, при оценке корреляционной связи между возрастом и индексом коморбидности Чарльсон ожидаемо было выявлена значима положительная связь: тау Кендала 0,355 [0,318; 0,392], $p < 0,0001$, r Пирсона 0,507 [0,459; 0,553], $p < 0,0001$, что может вызывать беспокойство. Вместе с тем, при диагностике ни в одной из моделей не было выявлено выраженной мультиколлинеарности (во всех случаях фактор инфляции дисперсии был менее 2,9 и 2,2 в случае коррекции на количество степеней свободы – «generalized variance inflation factor»), что свидетельствует о состоятельности выводов в данном контексте. Главным образом, это можно объяснить тем фактом, что мультиколлинеарность порождает не коррелированность предикторов сама по себе, а «перекрытие», «наложение» дисперсий («variance overlap») при оценке связи с исходом. При этом корреляции исходных данных искажаются фиксированными эффектами. Вызванное небольшой мультиколлинеарностью увеличение стандартных ошибок регрессионных коэффициентов и соответствующее расширение границ доверительных интервалов не помешало обнаружить значимое влияние снижения ФВ на частоту дисфункций АВФ, что свидетельствует о существенно большем размере эффекта, чем влияние ФВ на риск смерти и/или ССНЯ (т.к. с этими конечными точками не было обнаружено значимой связи).

Возраст, как биологическая детерминанта, определяет выживаемость в долгосрочной перспективе, а период наблюдения в нашем исследовании был ограничен пятью годами. Кроме этого, при расчете количества баллов по шкале коморбидности Чарльсон учитывается качественный статус «ХСН», а возраст – как ординальный показатель. Мы же включали в модели ФВ – как ординальный показатель, а возраст – как количественный. Это позволяет сохранить информацию, неизбежно утрачиваемую при переходе к более «трубой» шкале измерения.

Обсуждение

Мы условно определили свои результаты как среднесрочные с медианой срока наблюдения 2-3 года (см. таблицу 1) и не включали пациентов, не достигших временной отметки в три месяца после формирования АВФ.

В нашей выборке были как пациенты, у которых формирование АВФ было выполнено до начала ГД, так и пациенты, у которых АВФ была сформирована позднее. Медиана времени от формирования АВФ до начала ГД составила 1,5 [Q1; Q3 -1,75, 3,75] месяцев, от -4 до 6 (отрицательные значения означают, что ГД был начат до первого формирования АВФ). При этом сроком начала наблюдения (временной «точкой 0») был день формирования АВФ, а не на-

чало ГД, т.к. именно в этот момент пациенты начинали подвергаться фактору риска, потенциально ассоциированного с анализируемыми исходами (конечными точками).

Риск смерти наиболее высок в течение первых 3-4 месяцев от момента начала ГД, что подтверждается крупными исследованиями «доковидной» эры [30, 31] (в указанных источниках оценивался риск смерти в первые 120 дней). При этом, по нашему мнению, возрастание этого риска обусловлено факторами, не связанными с основным фактором риска в нашем исследовании – наличием АВФ. Кроме этого, кровоток по АВФ, как правило, увеличивается не столь стремительно, чтобы достичь кардиотоксических значений даже у пациентов с ХСН. Даже к 6 неделям после формирования объемная скорость кровотока более 1 л/мин. достигается примерно у 17-18% пациентов с случае «дистальной» АВФ (наиболее частого случая при формировании первичной АВФ) и примерно у 50% пациентов в случае «проксимальной» АВФ (при условии, что пациент будет жив, а АВФ будет функционировать) [32]. При этом, чтобы данную АВФ можно было убедительно считать кардиотоксичной, для достижения отношения объемной скорости кровотока по АВФ к минутному объему кровообращения 30% [33] нужно, чтобы минутный объем кровообращения составил менее 3,4 л/мин. Вероятность сочетания всех данных условий представляется нам ничтожно малой.

Дальний временной порог в нашем исследовании был ограничен пятью годами. Во-первых, потому, что в нашей выборке было мало пациентов с большими сроками наблюдения, а во-вторых, к этому времени многие пациенты уже имеют характерные осложнения, в большей мере определяющие судьбу пациента, чем изучаемые нами факторы риска (впрочем, это субъективное мнение, которое мы не можем подтвердить).

С первого взгляда может показаться, что мы получили парадоксальные результаты: у пациентов с низкой ФВ (менее 40%) риск смерти возрастает незначимо. Обратим внимание читателей на то, что, например, результаты, представленные в таблице 2, нельзя интерпретировать как «для субъекта, случайно извлеченного из популяции пациентов, начинающих программный ГД, ФВ менее 40% не оказывает значимого влияния на риск смерти от всех причин». Эти результаты можно интерпретировать только в контексте нашего исследования, целью которого было изучение связей (хочется надеяться – причинно-следственных) между факторами риска и исходами, а не индивидуальный прогноз. Для проверки выдвинутых гипотез мы сформировали весьма специфическую выборку, которая значительно отличается от генеральной совокупности, но тем не менее, позволила достичь цели, дав возможность контролировать влияние наиболее значимых ковариат и конфаундеров.

Обратите внимание, что HR смерти от всех причин составляет 2,182, а доверительный интервал пересекает единицу (таблица 2, модель 2, HR для низкой ФВ). Вполне вероятно, что в действительности низкая ФВ значительно увеличивает риск смерти (о чем свидетельствуют результаты похожего исследования [1], отличие состоит в том, что в модели не включалась оценка по шкале коморбидности Чарльсон), но в нашей модели не хватило мощности исследования для того, чтобы обнаружить эффект такого размера. Вместе с тем, на том же уровне мощности исследования коморбидный фон был значимо сопряжен со значительным ухудшением прогноза пациентов при фиксированных значениях других факторов в модели, что позволяет сделать косвенный вывод о более значительном размере эффекта этого фактора по сравнению с ФВ (со значительной разницей нижней границы 95%ДИ с единицей).

Сама по себе количественная оценка относительного риска нежелательных исходов (экспоненты регрессионных коэффициентов) представляла для нас мало интереса. Значительно важнее нам представляется качественный вывод о том, что коморбидный фон является значительно более важным фактором риска, определяющим судьбу пациента на старте ГД, чем ФВ. Кроме этого, также обратим внимание читателя на то, что мощности исследования было достаточно, чтобы сделать вывод о том, снижение ФВ (группы пФВ и нФВ) сопряжено со значительным увеличением риска дисфункции АВФ.

Таким образом, результаты представленные в таблицах 2 и 5, нужно интерпретировать следующим образом: «для субъекта, случайно извлеченного из популяции пациентов, начинающих программный ГД с функционирующей АВФ, ФВ имеет существенно меньшую связь с риском смерти, чем коморбидный фон, при этом снижение ФВ сопряжено с увеличением риска дисфункции АВФ». Также подчеркнем, что данный вывод справедлив для пациентов, не подвергшихся конверсии ЗПТ на ПД или ТП и – конверсии сосудистого доступа на ЦВК. А как следует из таблицы S3, структура причин выбытия из-под наблюдения у пациентов четырех групп значительно различалась (что качественно не меняет вывод – см. таблицу S3). Рисунок S3 дает более адекватное представление о том, как вероятность цензурирования разворачивается во времени. 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. Таким образом, по нашим данным, даже если пациент с низкой ФВ проживет более трех с половиной лет, он перестанет подвергаться рискам нежелательных событий, связанных с АВФ, и начнет подвергаться уже иным рискам. При этом, дальнейшая судьба пациентов осталась за рамками нашего исследования. На том же сроке, например,

только $\approx 40\%$ пациентов с промежуточной ФВ, $\approx 30\%$ пациентов с сохраненной ФВ и $\approx 20\%$ пациентов без ХСН выбыли из исследования по различным причинам, при этом структура причин выбытия значительно отличается от пациентов с низкой ФВ.

От теоретических размышлений перейдем к клинической рутине. Когда перед нефрологом оказывается пациент с низкой ФВ и рассматривается вопрос о возможности формирования АВФ, по нашему мнению, следует воздержаться от использования четкого и безапелляционного доминирующего принципа «формирование АВФ у пациентов с низкой ФВ противопоказано» и рассматривать эту проблему в контексте конкурирующих рисков и возможности выбора иных модальностей ЗПТ. Такой пациент, вероятнее всего, в любом случае будет иметь плохой прогноз при любом типе сосудистого доступа или модальности ЗПТ. Это возвращает нас к, пожалуй, наиболее разумным, «мультидисциплинарно взвешенным» клиническим рекомендациям по сосудистому доступу для ГД [34], где индивидуальный прогноз (т.н. «life plan») для каждого конкретного пациента является главным принципом при решении вопроса о выборе сосудистого доступа.

Давайте представим себе двух очень похожих пациентов с низкой ФВ, которые планомерно начнут ГД в течение двух-трех месяцев, при этом у одного – будет сформирована АВФ, а второму – непосредственно перед началом ГД будет имплантирован ЦВК. Вполне вероятно, что оба пациента пройдут через определенное количество ССН, одно из которых станет фатальным и смерть наступит в течение относительно небольшого периода.

В результате формирования АВФ, во-первых, пациент может позже начать ГД (этот феномен хорошо известен и подтвержден не только отдельными исследованиями в разных популяциях [35-37], но и метаанализом [38]) и, соответственно, позже начать подвергаться риску новых осложнений. Во-вторых, как мы показали выше (рисунок S3 и описание в тексте), такой пациент имеет значительно большую вероятность быть переведенным на другую модальность ЗПТ или с АВФ на ЦВК. Вместе с тем, это может дать пациенту большую долю времени, когда он будет получать ГД с использованием АВФ, а не ЦВК, и попросту не дожить на катетер-ассоциированных осложнениях (как и до потребности в ГД вообще). Будет ли жизнь пациента на ЦВК продолжительнее и лучше по качеству, чем у пациента на АВФ? Пока ответа на этот вопрос нет, как нет и убедительных, обоснованных причин отказывать пациентам с низкой ФВ в АВФ. Для того, чтобы однозначно ответить на вопрос, обеспечивает ли ЦВК лучшую выживаемость по сравнению с АВФ, нужно напрямую сравнить результаты, и мы планируем подобный анализ, но на данный момент больше доказательств в пользу преимущества АВФ. Приблизительно то же самое можно сказать и о пациентах,

которые начали ГД внепланово с использованием ЦВК.

С учетом показанного нами, более верной может быть формулировка не «возможно ли формирование АВФ», а «целесообразно ли формирование АВФ» в контексте того, что низкая ФВ является фактором риска дисфункции АВФ (и, вполне вероятно, полной утраты возможности сформировать доступ с использованием нативных сосудов). Если выбор в пользу ПД невозможен, важно ответить на вопросы – обеспечит ли выбор ЦВК большую продолжительность жизни, чем в случае формирования АВФ; возможна ли имплантация ЦВК в сосуды грудной клетки в принципе; доступны ли в регионе (или конкретном центре) эндоваскулярные вмешательства; возможно ли обеспечить регулярную оценку объемной скорости кровотока по АВФ и состояния сердца и т.д.

Кроме этого не стоит забывать, что, вероятно, у некоторых пациентов использование синтетического сосудистого протеза *может быть* методом выбора, поскольку у пациентов с низкой ФВ, с одной стороны, он в более ранние сроки может обеспечить приемлемый для проведения ГД кровотока (по причине использования более крупных сосудов), а с другой стороны – по объективным причинам меньше подвержен значительному увеличению этого кровотока в отдаленном периоде (что, *возможно*, делает его доступом выбора в случае необходимости формирования «проксимальной» АВФ). Меньшие показатели проходимости («patency rates») протезов по сравнению с АВФ могут иметь второстепенное значение, поскольку эти пациенты имеют не столь большую прогнозируемую продолжительность жизни, чтобы преимущества использования нативной АВФ проявили себя в полной мере. Этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Ограничения исследования

При всех очевидных ограничениях, таких как традиционная условность оценки коморбидного фона и ФВ (имеется в виду непостоянство этого показателя во времени и относительно посредственная сходимость с иными методами оценки систолической функции ЛЖ [39]), а также ретроспективный характер исследования, мы подробно остановимся на тех, которые могут быть не столько очевидны.

Наше разделение на группы было весьма условно, т.к. мы не обладали всей необходимой информацией о тяжести клинических проявлений ХСН, а также о том, какой специалист и на основании каких принципов фиксировал этот диагноз в медицинской документации. Это не позволяет адекватно судить об истинной распространенности ХСН среди пациентов, начинающих программный ГД. Мы понимали это не как конкретную нозологию или синдром, а скорее 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. Таким образом, были обособлены группы «сФВ» (ФВ $\geq 50\%$ и есть формальные указания на наличие ХСН) и «Нет ХСН» (ФВ $\geq 50\%$ и нет формальных указаний на наличие ХСН). Данный принцип стратификации, вероятно, клинически не значим, поскольку ни в одной из построенных моделей (в том числе и однофакторных) не было значимых различий между этими группами. Когда мы относили пациентов к остальным двум группам, мы ориентировались только на ФВ.

Мы не учитывали другие, потенциально важные факторы – причину ХБП, выраженность метаболических, волевических и иных нарушений и т.п. Кроме этого, мы не принимали во внимание другие показатели Эхо-КГ, а также нарушения ритма.

По мере снижения ФВ мы наблюдали закономерное постепенное ухудшение коморбидного фона. Вместе с тем, как видно из таблицы 1, увеличение количества баллов по шкале коморбидности Чарльсон было не столь драматичным, как можно ожидать. Вполне вероятно, что тяжесть коморбидного фона у пациентов с низкой и промежуточной ФВ могла быть недооценена, т.к. пациенты с сохраненной ФВ и пациенты без ХСН значительно чаще рассматривались в качестве кандидатов на трансплантацию почки и, соответственно, были лучше обследованы. Тем не менее, это не противоречит нашим выводам: даже в этой ситуации коморбидный фон – один из самых значимых факторов, определяющих выживаемость пациентов.

Количество пациентов с низкой ФВ составило всего 14. Во-первых, нам не встретились работы с похожим дизайном с большим количеством таких, весьма редких пациентов, наблюдением после формирования АВФ в течение пяти лет, учетом не только статуса «жив/умер», но и данными о частоте эпизодов дисфункции АВФ, причинах конверсии ЗПТ и сосудистого доступа, а также анализом выживаемости с учетом конкурирующих рисков. Во-вторых, сокра-

щение численности субъектов, экспрессирующих один из уровней фактора риска, может приводить к уменьшению мощности исследования, но само по себе не ставит под сомнение вывод о том, что влияние ФВ на риск дисфункции АВФ существенно больше, чем не выживаемость пациентов, начинающих ГД, в среднесрочной перспективе.

Заключение

У пациентов с ХБП 5, начинающих лечение программным ГД, снижение ФВ ассоциировано с увеличением риска дисфункции АВФ в большей мере, чем с увеличением риска смерти и/или ССНЯ в среднесрочной перспективе. Вероятно, одним из основных факторов риска, определяющих выживаемость пациентов, является коморбидный фон, но не единичная оценка фракции выброса.

Благодарности

Авторы выражают искреннюю благодарность Афанасьевой Я.А., ординаторам кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов, сотрудникам отдела клинических исследований и научного отдела ГБУЗ МО «Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского» за помощь в поиске информации о пациентах; и Паршину Е.В. за критический анализ содержания и редактирование текста.

Acknowledgements

The authors express their gratitude to Y.A. Afanasyeva, the residents of the Department of Transplantology, Nephrology, and Artificial Organs, and the personnel of the Clinical Research Department and the Scientific Department at the Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI") for their assistance in gathering patient information. Special thanks to E.V. Parshina for her critical analysis and editing of the text.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Вклад авторов:

А.Б.З – общая концепция работы, статистический анализ, общее руководство ходом исследования, редактирование текста рукописи. Н.М.Ф – общая координация, написание текста, редактирование текста рукописи. В.А.С – общая координация, организация и контроль за сбором данных, редактирование текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи.

Author's contribution:

A.B.Z – study concept and design, statistical analysis, and supervision, manuscript editing. N.M.F – study coordination, manuscript writing and editing. V.A.S – study coordination, data collection and control, manuscript editing. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Информация об авторах:

Зулькарнаев Алексей Батыргараевич – д-р. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник хирургического отделения трансплантации почки, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва. <https://orcid.org/0000-0001-5405-7887>, e-mail: 7059899@gmail.com

Фоминых Наталья Михайловна – заведующая 3 хирургическим отделением ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина ДЗМ г. Москвы», м.н.с. хирургического отделения трансплантации почки, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», <https://orcid.org/0000-0002-1534-7782>, e-mail: fomnata76@mail.ru

Степанов Вадим Анатольевич – к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения трансплантации почки, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва. Врач-хирург 3 хирургического отделения ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина ДЗМ г. Москвы», <https://orcid.org/0000-0002-0881-0599>, e-mail: vedmak_@rambler.ru

Author's information:

Alexey Batyrgaraevich Zulkarneev, <https://orcid.org/0000-0001-5405-7887>, e-mail: 7059899@gmail.com

Natalia Mikhailovna Fominykh, <https://orcid.org/0000-0002-1534-7782>, e-mail: fomnata76@mail.ru

Vadim Anatolyevich Stepanov, <https://orcid.org/0000-0002-0881-0599>, e-mail: vedmak_@rambler.ru

Список литературы

1. Yamada S., Ishii H., Takahashi H. et al. Prognostic value of reduced left ventricular ejection fraction at start of hemodialysis therapy on cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010. 5(10):1793-1798. doi:10.2215/CJN.00050110
2. Scatteia A., Silverio A., Padalino R. et al. Non-Invasive Assessment of Left Ventricle Ejection Fraction: Where Do We Stand? *J Pers Med.* 2021. 11(11):1153. doi:10.3390/jpm11111153
3. Malik J., Lomonte C., Rotmans J. et al. Hemodialysis vascular access affects heart function and outcomes: Tips for choosing the right access for the individual patient. *J Vasc Access.* 2021. 22(1_suppl):32-41. doi:10.1177/1129729820969314
4. Malik J. Heart disease in chronic kidney disease - review of the mechanisms and the role of dialysis access. *J Vasc Access.* 2018. 19(1):3-11. doi:10.5301/jva.5000815
5. Rao N.N., Dundon B.K., Wortbley M.I., Faull R.J. The Impact of Arteriovenous Fistulae for Hemodialysis on the Cardiovascular System. *Semin Dial.* 2016. 29(3):214-221. doi:10.1111/sdi.12459
6. Ahearn D.J., Maher J.F. Heart failure as a complication of hemodialysis arteriovenous fistula. *Ann Intern Med.* 1972. 77(2):201-204. doi:10.7326/0003-4819-77-2-201
7. Saleh M.A., El Kilany W.M., Keddiss V.W., El Said T.W. Effect of high flow arteriovenous fistula on cardiac function in hemodialysis patients. *Egypt Heart J.* 2018. 70(4):337-341. doi:10.1016/j.ehj.2018.10.007
8. Reddy Y.N.V., Obokata M., Dean P.G. et al. Long-term cardiovascular changes following creation of arteriovenous fistula in patients with end stage renal disease. *Eur Heart J.* 2017. 38(24):1913-1923. doi:10.1093/eurheartj/ehx045
9. Pasquale Zamboli, Sergio Lucà, Silvio Borrelli et al. High-flow arteriovenous fistula and heart failure: could the indexation of blood flow rate and echocardiography have a role in the identification of patients at higher risk? *J Nephrol.* 2018. 31(6):975-983. doi:10.1007/s40620-018-0472-8
10. Movilli E., Viola B.F., Brunori G. et al. Long-term effects of arteriovenous fistula closure on echocardiographic functional and structural findings in hemodialysis patients: a prospective study. *Am J Kidney Dis.* 2010. 55(4):682-689. doi:10.1053/j.ajkd.2009.11.008
11. Aala A., Sharif S., Parikh L. et al. High-Output Cardiac Failure and Coronary Steal With an Arteriovenous Fistula. *Am J Kidney Dis.* 2018. 71(6):896-903. doi:10.1053/j.ajkd.2017.10.012
12. Samsone V.G., Rimsevicius L., Kantauskaite M. et al. Improved heart failure after closure of arteriovenous fistula. *Clin Case Rep.* 2022. 10(8):e6184. doi:10.1002/ccr3.6184
13. Yasir M., Man R.K., Gogikar A. et al. Systematic Review A systematic review exploring the impact of arteriovenous fistula ligation on high-output heart failure in renal transplant recipients. *Ann Vasc Surg.* Published online December 18, 2023:S0890-5096(23)00838-5. doi:10.1016/j.avsg.2023.10.010
14. Ravani P., Palmer S.C., Oliver M.J. et al. Associations between hemodialysis access type and clinical outcomes: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2013. 24(3):465-473. doi:10.1681/ASN.2012070643
15. Abbott K.C., Trespalacios F.C., Agodoa L.Y. Arteriovenous fistula use and heart disease in long-term elderly hemodialysis patients: analysis of United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Wave II. *J Nephrol.* 2003. 16(6):822-830.
16. Park J.H., Park H.C., Kim D.H. et al. Mortality and Risk Factors in Very Elderly Patients Who Start Hemodialysis: Korean Renal Data System, 2016-2020. *Am J Nephrol.* 2023. 54(5-6):175-183. doi:10.1159/000530933
17. Saeed F., Arrigain S., Schold J.D. et al. What are the Risk Factors for One-Year Mortality in Older Patients with Chronic Kidney Disease? An Analysis of the Cleveland Clinic CKD Registry. *Nephron.* 2019. 141(2):98-104. doi:10.1159/000494298
18. Yu X., Zhang D., Chen J. et al. Heart failure with preserved ejection fraction in haemodialysis patients: prevalence, diagnosis, risk factors, prognosis. *ESC Heart Fail.* 2023. 10(5):2816-2825. doi:10.1002/ehf2.14447
19. Malik J., Valerianova A., Pesickova S.S. et al. Heart failure with preserved ejection fraction is the most frequent but commonly overlooked phenotype in patients on chronic hemodialysis. *Front Cardiovasc Med.* 2023. 10:1130618. doi:10.3389/fcvm.2023.1130618
20. Roca-Tey R. Permanent arteriovenous fistula or catheter dialysis for heart failure patients. *J Vasc Access.* 2016. 17 Suppl 1:S23-29. doi:10.5301/jva.5000511

21. Fisher A.T., Mulaney B., Sheehan B.M. et al. Association between heart failure and arteriovenous access patency in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Vasc Surg*. Published online December 27, 2023;S0741-5214(23)02440-0. doi:10.1016/j.jvs.2023.12.039
22. 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
23. Рубрикагор КР. [Интернет]. Минздрав РФ. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1. Link is active at January 8, 2024
24. Glasheen W.P., Cordier T., Gumpina R. et al. Charlson Comorbidity Index: ICD-9 Update and ICD-10 Translation. *Am Health Drug Benefits*. 2019. 12(4):188-197.
25. Beyrer J., Manjelienskaia J., Bonafede M. et al. Validation of an International Classification of Disease, 10th revision coding adaptation for the Charlson Comorbidity Index in United States healthcare claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021. 30(5):582-593. doi:10.1002/pds.5204
26. Moore D.F. *Applied Survival Analysis Using R*. Springer Science+Business Media; 2016.
27. de Arriba G., Avila G.G., Guinea M.T. et al. Mortality of hemodialysis patients is associated with their clinical situation at the start of treatment. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2021. 41(4):461-466. doi:10.1016/j.nefro.2021.10.006
28. Chen Y.M., Wang Y.C., Hwang S.J. et al. Patterns of Dialysis Initiation Affect Outcomes of Incident Hemodialysis Patients. *Nephron*. 2016. 132(1):33-42. doi:10.1159/000442168
29. Liao C.T., Lai J.H., Chen Y.W. et al. Transitions of dialysis status and outcomes after the unplanned first dialysis: a nationwide population-based cohort study. *Sci Rep*. 2023. 13(1):12867. doi:10.1038/s41598-023-39913-w
30. Robinson B., Zhang J., Morgenstern H. et al. World-wide, mortality is a high risk soon after initiation of hemodialysis. *Kidney Int*. 2014. 85(1):158-165. doi:10.1038/ki.2013.252
31. Roca-Tey R., Arcos E., Comas J. et al. Starting hemodialysis with catheter and mortality risk: persistent association in a competing risk analysis. *J Vasc Access*. 2016. 17(1):20-28. doi:10.5301/jva.5000468
32. 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
33. Blanchard V., Courtellemont C., Cariou E. et al. Cardiac impact of arteriovenous fistulas: what tools to assess? *Heart Vessels*. 2020. 35(11):1583-1593. doi:10.1007/s00380-020-01630-z
34. 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
35. Dupuis M.E., Laurin L.P., Goupil R. et al. Arteriovenous Fistula Creation and Estimated Glomerular Filtration Rate Decline in Advanced CKD: A Matched Cohort Study. *Kidney360*. 2021. 2(1):42-49. doi:10.34067/KID.0005072020
36. Sumida K., Molnar M.Z., Potukuchi P.K. et al. Association between vascular access creation and deceleration of estimated glomerular filtration rate decline in late-stage chronic kidney disease patients transitioning to end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2017. 32(8):1330-1337. doi:10.1093/ndt/gfw220
37. Bénard V., Pichette M., Lafrance J.P. et al. Impact of Arteriovenous fistula creation on estimated glomerular filtration rate decline in Predialysis patients. *BMC Nephrol*. 2019. 20(1):420. doi:10.1186/s12882-019-1607-4
38. Pant P., Sarkar P., Kumar A., Prasad K. Arteriovenous fistula in predialysis chronic kidney disease patients and rate of decline of glomerular filtration rate. *J Vasc Access*. 2023. 24(6):1365-1371. doi:10.1177/11297298221086840
39. Hoffmann R., Barletta G., von Bardeleben S. et al. Analysis of left ventricular volumes and function: a multicenter comparison of cardiac magnetic resonance imaging, cine ventriculography, and unenhanced and contrast-enhanced two-dimensional and three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014. 27(3):292-301. doi:10.1016/j.echo.2013.12.005

Дата получения статьи: 17.01.2024

Дата принятия к печати: 26.03.2024

Submitted: 17.01.2024

Accepted: 26.03.2024