

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

Главному редактору журнала
«Российский вестник детской хирургии,
анестезиологии и реаниматологии»
профессору Розинову В.М.

Уважаемый Владимир Михайлович!

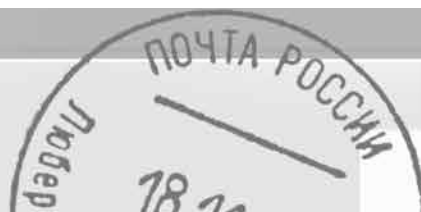
В первом номере (2016 г.) журнала «Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии» опубликована статья Морозова Ю.А., Марченко Т.В., Гончаровой А.В., Долецкой Л.Г. «Функция почечного трансплантата у детей в ранние и отдаленные послеоперационные сроки».

В данной работе содержится ряд методологических дефектов, которые привели к формулированию выводов, противоречащих реальному положению дел. С целью исправления допущенных ошибок мы сочли необходимым провести критический разбор статьи.

В статье представлены результаты анализа трансплантации почки 55 детям. На основании косвенных признаков – соотношения мальчиков и девочек, трансплантаций от живых и посмертных доноров, а также возраста детей – мы установили, что в основе исследования лежат результаты трансплантаций почек, последовательно выполненных пациентам ФГБНУ «РНЦХ имени академика Б.В. Петровского» в период с апреля 2010-го по февраль 2013 года.

Авторы анализировали скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанную по формуле Морриса, с использованием уровня креатинина крови, определяемого колориметрическим методом на основе реакции Яффе. Указанный тест в ФГБНУ «РНЦХ имени академика Б.В. Петровского» применяется в качестве дублирующего метода и до 2015 года проводился всем стационарным пациентам и приблизительно 20% пациентов, проходивших амбулаторный контроль. Подавляющее большинство больных выписывается из стационара к 30-м суткам послеоперационного периода, следовательно, данные по СКФ более чем через месяц после трансплантации почки имелись лишь у 1/5 части пациентов. Корректные выводы на основании столь ограниченного числа пациентов невозможны.

Определение концентрации креатинина крови колориметрическим методом на основе реакции Яффе наиболее широко применяется в рутинной практике большинства лабораторий из-за своей невысокой стоимости. Однако общепризнанный недостаток данного метода – низкая специфичность, то есть значительное завышение результатов определения концентрации креатинина из-за присутствия в крови большого количества интерферирующих веществ, что делает невозможным использование этого метода для мониторинга функции трансплантатов почек, особенно у детей. Более низкая чувствительность метода определения концентрации креатинина по Яффе в сравнении с ферментативными методами определения креатинина также делает менее точными измерения низких концентраций креатинина, которые характерны для маленьких детей. Данные обстоятельства могут исказить результаты определения креатинина крови, следовательно, сделать некорректными



результаты расчета СКФ и привести к неправильной интерпретации результатов исследования в целом.

Оценка уровня креатинина крови ферментативным методом проводится в ФГБНУ «РНЦХ имени академика Б.В. Петровского» всем стационарным и амбулаторным пациентам. Показатель СКФ через год после трансплантации, рассчитанный по формуле Шварца на основании уровня креатинина крови, определенного ферментативным методом, у анализируемых в данной статье пациентов, составил 93.6 ± 22.9 мл/мин/ m^2 против приведенных в статье 60.6 (рис. 1).

Статистические методы обработки полученных цифровых данных вызывают недоумение. Минимальный средний уровень, рассчитанной авторами СКФ составил 56.4 ± 21.1 мл/мин (12 месяцев после трансплантации у детей, получавших диализ менее года), максимальный 73.6 ± 23.9 мл/мин (3 месяца после трансплантации у детей, получавших диализ более года). При такой величине стандартного отклонения различие не является достоверным. Тем не менее авторы утверждают, что СКФ через 12 месяцев значительно (достоверно) ниже, чем через 6 месяцев после трансплантации, что противоречит законам статистики. Имеются расхождения статистических результатов исследования, представленных на рис. 1 и в табл. 3, в части данных, характеризующих СКФ во временном интервале 12 мес. Необходимо учитывать, что значение $p=0,085$ не свидетельствует о достоверности различий.

Таким образом, расчеты СКФ в анализируемой статье базируются на неточной методике определения креатинина крови, оценка функции трансплантата проведена на основании данных обследования не более чем 20% пациентов, статистический анализ содержит грубые погрешности. Следовательно, выводы анализируемой статьи с первого по пятый, посвященные динамике СКФ, некорректны.

Шестой вывод данной статьи также не соответствует действительности. Пять из 55 трансплантаций, анализируемых в статье, были сделаны от несовместимых по группе крови родственников. Среди 50 совместимых по группе крови трансплантаций в течение первого года после операции утрата функции пересаженной почки произошла у одного ребенка, один ребенок умер. Среди 5 несовместимых по группе крови трансплантаций в течение первого года после трансплантации утрата функции пересаженной почки произошла у двоих пациентов. Вывод авторов анализируемой статьи «Несовместимость по АВ0-системе не является значимым фактором нарушения почечной функции в посттрансплантационном периоде» грубо противоречит реальности и вводит в заблуждение читателей журнала. Трансплантации от несовместимых по группе крови родственников являются вынужденной мерой, применяемой в случаях, когда получение совместимого по АВ0 трансплантата в короткие сроки невозможно, а продолжение диализа сопровождается прогрессированием угрожающих жизни осложнений.

Широкий доступ к растущему объему клинической информации, накапливаемой в разнообразных базах данных, позволяет многим исследователям проводить независимый анализ в различных областях клинической медицины, что, безусловно, является положительным фактором, благоприятно влияющим на объективизацию знаний. Однако растущий поток информации требует от медицинского сообщества, которое является одновременно потребителем и создателем этой информации, тщательного подхода к методологической корректности анализа.

Каабак М.М., Дымова О.В., Зокоев А.К.,
Бабенко Н.Н., Щекатуров С.В.
ФГБНУ РНЦХ имени академика Б.В. Петровского

ОТВЕТ АВТОРОВ СТАТЬИ «ФУНКЦИЯ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА У ДЕТЕЙ В РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ СРОКИ»

Коллектив авторов статьи «Функция почечного трансплантата у детей в ранние и отдаленные послеоперационные сроки» выражает признательность Каабаку М.М., Дымовой О.В., Зокоеву А.К., Бабенко Н.Н. за критический разбор нашей публикации.

Мы считаем необходимым разъяснить ряд положений статьи, которые вызвали недоумение либо представляются дискуссионными.

К настоящему времени предложено много формул для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у детей и выполнено значительное количество исследований, посвященных оценке достоверности их результатов.

Формула Шварца для расчета СКФ у детей была предложена автором впервые в 1976 году и предполагала измерения сывороточного креатинина по методике Яффе. Формула Морриса (1982 г.) является модификацией формулы Шварца.

Статистический анализ данных нашего исследования проведен в соответствии с условиями применения методов медико-биологической статистики. На рисунке 1 нашей статьи представлены данные СКФ у детей после трансплантации почки. Данный показатель был проанализирован у 55 детей. Звездочкой указан уровень значимости менее 0,05 при сравнении со значениями СКФ на предыдущем этапе исследования. Таким образом, СКФ достоверно снижалась по сравнению с уровнем СКФ на этапе 6 мес.

Рисунок 1 не является отражением таблицы 3 и иллюстрирует результаты сравнения уровней СКФ на разных этапах исследования в общей группе ($n=55$) больных. В то же время в таблице 3 представлены результаты статистического анализа (для выявления различий) в двух сравниваемых группах пациентов.

Мы согласны, что уровень значимости $p=0,085$, относящийся к сравнению двух независимых групп детей в зависимости от длительности заместительной почечной терапии на этапе 12 мес., говорит о том, что различия недостоверны, на что мы указываем в описании таблицы 3: «Через 12 мес. после операции более высокая СКФ наблюдалась у детей, находившихся на диализе более длительное время. Однако эти различия не носили достоверного характера ($p>0,05$)».

Наш вывод о том, что «...несовместимость по группе крови не являлась значимым фактором нарушений почечной функции у детей в посттрансплантационном периоде» равно 12 месяцам был сделан на небольшом количестве наблюдений ($n=5$), в связи с чем мы указываем: «...достоверных различий величин СКФ в послеоперационном периоде не отмечено ($p>0,05$)».

С уважением, Марченко Т.В.,
по поручению соавторов статьи.



МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

Наиболее принципиальные замечания, содержащиеся в письме в редакцию, относятся к сфере использования средств математической статистики при анализе результатов клинично-лабораторных исследований. Прежде всего, необходимо отметить, что корректный статистический анализ требует использования методов, соответствующих типу распределения данных и их количеству. Для малых выборок (30 и менее объектов) с распределением, отличающимся от нормального, а также в ситуациях, когда вид распределения не оценивался, следует использовать методы непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни, Вилкоксона и другие). Для выборок достаточного объема при условии распределения параметров во всех подгруппах по нормальному

закону предпочтительно использовать параметрические методы (критерий Стьюдента и другие). При этом соответствие распределения нормальному закону необходимо доказывать специальными статистическими методами. Но даже в случае нормального распределения допустимо использование непараметрических методов, поскольку их математика не зависит от параметров распределения.

В зависимости от типа распределения и, соответственно, используемых методов статистики для описания признаков принято применять разные характеристики центральной тенденции и разброса: среднее значение и стандартное отклонение при нормальном распределении признака и последующем использовании параметрических методов, медиану и интерквартильный размах для признаков, распределение которых отлично от нормального и при анализе которых используются непараметрические критерии.

Таким образом, авторами статьи задекларировано использование непараметрических методов статистики, а описание признаков приведено в широко распространенной в медицинских статьях форме, но не соответствующей использованным методам.

Заключительный вывод, сделанный на основе анализа группы из 5 пациентов, излишне категоричен. Основываясь на столь малой выборке, категоричность суждения представляется избыточной, поскольку статистически значимые различия не обнаруживаются в двух случаях, – при отсутствии различий между группами, либо недостаточном массиве данных для выявления различий.

В то же время, отдельные положения письма в редакцию также недостаточно корректны с позиции медицинской статистики. В частности, утверждение о наличии, либо отсутствии значимых различий между группами на основании только среднего и стандартного отклонения недопустимо.

Дарья Дмитриевна Долотова,
кандидат медицинских наук,
ведущий научный сотрудник «Гаммамед-Софт»