

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.611–092



Формирование и прогрессирование микроальбуминурии

А. Ю. Лазуткина

Научно-исследовательская лаборатория биомеханики и функциональных возможностей человека.
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточная государственная академия физической культуры» Министерства спорта Российской Федерации, Дальневосточная дирекция здравоохранения — структурное подразделение Центральной дирекции здравоохранения — филиала открытого акционерного общества «Российские железные дороги», Хабаровск, Россия

Контактная информация:

Лазуткина Анна Юрьевна,
НИЛ биомеханики и функциональных возможностей человека — ФГБОУ ВО «ДВГАФК», ул. Амурский бульвар, д. 1, Хабаровск, Россия, 680028.
E-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru

Статья поступила в редакцию 03.03.24 и принята к печати 14.06.24.

Резюме

Актуальность. Микроальбуминурия (МАУ) — симптом, который диагностируется при патологии почек, сердечно-сосудистых и других заболеваниях. Изучение процессов формирования и прогрессирования МАУ приблизит решение вопросов нефрологии, кардиологии и патологических кардиоренальных взаимоотношений. **Цель исследования** — изучить процессы формирования и прогрессирования МАУ. **Материалы и методы.** Используя данные 6 лет проспективного наблюдения по 22 клинико-анамнестическим позициям натуральной группы исходно здоровых 7959 мужчин (работников локомотивных бригад) 18–66 лет, выяснили происхождение МАУ и прогрессирование этого патологического симптома. Мы применяли 4-польную таблицу сопряженности, многофакторную регрессионную модель, оценку относительного риска, модели Каплана–Майера и пропорционального риска Кокса. **Результаты.** Происхождение МАУ обусловили: артериальная гипертензия, чрезмерное потребление алкоголя, дислипидемия, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, ретинопатия I–II степени и курение. Эти предикторы в использованных видах анализа проявили статистическую неоднородность, которая заключалась в оценке их значимости. Тем самым предикторы обнаружили свои специфические характеристики, которые можно использовать для их ультраструктурной или биохимической идентификации на уровне клетки и их эффекта повреждения. **Заключение.** Течение дисфункции эндотелия под воздействием предикторов МАУ имеет существенные различия и зависит от влияния конкретного фактора, их набора или всех предикторов вместе при одновременной их реализации. Эти данные показывают необходимость выяснения ультраструктурных и биохимических специфических маркеров и их количественных значений нарушений функций эндотелия почек, возникающих под влиянием предикторов МАУ при формировании и прогрессировании этого патологического симптома с целью восстановления нормальной функции эндотелиальной клетки и пораженного органа в целом, в период времени, пока точка приложения терапевтических усилий остается неутраченной.

Ключевые слова: микроальбуминурия, факторы риска, эндотелиальная дисфункция, хроническая болезнь почек, предикторы

Для цитирования: Лазуткина А. Ю. Формирование и прогрессирование микроальбуминурии. Артериальная гипертензия. 2024;30(6):562–576. doi:10.18705/1607-419X-2024-2418. EDN: EUJZWQ

Formation and progression of microalbuminuria

A. Yu. Lazutkina

Research Laboratory of Biomechanics and Determination of Human Capabilities, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Far Eastern State Academy of Physical Culture» of the Ministry of Sports of the Russian Federation, Far Eastern Directorate of Healthcare — a structural subdivision of the Central Directorate of Healthcare — a branch of Russian Railways, Khabarovsk, Russia

Corresponding author:

Anna Yu. Lazutkina,
RL of Biomechanics and Determination of Human Capabilities —
FSBEI HE «FESAPC»,
1 Amursky Boulevard str., Khabarovsk,
680028 Russia.
E-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru

Received 3 March 2024;
accepted 14 June 2024.

Abstract

Relevance. Microalbuminuria (MAU) is a symptom diagnosed in kidney pathology, cardiovascular and other diseases. The study of the processes of development and progression of MAU will bring closer the solution of problems of nephrology, cardiology and pathological cardiorenal relationships. **Objective.** To study the development and progression of MAU. **Design and methods.** Using the data from 6-year follow-up of 22 clinical and anamnestic indicators of initially healthy 7,959 men (workers of locomotive crews) 18–66 years old, found out the origin of MAU and the progression of this pathological symptom. We used a confusion matrix, a multivariate regression model, relative risk assessment, Kaplan-Meier models and Cox proportional hazards model. **Results.** MAU was determined to be due to arterial hypertension, excessive alcohol consumption, dyslipidemia, family history of early cardiovascular disease, I–II degree retinopathy, and smoking. In our analyses, these predictors showed statistical heterogeneity. Thus, specific characteristics of the predictors were established that can be used for their ultrastructural or biochemical identification at the cellular level and identification of their damage effect. **Conclusions.** The course of endothelial dysfunction under the influence of MAU predictors varies considerably and depends on the effect of a particular factor, a set of predictors or all predictors taken together when they are involved simultaneously. These data show the need to find out ultrastructural and biochemical specific markers and their quantitative values of renal endothelial dysfunctions occurring under the influence of MAU predictors, during the development and progression of this pathological symptom in order to restore the normal function of the endothelial cell and the affected organ, as a whole as long, as there is still room for therapeutic efforts.

Key words: microalbuminuria, risk factors, endothelial dysfunction, chronic kidney disease, predictors

For citation: Lazutkina AY. Formation and progression of microalbuminuria. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(6):562–576. doi:10.18705/1607-419X-2024-2418. EDN: EUJZWQ

Введение

В настоящее время нет сомнений в том, что микроальбуминурия (МАУ) является проявлением патологии почек, неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза и ранним маркером эндотелиальной дисфункции (ЭД), события которой динамически протекают в микроциркуляторном русле (МЦР) почек [1, 2]. О механизме попадания альбуминов в мочу при поражении эндотелия сосудов

почек и механизме повышения его проницаемости предикторами МАУ мы писали ранее [3]. Однако взаимоотношения восстановительных и деструктивных процессов, повреждающий эффект, время формирования обратимых и необратимых изменений в тканях нарушенных, а затем измененных почек под воздействием определенных деструктивных триггеров, а тем более их разных наборов в каждом конкретном случае остаются невыясненными.

Цель исследования — выяснить процессы формирования и прогрессирования МАУ на примере натуральной популяции — исходно здоровых 7959 мужчин трудоспособного возраста водительской профессии, проживавших на территории Забайкальского края и Амурской области.

Материалы и методы

В проспективном исследовании на Забайкальской железной дороге (ЗабЖД) 2008–2013 годов [4, 5] участвовали 7959 работников локомотивных бригад (РЛБ) 18–66 лет. Стартовую позицию занял весь списочный состав РЛБ 2008 года на ЗабЖД. Группа наблюдения ежегодно обследовалась в соответствии с протоколом исследования по 22 позициям с целью выявления факторов риска (ФР), поражений органов-мишеней сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Определяли возраст, факт курения, уровень артериального давления, дислипидемию по нормам липидного спектра [6, 7], гипергликемию, семейный анамнез ранних ССЗ, психосоциальный стресс, чрезмерное потребление алкоголя (ЧПА) — более 36 мл/сутки этанола [6], избыточную массу тела или ожирение. К обследованиям по поводу выявления поражений органов-мишеней относились: гипертрофия левого желудочка, атеросклероз аорты, толщина интима-медиа более 0,9 мм и/или наличие атеросклеротических бляшек, начальная ретинопатия I–II степени (местное или распространенное сужение артериол, артериовенозный перекрест) смешанного генеза [8, 9], лодыжечно-плечевой индекс менее 0,9; скорость распространения пульсовой волны более 12 м/с, а также симптомы хронической болезни почек (ХБП) (сниженная скорость клубочковой фильтрации, МАУ, креатининемия) и сахарный диабет 2-го типа легкого течения. Учитывали по критериям приказа [8] и рекомендаций Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, Всероссийского научного общества кардиологов 2008 и 2011 года [6, 7] термины, которые мы используем в публикациях. МАУ, представляющую интерес для данной статьи, определяли на мочевых анализаторах URISCAN OPTIMA (YD Diagnostics Corporation, Южная Корея), DOCUREADER (77 Elektronika, Венгрия), CL-50 (HTI, США), Combilyzer (Human GmbH, Германия) и учитывали при концентрации альбумина 30–300 мг/сут. Из исследования РЛБ выбывали при увольнении, несоответствии уровня здоровья критериям приказа, смерти [8]. В 2008 году наблюдали 7959 РЛБ; 2009 году — 7851; 2010 году — 7141; 2011 году — 6817; 2012 году — 6016; 2013 году — 5722 РЛБ. После прекращения наблюдения РЛБ ЗабЖД собранные данные по 22 переменным были

оцифрованы и оформлены в выборку ($n = 7959$). Дизайн исследования РЛБ ЗабЖД, определение переменных, попавших в зону интереса данного исследования, и первые результаты исследования МАУ показаны в печати [3]. На первом этапе анализа для выяснения статистической связи ФР, поражений органов-мишеней с МАУ сравнили результаты респондентов, не имевших и имевших МАУ в таблице 2×2 , и выявили переменные, имеющие связь с исходом МАУ: артериальная гипертензия (АГ), курение, дислипидемия, семейный анамнез ранних ССЗ, ретинопатия I–II степени, ЧПА. Многофакторный пошаговый регрессионный анализ показал предикторами МАУ дислипидемию, ретинопатию I–II степени, семейный анамнез ранних ССЗ и ЧПА. Все предикторы имели значимый относительный риск (ОР) в границах доверительного интервала 95 %, кроме курения (табл. 1). Статистическую связь установленных предикторов с исходом МАУ обсудили в предшествующей публикации [3] (рис. 1). Так как в использованных статистических моделях предикторы МАУ показали статистическую неоднородность, было принято решение о продолжении их исследования в анализе выживаемости [3]. В модели регрессии пропорционального риска Кокса были проанализированы триггеры наиболее значимого влияния формирования МАУ и возрастание риска этого исхода при присоединении предикторов к патологическому процессу. Модель Кокса имеет формулу: $\lambda_i(t) = \{\lambda_0(t) \exp \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k\}$, в которой $\lambda_i(t)$ — риск РЛБ i во время t ; $\lambda_0(t)$ — исходный (базовый) риск; X_1, \dots, X_k — ФР в модели Кокса; β_1, \dots, β_k — коэффициенты; β_1, \dots, β_k — получаемые оценки параметров при помощи разновидности максимального правдоподобия. Экспонента от этих данных (например, $\exp\{b_1\} = e^{b_1}$) — это оценка ОР или отношения рисков МАУ. Для конкретного значения триггера (X_1) ОР равен росту или снижению опасности достижения конечной точки, связанной с единичным увеличением до ($X_1 + 1$), с учетом других триггеров модели. ОР оценивают как отношение интенсивностей. Результат $ОР > 1,0$ — повышение риска, $< 1,0$ — снижение риска, при $1,0$ риск не меняется [10]. Мы считали $ОР = 1,0$ –100%-ным базовым риском и его вычитали из ОР каждого триггера МАУ. Разницу вычитания показали в модели Кокса как возрастание риска возникновения МАУ. Вероятность и время появления МАУ под воздействием всех предикторов и каждого в отдельности определили на кривых Каплана–Майера (К-М) [11]. Кроме 22 переменных каждого респондента, выборка РЛБ ЗабЖД содержала периоды времени от начала их наблюдения до возникновения конечного исхода или последнего

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГРЕССИИ КОКСА ПРОПОРЦИОНАЛЬНЫХ РИСКОВ
В ИСХОДЕ «МИКРОАЛЬБУМИУРИЯ» [4, 5]

Предикторы МАУ (n = 7959)	Степень свободы	t критерий	Стандартная ошибка	P	ОР (ДИ ± 95 %)	Возрастание риска
МАУ ($\chi^2 = 28,38$; $p < 0,00008$)						
ЧПА	6	2,02	1,00	0,04	15,86 (1,98–127,31)	+1486 %
Дислипидемия	6	1,94	1,08	0,05	14,98 (1,84–121,72)	+1398 %
Ретинопатия I–II степени	6	1,37	0,83	0,04	13,57 (3,26–56,54)	+1257 %
Семейный анам- нез ранних ССЗ	6	1,70	1,00	0,17	7,78 (1,95–31,07)	+678 %
АГ	6	0,65	1,00	0,51	4,86 (1,16–20,31)	+386 %
Курение	6	0,00	3565394	0,99	–	–

Примечание: МАУ — микроальбуминурия; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; ЧПА — чрезмерное потребление алкоголя; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; АГ — артериальная гипертензия.

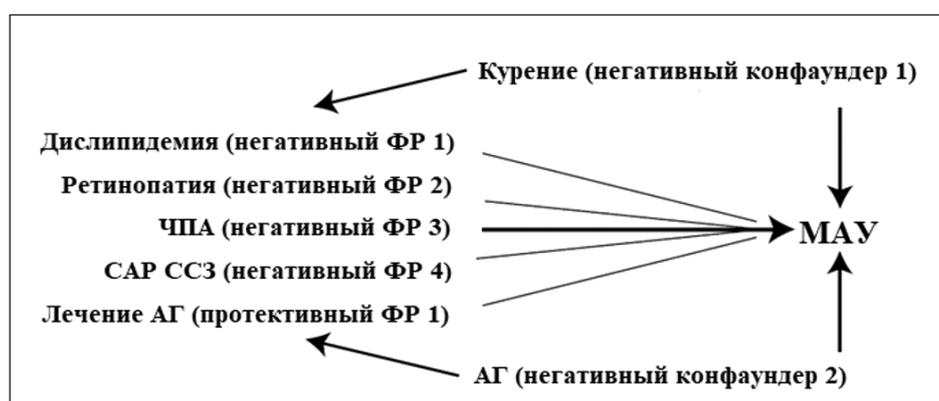


Рисунок 1. Пример влияния факторов среды на конечный исход

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; МАУ — микроальбуминурия; САР ССЗ — семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний; ЧПА — чрезмерное потребление алкоголя; ФР — фактор риска.

контакта с каждым РЛБ. Это позволило выполнить правила формирования выборки, предназначенной для проведения анализа выживаемости, и изучить исходы (в данном случае МАУ) в группе наблюдения в период скрытого течения до появления клиники. В анализе выживаемости цензурированные данные отражают процесс, который во время последнего обследования пациента не заканчивается наступлением изучаемого исхода. За время наблюдения из исследования по критериям исключения выбыло 2237 РЛБ или 28,1 % респондентов от исходной их численности. Для этих данных можно определить функцию выживания (ФВ) [12], так как в существующей базе данных каждое наблюдение содержит только один временной интервал. В фор-

муле определения ФВ — $S(t) = \prod_{j=1}^t [(n-j)/(n-j+1)]^{\sigma(j)}$ перемножаются вероятности «выживания» в каждом временном интервале. $S(t)$ — это оценка ФВ, n — число всех событий, j — номер конкретного события, $\sigma(j) = 1$, если оно означает «отказ», в нашем случае МАУ, и 0, если j -е событие есть потеря наблюдения, то есть цензурирование; Π — означает произведение по всем наблюдениям j , законченным к моменту t . Такую множительную оценку ФВ предложили в 1958 году Каплан и Майер [11].

Графическая оценка влияния триггеров на ФВ (на вероятность отсутствия МАУ) и ее инверсии — «отказы» (на вероятность появления МАУ) всех предикторов вместе и каждого отдельно как самостоятельного эффекта позволила определить стадии

течения ЭД при ее динамическом развитии в исход МАУ, ее вероятность на каждом этапе формирования и время появления.

Результаты

При исследовании предикторов МАУ в модели Кокса статистически значимый результат показал только предиктор ЧПА. Остальные предикторы не выдержали оценки по p -критерию и/или оценки параметра стандартной ошибки и t -уровня, так как их результаты в два раза не превосходили свои стандартные ошибки ($t > 2,0$) и их нельзя считать значимыми при $p < 0,05$ [13] (табл. 1). При построении кривых К-М статистически значимые модели были построены для всех предикторов МАУ, кроме АГ, которая не выдержала оценки по Z и p критериям [11] (рис. 2–7, табл. 2) [4, 5]. Далее результаты многомерного анализа объединили в таблице 3 и установили, что предиктор ЧПА показал результат, удовлетворяющий всем критериям во всех аналитических моделях. ФР ЧПА концептуально наделили способностью самостоятельно, без участия других триггеров, реализоваться в исход МАУ и считали его главным фактором.

Предикторы, имевшие значимый результат во всех моделях анализа, кроме одной, считали взаимодействующими факторами. Триггеры с результатом, значимым в 3-х, 2-х или 1-й модели, считали конфаундерами, то есть факторами, влияющими на исход и на воздействующий фактор [3–5, 14, 15] (рис. 1, табл. 3).

Воздействие фактора среды в эпидемиологии определяют как соприкосновение с деструктивным агентом, способным проникнуть в организм с целью вызвать специфическое повреждение тканей органа-мишени, нарушение функции их клеток и далее болезнь. Фактор может оказывать и защитное влияние [16, 17] (рис. 1). Негативное вмешательство триггеров можно установить статистическими методами для качественного выяснения их взаимодействующих способностей, количественного определения измеряемых характеристик с целью диагностики по этим признакам факторов в клетке. Для оценки мощности их эффекта повреждения, описания, выяснения различий, сравнения, классификации, формирования глобальной базы факторов и управления негативными и протективными факторами среды на молекулярном уровне клетки, так как нам будет нужно для восстановления ее оптимальных функций (табл. 1–4). Взаимодействие между факторами возникает, когда влияние на конечный исход осуществляется сложной переменной, образованной двумя или несколькими похожими независимыми переменными, где разности зависимо

признака определяются набором факторов образовавшейся сложной переменной. При этом составленная сложная переменная не является независимым предиктором или конфаундинг-эффектом [3, 10, 14]. Характерные признаки факторов среды можно и нужно выяснить при их отдельном влиянии и в совместном эффекте повреждения в разных комбинациях (рис. 1). Полагаем, что такие схемы на заранее заготовленном шаблоне полезно рисовать в медицинской документации каждому пациенту для определения тактики лечения через управление ФР. Так как возможных вариантов сочетания факторов между собой существует невероятное множество, точечные определения маркеров генерализованной ЭД в общем кровяном русле у лиц с различным набором факторов в различное время формирования патологического процесса в разных органах-мишенях никогда не приведет к пониманию этого многообразия ЭД. Тут необходимы новые нестандартные решения. Эндотелиальное древо различных органов, имея анатомическое сходство, отличается набором синтезируемых биологически активных веществ, трансмиттеров, типами рецепторов и различной реакцией и чувствительностью их сосудов к одним и тем же стимулам [18].

Обсуждение

МАУ является важнейшим ранним признаком ХБП и маркером генерализованной ЭД. Ее проявления обнаруживается в крупных сосудах и в капиллярном русле [19, 20, 21]. Нарастание МАУ и значительное снижение нормальных значений эндотелий-зависимой вазодилатации отмечено в исследовании М. Л. Лындиной и соавторов (2018) у пациентов при курении [22].

Алкогольная интоксикация проявляется в почках утолщением базальных мембран клубочков, сужением просвета канальцев капсул клубочков [23]. Т. П. Ветлугиной и соавторами (2022) установлено, что у пациентов с зависимостью от алкоголя на 3–5-й день после алкогольной детоксикации определяется высокая концентрация всех провоспалительных цитокинов. Из них наиболее выделялись фракции интерферона гамма (ИФН γ) и интерлейкина-17 (ИЛ-17). Остальные цитокины тоже превышали контроль в 2–6 раз. Через 2 недели стандартной антиалкогольной терапии цитокиновый профиль не изменялся, и их концентрация была по-прежнему высокой [24], что указывает на длительный окислительный стресс, воспаление и частое их воспроизведение или персистенцию у пациентов, систематически потребляющих алкоголь в чрезмерной дозе. МЦР почек и глаза имеет анатомическое сходство и идентично отвечает аналогичными ос-

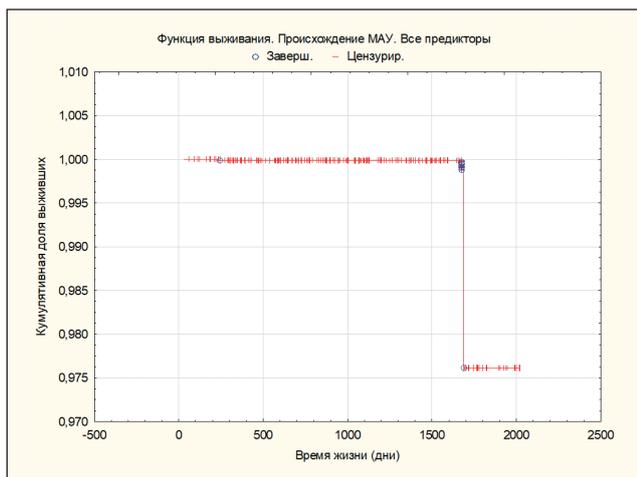


Рисунок 2. График времени жизни в сопоставлении с долей «выживших» лиц при развитии исхода «микроальбуминурия»

Примечание: МАУ — микроальбуминурия.

Динамика отказов и ФВ на кривой К-М при воздействии всех ФР в исходе МАУ имеет 4 периода (рис. 2, табл. 2): время (t^1) активации ЭЦ — 30 дней, вероятность отказов 0%. ФВ 100%; время (t^2) компенсации ЭД — 214 дней (с 30-го по 244-й день), вероятность отказов 0%. ФВ 100%; время (t^3) субкомпенсации ЭД — 1430 дней (с 244-го по 1674-й день), вероятность отказов 0,02%. ФВ 99,98%; время (t^4) декомпенсации ЭД и возникновения МАУ — 13 дней (с 1674-го по 1687-й день), вероятность отказов 2,39%. ФВ 97,61%.

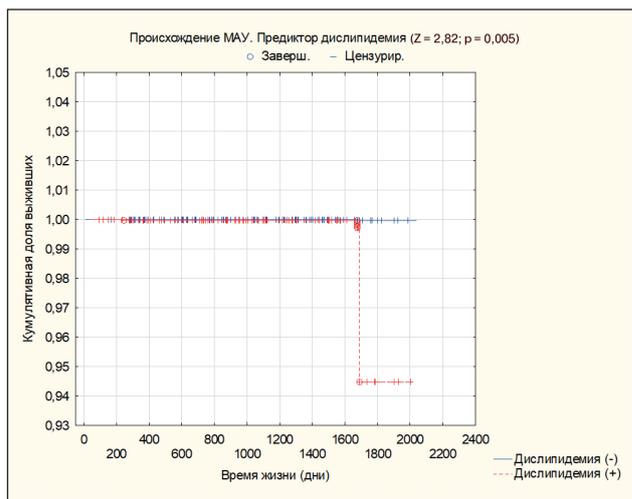


Рисунок 3. Функция выживания в зависимости от воздействия предиктора «дислипидемия». Исход «микроальбуминурия»

Примечание: МАУ — микроальбуминурия.

Динамика отказов и ФВ на кривой К-М при воздействии ФР «дислипидемия» в исходе МАУ имеет 4 периода (рис. 3, табл. 2): время (t^1) активации ЭЦ — 60 дней, вероятность отказов 0%. ФВ 100%; время (t^2) компенсации ЭД — 184 дня (с 60-го по 244-й день), вероятность отказов 0%. ФВ 100%; время (t^3) субкомпенсации ЭД — 1430 дней (с 244-го по 1674-й день), вероятность отказов 0,04%. ФВ 99,96%; время (t^4) декомпенсации ЭД и возникновения МАУ — 13 дней (с 1674-го по 1687-й день), вероятность отказов 5,52%. ФВ 94,48%.

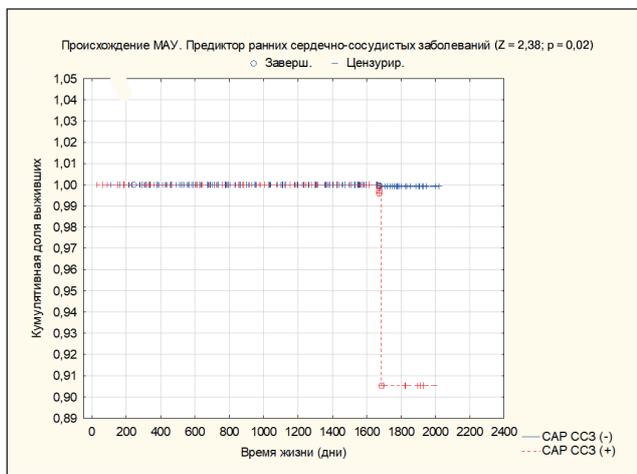


Рисунок 4. Функция выживания в зависимости от влияния предиктора «семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний». Исход «микроальбуминурия»

Примечание: МАУ — микроальбуминурия;

САР ССЗ — семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний.

Динамика отказов и ФВ на кривой К-М при воздействии ФР «семейный анамнез ранних ССЗ» в исходе МАУ имеет 3 периода (рис. 4, табл. 2): время (t^1) активации ЭЦ — 30 дней, вероятность отказов 0%. ФВ 100%; время (t^2) компенсации ЭД — 1644 дня (с 30-го по 1674-й день), вероятность отказов 0%. ФВ 100%; время (t^3) субкомпенсации ЭД отсутствует; время (t^4) декомпенсации ЭД и возникновения МАУ — 13 дней (с 1674-го по 1687-й день), вероятность отказов 9,48%. ФВ 90,52%.

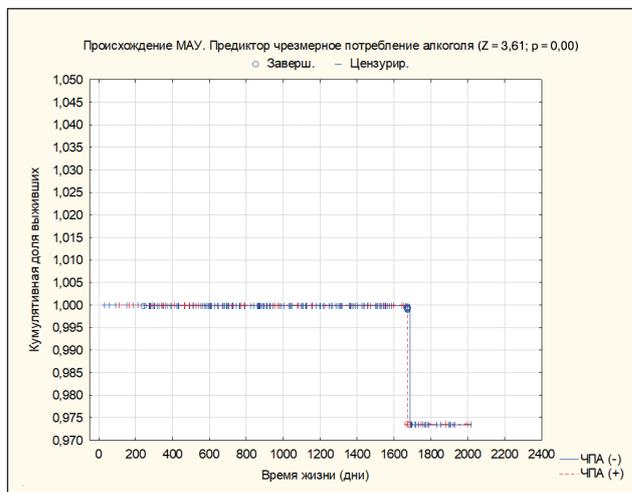


Рисунок 5. Функция выживания в зависимости от влияния предиктора «чрезмерное потребление алкоголя». Исход «микроальбуминурия»

Примечание: МАУ — микроальбуминурия; ЧПА — чрезмерное потребление алкоголя.

Динамика отказов и ФВ на кривой К-М при воздействии ФР «ЧПА» в исходе МАУ имеет 3 периода (рис. 5, табл. 2): время (t^1) активации ЭЦ — 111 дней, вероятность отказов 0%. ФВ 100%; время (t^2) компенсации ЭД — 1563 дня (с 111-го по 1674-й день), вероятность отказов 0%. ФВ 100%; время (t^3) субкомпенсации ЭД отсутствует; время (t^4) декомпенсации ЭД и возникновения МАУ — 0 дней (1674-й день), вероятность отказов 2,63%. ФВ 97,37%.

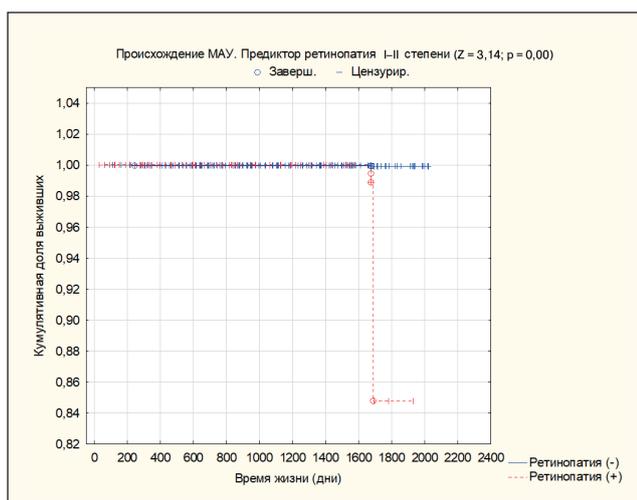


Рисунок 6. Функция выживания в зависимости от влияния предиктора «ретинопатия I–II степени». Исход «микроальбуминурия»

Примечание: МАУ — микроальбуминурия.

Динамика отказов и ФВ на кривой К-М при воздействии ФР «ретинопатия» в исходе МАУ имеет 3 периода (рис. 6, табл. 2): время (t^1) активации ЭЦ — 30 дней, вероятность отказов 0%. ФВ 100%; время (t^2) компенсации ЭД — 1644 дня (с 30-го по 1674-й день), вероятность отказов 0%. ФВ 100%; время (t^3) субкомпенсации ЭД отсутствует; время (t^4) декомпенсации ЭД и появления МАУ — 13 дней (с 1674-го по 1687-й день), вероятность отказов 15,24%. ФВ 84,76%.

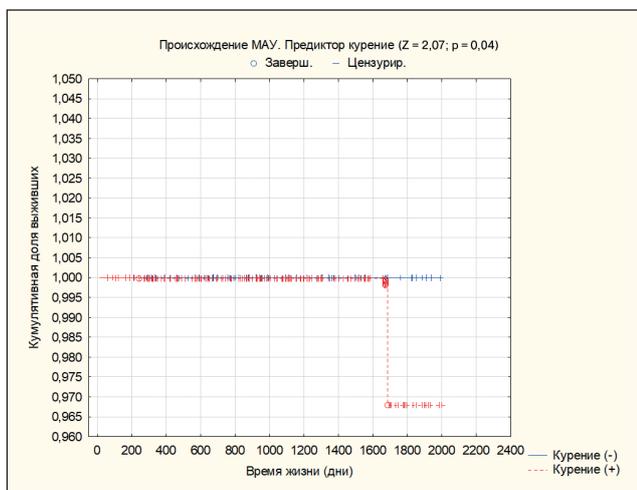


Рисунок 7. Функция выживания в зависимости от влияния предиктора «курение». Исход «микроальбуминурия»

Примечание: МАУ — микроальбуминурия.

Динамика отказов и ФВ на кривой К-М при воздействии ФР «курение» в исходе МАУ имеет 4 периода (рис. 7, табл. 2): время (t^1) активации ЭЦ — 30 дней, вероятность отказов 0%. ФВ 100%; время (t^2) компенсации ЭД — 214 дней (с 30-го по 244-й день), вероятность отказов 0%. ФВ 100%; время (t^3) субкомпенсации ЭД — 1430 дней (с 244-го по 1674-й день), вероятность отказов 0,02%. ФВ 99,98%; время (t^4) декомпенсации ЭД и появления МАУ — 13 дней (с 1674-го по 1687-й день), вероятность отказов 3,21%. ФВ 96,79%.

ложнениями в обоих органах [25]. Оценивая состояние МЦР глаза, мы можем косвенно судить о состоянии МЦР почек. С. Balmforth и соавторы (2016) считают истончение сетчатки и уменьшение объема макулы глаза на начальных стадиях заболевания признаками системного повреждения МЦР и патологического процесса в почках [26]. J. E. Grunwald и соавторами (2019) показана зависимость между прогрессированием ХБП и развитием ретинопатии [27]. Связь процессов повреждения этих органов показана и нами [3, 4, 5, 9, 28]. Согласно данным представленной статьи (рис. 6, табл. 1–4) и опубликованным ранее, патологические изменения в МЦР глаза и МАУ взаимообусловлены (МАУ ↔ Ретинопатия I–II степени) [3, 4, 5, 9, 28]. В такой ситуации пораженный орган-мишень превращается в ФР и нарушает функцию связанного с ним функционально и анатомически органа [29].

В 2004 году W. C. Aird и S. G. Neil показали, что перестройка функций эндотелиоцитов (ЭЦ) под влиянием факторов среды формируется по стадиям [30, 31]: I стадия ЭД — активация функций ЭЦ; II стадия ЭД — дисбаланса секреции факторов регуляции сосудистого тонуса, системы гемостаза, нарушений натуральной барьерной функции, формирования повышенной проницаемости ЭЦ; III стадия ЭД — дистрофии, истощения, ускоренного апоптоза, слушживания ЭЦ; IV стадия — системной ЭД [30, 31]. Эти данные подтверждаются исследованиями.

А. Н. Евдокименко (2015) [32] при атеросклеротическом процессе в каротидном синусе описаны три типа ЭЦ. I группа — темные клетки уплощенной формы с ровной поверхностью и широкими зонами слипания. II группа самая многочисленная — увеличенные клетки неправильной формы с небольшими зонами слипания, расхождения контактов, дополнительных контактов — выростами цитоплазмы. III-я группа — светлые, увеличенные ЭЦ вблизи дефектов пласта эндотелия. Их количество зависело от размера зоны повреждения и размера дефектной поверхности. Все три типа клеток отличались состоянием ультраструктурной организации от нормы до гипертрофии и дистрофических изменений и метаболической активностью, что подтверждает стадийное течение ЭД.

М. Г. Омеляненко и соавторами (2003) выявлены конкретные корреляции, отражающие патогенетические взаимосвязи между дислипидемией, абдоминальным ожирением, АГ, курением и другими ФР и маркерами ЭД при стабильной и нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда, число десквамированных ЭЦ отражало и было связано с выраженностью ЭД и приростом числа ЭЦ в ходе проб для оценки стадии ЭД, что свидетельствует

Таблица 2

**МИКРОАЛЬБУМИНУРИЯ: ВЕРОЯТНОСТЬ, ВРЕМЯ РАЗВИТИЯ,
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЕДИКТОРОВ [4, 5]**

t ¹ /ФВ	t ² /ФВ	t ³ /ФВ	t ⁴ /ФВ	Предикторы МАУ (n = 7959)	Σt ¹⁻² / Отказы	Σt ¹⁻³ / Отказы	Σt ¹⁻⁴ / Отказы	Конец кривой
60	184	1430	13	Дислипидемия	244	1674	1687	2000
100	100	99,96	94,48		0	0,04	5,52	5,52
30	1644	–	13	Семейный анамнез ранних ССЗ	1674	1674	1687	2000
100	100	–	90,52		0	0	9,48	9,48
111	1563	–	0	ЧПА	1674	1674	1674	2000
100	100	–	97,37		0	0	2,63	2,63
30	1644	–	13	Ретинопатия I–II степени	1674	1674	1687	1930
100	100	–	84,76		0	0	15,24	15,24
30	214	1430	13	Курение	244	1674	1687	2021
100	100	99,98	96,79		0	0,02	3,21	3,21
–	–	–	–	АГ	–	–	–	–
–	–	–	–		–	–	–	–
30	214	1430	13	Все предикторы МАУ	244	1674	1687	2000
100	100	99,98	97,61		0	0,02	2,39	2,39

Примечание: ФВ — функция выживания; МАУ — микроальбуминурия; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ЧПА — чрезмерное потребление алкоголя; АГ — артериальная гипертензия; t¹ — время (дни) активации эндотелиоцитов; t² — стадия компенсации эндотелиальной дисфункции; t³ — стадия субкомпенсации эндотелиальной дисфункции; t⁴ — стадия декомпенсации эндотелиальной дисфункции.

■ — сильное воздействие — отказы 30,1–100% (функция выживания — ≤ 69,9%) / самостоятельное воздействие; ■ — умеренное воздействие — отказы 10,1–30% (функция выживания — 70–89,9%) / взаимодействие; ■ — слабое воздействие — отказы 0,1–10% (ФВ — 90–99,9%) / конфаундер.

Таблица 3

**УРОВЕНЬ ЗНАЧИМОСТИ ПРЕДИКТОРОВ «МИКРОАЛЬБУМИНУРИЯ» В ИСПОЛЬЗОВАННЫХ
СТАТИСТИЧЕСКИХ МОДЕЛЯХ, ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЕДИКТОРОВ [4, 5]**

Триггеры МАУ (n = 7959)	Таблица сопряженности	Множественная регрессия	ОР	Каплан- Майер	Модель Кокса
ЧПА	1	1	1	1	1
Дислипидемия	1	1	1	1	0
Ретинопатия I–II	1	1	1	1	0
Семейный анамнез ранних ССЗ	1	1	1	1	0
АГ	1	0	1	0	0
Курение	1	0	0	1	0

Примечание: МАУ — микроальбуминурия; ОР — относительный риск; ЧПА — чрезмерное потребление алкоголя; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; АГ — артериальная гипертензия; (1) — p < 0,005; (0) — p > 0,005.

■ — самостоятельное воздействие; ■ — взаимодействие; ■ — конфаундер.

о неоднородности ЭД и различной ее степени выраженности в зависимости от клинической формы заболевания. Авторами предложено выделение двух стадий ЭД: компенсированной и декомпенсированной [33]. Эти данные подтверждаются мнением Н. Drexler (1999), Р. М. Vanchutte (1997), М. Volpe и F. Cosentino (2000) в том, что ведущие ФР ССЗ реализуются через формирование ЭД [34, 35, 36]. Они полагают, что ЭД — процесс динамичный и саморегулирующийся. Продолжительное воздействие триггерных ФР приводит к формированию скрытой (компенсированной) ЭД, которая может существовать в таком виде длительное время, проявляться ростом маркеров ЭД, ускорением десквамации ЭЦ и прогрессированием атеросклероза. Воздействие патогенетических ФР на скрытую ЭД проявляется гиперпродукцией ее маркеров, срывом систем компенсации и массивной гибелью ЭЦ. Эти патологии авторы обозначают как острую (декомпенсированную) ЭД. Предполагают наличие промежуточной (субкомпенсированной) формы ЭД, которая проявляется увеличением числа десквамированных ЭЦ < 100% от исходных значений. Повышение порога десквамации может быть маркером риска развития острой формы заболевания. Авторы пришли к выводу, что ЭД может быть компенсированной (скрытой), предварительной (субкомпенсированной) и острой (декомпенсированной) формами, поочередно сменяющимися друг друга. Авторы не исключают быстрый переход от скрытой формы ЭД к острой форме, минуя промежуточную стадию (рис. 4–6), что необходимо учитывать при контроле лечения ССЗ [33].

В. А. Климовым (2014) показано, что ЭД в фетоплацентарном комплексе протекает по стадиям при патологической беременности: стадии гиперактивации, напряжения и истощения [37].

В работе Т. Н. Жевак и соавторов (2015) проведена оценка функциональной активности эндотелия у больных с различными стадиями В-клеточного варианта хронического лимфолейкоза. Установлено прогрессирующее нарастание содержания в сыворотке крови маркеров ЭД, обнаруживающее параллелизм со стадиями развития заболевания [38].

Исследователями из Казахстана показана зависимость степени ЭД от стадии рака желудка, которая возрастала с прогрессированием заболевания. Содержание слущенных ЭЦ в крови пациентов в сравнении с контролем были более значительными при III–IV стадиях. Значимые различия содержания метаболитов оксида азота (NO) были выявлены только при III–IV стадии процесса с наибольшей выраженностью при IV стадии заболевания [39].

Исследование Т. П. Макаровой и соавторов (2018) показало параллелизм прогрессирования ЭД с клиническими стадиями ХБП. ЭД начинает обнаруживаться с I стадии заболевания [40]. На V стадии ХБП концентрация эндотелина-1 (ЭТ-1) возрастает в 2,5 раза, уровень NO снижается. Показатель NO/ЭТ-1 в 5,5 раза снижается в сравнении с контролем. По данным М. Г. Омеляненко и соавторов (2015) [41], у пациентов с ХБП декомпенсация системы NO-эндотелий отмечается у больных с IV–V стадией заболевания. ЭД прогрессирует в соответствии со стадиями заболевания. Изменения маркеров ЭД имеют разнонаправленный характер и зависят от стадии ХБП. На всех стадиях ХБП выявлен значительный прирост числа циркулирующих десквамированных ЭЦ с максимальным количеством при ХБП III стадии заболевания [42]. Далее, вероятно, терять почти уже нечего. Течение ЭД при снижении скорости клубочковой фильтрации, креатининемии показано и нами ранее [43, 44, 45]. Таким образом, внутренние и внешние факторы среды, влияя на патогенетические процессы, происходящие в эндотелии, постепенно формируют разные заболевания.

Исходя из того, что:

1) ЭД является важным патогенетическим звеном всех ССЗ, ХБП в том числе симптома МАУ, и она формирует риск предстоящих неблагоприятных событий [2, 46, 47, 48];

2) методами анализа выживаемости изучают во времени закономерности предполагаемого события у респондентов наблюдаемой популяции [14];

3) ступенчатая функция распределения вероятности события К-М показывает численность двух групп респондентов, имевших и не имевших изучаемое событие на различных этапах времени с начала исследования [14, 49];

4) конечную точку в анализе выживаемости определяет время до фиксации события и связанные с ними факторы, которые могут ускорить или отдалить его наступление [49].

Проецируя условные этапы ЭД на косвенные данные диаграмм К-М, мы пришли к следующей гипотезе. Появление альбуминурии, возможно, происходит при воздействии предикторов этого симптома, формирующих и стимулирующих прогрессирующее течение ЭД [30, 31] (рис. 1–8). Диаграммы К-М повторяют нарастающие деструктивные процессы в эндотелии и уникальные особенности доклинического и клинического формирования, течения и прогноза симптома МАУ [28, 32–42, 44, 45]. Это предположение подтверждается оригинальным ходом кривых К-М каждого предиктора МАУ и всех предикторов МАУ в целом [4, 5] (рис. 2–7, табл. 2).

Поэтому в Statistica 6.0. мы рассмотрели графики К-М предикторов МАУ на увеличении и обнаружили, что от точки начала наблюдения они имеют различающийся у ФР временной отступ. На этот отрезок кривой К-М спроецировали I стадию ЭД — активации ЭЦ. После его окончания на 100%-ной линии появляются первая точка и ее продление (прямая) на графике К-М. Она не отклоняется от исходного 100%-ного результата. В это время пациенты не имеют «отказов». Процессы функций эндотелия у них уравновешены, клиника МАУ у них отсутствует. Этот отрезок на кривой К-М оценили как II стадию ЭД. При длительном воздействии (экспозиции) триггеров постепенно нарушается это равновесие. Деструктивные процессы начинают преобладать. Появляются «отказы», но они эпизодические, так как процессы восстановления еще достаточны, что на кривой К-М проявляется постепенным смещением графика от 100%-ной базовой линии по мере прогресса деструкции. Что в итоге МАУ было обнаружено только у ее предикторов — дислипидемия и курение (табл. 2, 4). Этот период на графике расценили как III стадию субкомпенсации ЭД. Далее начинают превалировать процессы деструкции над конструктивными. Происходит срыв систем компенсации, появляется явная клиника заболевания, совпадающая с IV стадией ЭД, и резкое падение ФВ и массовый рост «отказов» на кривой К-М [28, 30, 31, 44, 45]. Периоды наиболее опасного прогноза МАУ показаны в таблице 4 [4].

ССЗ начинают развиваться задолго до появления первых клинических симптомов [50]. Несмотря на достижения современной медико-биологической науки, проблема доклинической диагностики специфических проявлений ЭД конкретных исходов, их патогенетическая коррекция и восстановление физиологических функций эндотелия остаются невыясненными [51]. J. Deanfield и соавторы (2005) в статье о проблемах изучения ЭД заявили об отсутствии оптимальной методологии исследования ЭД и ее четких диагностических критериев [52]. Поэтому любые достижения в этой области являются чрезвычайно полезными и актуальными. Полагаем, что первоначально процессы ЭД следует изучать статистическими методами и далее приступить к прицельным исследованиям ЭД в разных бассейнах сосудистого русла для выяснения точных качественных и количественных характеристик ее специфических проявлений на ультраструктурном и биохимическом уровне.

Кривые К-М симптома МАУ показали, что совпадают длительности каждой стадии и в целом ЭД у предикторов: семейный анамнез ранних ССЗ и ретинопатия I–II степени. Это качество, вероятно,

делает возможным их взаимодействие между собой. Длительность III–IV стадий ЭД предикторов дислипидемия и курение также совпадают, что, возможно, позволяет им в это время встраиваться в сходные патологические молекулярные механизмы друг друга, нарушающие регуляцию взаимоотношений между клеточными органеллами, потенцировать их при взаимодействии между собой и приводить к деструкции клетки. Конфаундинг курение может взаимодействовать с предиктором ретинопатия I–II и/или предиктором семейный анамнез ранних ССЗ на протяжении I стадии и/или стадии декомпенсации ЭД (рис. 8).

Не исключается взаимодействие всех предикторов МАУ на протяжении IV стадии ЭД (за исключением предиктора ЧПА), так как ее длительность (13 дней) у них одинаковая (табл. 2). Предикторы МАУ, согласно предложенной оценке [4, 5] величины их негативного эффекта, обладают слабым повреждающим воздействием. ФВ от 90 до 99,9% (отказы от 0,1 до 10%), кроме предиктора ретинопатия I–II степени, у которого эффект повреждения выражен умеренно (табл. 2). Такие предикторы, как дислипидемия, ретинопатия I–II степени, семейный анамнез ранних ССЗ и курение, играют наиболее важную роль в возникновении исхода МАУ. В отсутствие этих предикторов МАУ практически не формируется, так как кривые К-М, не включающие в себя воздействие этих предикторов, почти не отклоняются от 100%-ного результата базовой линии, допуская незначительный тренд в 0,01; 0,03; 0,08; и 0% соответственно. У таких предикторов, как семейный анамнез ранних ССЗ, ЧПА, ретинопатия I–II степени, нет III стадии ЭД. Стадия субкомпенсации ЭД имеется только у предикторов МАУ: курение и дислипидемия, которая проявляется малым числом «отказов» — 0,02% и 0,04% соответственно (табл. 2, 4). У ФР ЧПА IV стадия (декомпенсация) ЭД происходит мгновенно. Кривая К-М, включающая все факторы, связанные с этим событием, которые могут ускорить или отдалить появление МАУ [49], показывает меньшее значение «отказов», чем кривые К-М каждого предиктора МАУ отдельно. Что можно объяснить вмешательством неизученных протективных факторов в развитие МАУ и их влиянием на суммарную интенсивность повреждающего эффекта и различными типами взаимодействия (модификации) факторов между собой [53] (рис. 1–8, табл. 1–4).

Все представленные в статье кривые К-М показали время наступления стадии декомпенсации ЭД — 1674-й день. Всего нами на выборке данных исследования РЛБ ЗабЖД изучено статистическими

ОПАСНЫЕ ВРЕМЕННЫЕ ИНТЕРВАЛЫ В ДНЯХ, ВЕРОЯТНОСТЬ ПОЯВЛЕНИЯ МИКРОАЛЬБУМИУРИИ [4]

Предикторы МАУ	Весь опасный период, дни и вероятность			Субкомпенсация ЭД, дни и вероятность			Декомпенсация ЭД, дни и вероятность		
	с	до	отказы	с	до	отказы	с	до	отказы
ЧПА	1674	1674	2,63 %	–	–	–	1674	1674	2,63 %
Дислипидемия	244	1687	5,52 %	244	1674	0,04 %	1674	1687	5,52 %
Ретинопатия I–II степени	1674	1687	15,24 %	–	–	–	1674	1687	15,24 %
Семейный анамнез ранних ССЗ	1674	1687	9,48 %	–	–	–	1674	1687	9,48 %
Курение	244	1687	3,21 %	244	1674	0,02 %	1674	1687	3,21 %
Все предикторы	244	1687	2,39 %	244	1674	0,02 %	1674	1687	2,39 %

Примечание: МАУ — микроальбуминурия; ЭД — эндотелиальная дисфункция; ЧПА — чрезмерное потребление алкоголя; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

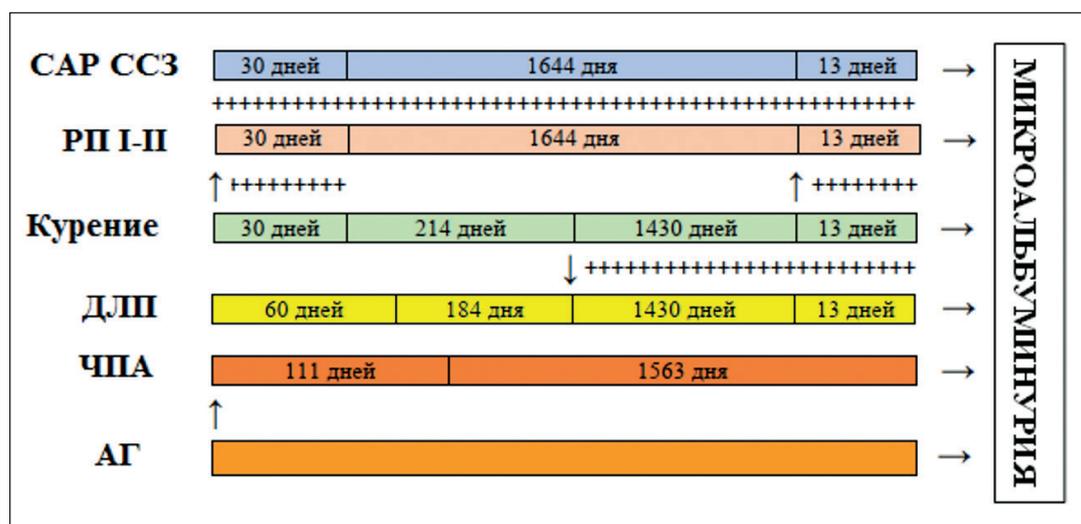


Рисунок 8. Возможный вариант взаимодействия всего набора предикторов МАУ между собой на протяжении инициируемого деструктивного процесса

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ДЛП — дислипидемия; РП I–II — ретинопатия I–II степени, САР ССЗ — семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний; ЧПА — чрезмерное потребление алкоголя.

методами и показано в печати более 1000 кривых К-М уникальных вариантов течения ЭД в зонах сосудистого русла головного мозга, глаза, сердца, почек и главных артерий под влиянием разнообразных факторов среды [4, 5, 28, 44, 45]. Все кривые К-М, за исключением единичных случаев, демонстрируют 1674 дня временного резерва устойчивости клетки пагубному воздействию негативных факторов среды и срок перехода дисфункции в патологию необратимых изменений и гибели клетки. Не имеющие этого периода времени кривые К-М мы

считали отражающими персистирующую ЭД или требующими выяснения происходящих в клетке необычных процессов.

Наша гипотеза, основанная на логике знаний и предположении об устойчивой качественной связи графического изображения ЭД формирования и прогрессирования симптома МАУ с реальными морфологическими и биохимическими превращениями в ЭЦ почки, требует своего завершения — практической проверки (опровержения или подтверждения).

Выводы

1. ЭД при воздействии предикторов МАУ различается. Ее проявление зависит от влияния конкретного фактора или набора ФР в разных комбинациях.

2. Отличия заключаются в количестве стадий ЭД, их продолжительности, экспозиции повреждающего эффекта на этапах ЭД [54], влиянии предикторов на риск развития МАУ, взаимодействии триггеров и в скорости достижения конечной точки.

3. Время появления развернутой клиники МАУ (100%-ное выявление МАУ, повышение порога десквамации ЭЦ более 100% контрольных значений) [33] и, вероятно, необратимой патологии в ЭЦ почек — 1674-й день влияния предикторов МАУ. Время появления первых деструктивных изменений в ЭЦ почек при воздействии триггеров дислипидемия или курение следует ожидать с 244-го дня — с начала III стадии ЭД. Предикторы МАУ: ЧПА, ретинопатия I–II степени и семейный анамнез ранних ССЗ периода формирования первых деструктивных изменений не имеют и вызывают гибель ЭЦ практически мгновенно. Немаловажное диагностическое значение имеет для определения стадий ЭД то, что десквамированные ЭЦ в различных стадиях апоптоза различаются показателями геометрии клеток [32, 55]. Предикторы МАУ обладают слабым эффектом повреждения, кроме предиктора ретинопатия I–II степени, у которого повреждающий эффект выражен умеренно. Конфаундер курение имеет слабый эффект повреждения и не влияет на риск возникновения и прогрессирование МАУ. Последнее качество предполагает способность триггера переводить функцию в дисфункцию и в патологию. Конфаундер АГ не порождает МАУ и не повреждает ткань почки, так как не формирует «отказы», но повышает риск возникновения и прогрессирования симптома МАУ (табл. 1–4, рис. 8) [15].

4. Необходимо проводить прицельные морфологические и биохимические исследования влияния предикторов МАУ на эндотелий почки с целью его восстановления, в то время пока точка приложения терапевтических усилий остается неутраченной.

Конфликт интересов / Conflict of interests

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов. / The author declares no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Григорян М. А. Микроальбуминурия как специфический прогностический маркер при сердечной недостаточности. Молодой ученый. 2014;15(74):141–144 [Grigoryan MA. Microalbuminuria as specific predictive factor at heart failure. Young Scientist. 2014;15(74):141–144. In Russian].

2. Исламова М. С., Сабиров М. А., Даминова К. М. Роль лептина как биомаркера раннего повреждения почек у больных с ожирением. Лечащий врач. 2022;1(25):42–45. doi:10.51793/OS.2022.25.1.008 [Islamova MS, Sabirov MA, Daminova KM. The role of leptin as a biomarker of early kidney damage in obese patients. Lechaschi Vrach. 2022;1(25):42–45. doi:10.51793/OS.2022.25.1.008. In Russian].

3. Лазуткина А. Ю. Предикторы микроальбуминурии у работников локомотивных бригад: проспективное наблюдательное исследование. CardioСоматика. 2023;14(1):27–36. doi:10.17816/CS321275 [Lazutkina AYU. Predictors of microalbuminuria in workers of locomotive crews: prospective observational study. Cardiosomatics. 2023;14(1):27–36. doi:10.17816/CS321275. In Russian].

4. Лазуткина А. Ю. Кардиореноцереброваскулярный континуум (Континуум хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей & Возвращение к внезапной сердечной смерти и хронической болезни почек). Хабаровск: ДВГМУ, 2019. 276 с. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46690506> [Lazutkina AYU. Cardiorenocerebrovascular continuum: (Continuum of chronic obliterating lower extremity arteries & Return to sudden cardiac death and chronic kidney disease). Khabarovsk: FESMU; 2019. 276 p. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46690506>. In Russian].

5. Лазуткина А. Ю., Горбунов В. В. Континуум внезапной сердечной смерти. Хабаровск: ДВГМУ; 2017. 192 с. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46690517> [Lazutkina AYU, Gorbunov VV. The continuum of sudden death. Khabarovsk: FESMU; 2017. 192 p. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46690517>. In Russian].

6. Кардиоваскулярная профилактика: рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6), (Прил. 2):1–64 [Cardiovascular prevention. Recommendations RSSH. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(6)(Suppl. 2):1–64. In Russian].

7. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: рекомендации РМОАГ и ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(6)(Прил. 2):1–32 [Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Recommendations RMSAH and RSSC. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008;7(6)(Suppl. 2):1–32. In Russian].

8. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 796 от 19.12.2005 г. «Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к работам, непосредственно связанным с движением поездов и маневровой работой». URL: <http://base.consultant.ru> [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation № 796 dated December 19, 2005 “On approval of the list of medical contraindications for work directly related to the movement of trains and shunting work”. URL: <http://base.consultant.ru>. In Russian].

9. Лазуткина А. Ю. Происхождение ретинопатии I–II степени. Аспирантский вестник Поволжья. 2023;23(4):38–43. doi:10.55531/2072-2354.2023.23.4.38-43 [Lazutkina AYU. Origin of stage I–II retinopathy. Aspirantskiy Vestnik Povolzhya. 2023;23(4):38–43. doi:10.55531/2072-2354.2023.23.4.38-43. In Russian].

10. Петри М. А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Пер. под редакцией В. П. Леонова. 2-е изд. М.: ГЭОТАР Медиа; 2010. 167 с. [Petri MA, Sebin K. Visual medical statistics. Ed. by VP. Leonova. 2-e izd. M: GEOTAR Media; 2010. 167 p. In Russian].

11. Анализ выживаемости и регрессия для цензурированных данных. STATISTICA. StatSoft, 1995. 3473–3534 с. [Survival analysis and regression for censored data. STATISTICA. StatSoft, 1995. 3473–3534 p. In Russian].

12. Шарашова Е. Е., Холматова К. К., Горбатова М. А., Гржибовский А. М. Применение множественного линейного регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. Наука и здравоохранение. 2017;(3):5–31 [Sharashova EE, Kholmatoва KK, Gorbatova MA, Grzhibovskiy AM. Application of multiple linear regression analysis in health care using SPSS statistical software package. Science & Healthcare. 2017;(3):5–31. In Russian].
13. Кочетов А. Г., Лянг О. В., Масенко В. П., Жиров И. В., Наконечников С. Н., Терещенко С. Н. Методы статистической обработки медицинских данных: методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников. М.: РКНПК, 2012. 42 с. [Kochetov AG, Liang OV, Masenko VP, Zhirov IV, Nakonechnikov SN, Tereschenko SN. The statistical processing of medical data: Guidelines for residents and graduate students of medical schools, researchers. M.: Cardiology; 2012. 42 p. In Russian].
14. Румянцев П. О., Саенко В. А., Румянцева У. В., Чекин С. Ю. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть II. Анализ выживаемости и многомерная статистика. Проблемы эндокринологии. 2009;55(6):48–56 [Rumyantsev PO, Saenko VA, Rumyantseva UV, Chekin SYu. Statistical methods for the analyses in clinical practice. Part 2. Survival analysis and multivariate statistics. Probl Endocrinol (Mosk). 2009;55(6):48–56. In Russian].
15. Лазуткина А. Ю. Четыре вида деструктивного влияния конфаундинг-эффектов кардиоренального континуума. Медицина. 2024;12(2):25–47. doi:10.29234/2308-9113-2024-12-2-25-47 [Lazutkina AYu. Four Types of Destructive Influence of Confounding Effects of the Cardiorenal Continuum. Medicine. 2024;12(2):25–47. doi:10.29234/2308-9113-2024-12-2-25-47. In Russian].
16. Эпидемиологический словарь. Под ред. Джона М. Ласта. М., 2009. 316 с. [Epidemiological dictionary. Ed. John M. Last. M., 2009. 316 p. In Russian].
17. Корнышева Е. А., Платонов Д. Ю., Родионов А. А., Шабашов А. Е. Эпидемиология и статистика как инструменты доказательной медицины; издание 2-е исправленное и дополненное. Тверь, 2009. 80 с. [Kornysheva EA, Platonov DYu, Rodionov AA, Shabashov AE. Epidemiology and statistics as tools of evidence-based medicine. 2-nd edition revised and updated. Tver, 2009. 80 p. In Russian].
18. Черток В. М., Черток А. Г. Регуляторный потенциал капилляров мозга. Тихоокеанский медицинский журнал. 2016;(2):72–80. doi:10.17238/1609-1175.2016.2.72 [Chertok VM, Chertok AG. Regulatory capacity of the brain capillaries. Pacific Medical Journal. 2016;(2):72–80. doi:10.17238/1609-1175.2016.2.72. In Russian].
19. Kasumovic A, Matoc I, Rebic D, Avdagic N, Halimic T. Assessment of retinal microangiopathy in chronic kidney disease patients. Med Arch. 2020;74(3):191–194. doi:10.5455/medarh.2020.74.191-194
20. Маргиева Т. В., Сергеева Т. В. Участие маркеров эндотелиальной дисфункции в патогенезе хронического гломерулонефрита. Вопросы современной педиатрии. 2006;5(3):22–23 [Margieva TV, Sergeeva TV. The involvement of endothelial dysfunction markers in the pathogenesis of chronic glomerulonephritis. Current Pediatrics. 2006;5(3):22–23. In Russian].
21. Karalliedde J, Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk. Am J Hypertens. 2004;17(10):986–993.
22. Лындина М. Л., Шишкин А. Н. Клинические особенности эндотелиальной дисфункции при ожирении и роль фактора курения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(2):18–25. doi:10.24884/1682-6655-2018-17-2-18-25 [Lyndina ML, Shishkin AN. Clinical features of endothelial dysfunctions in patients with obesity and role of smoking. Regional Hemodynamics and Microcirculation. 2018;17(2):18–25. doi:10.24884/1682-6655-2018-17-2-18-25. In Russian].
23. Ковалев А. В., Никитин А. М., Романенко Г. Х., Завалишина Л. Э. Патоморфологические изменения в почках при острой и хронической алкогольной интоксикации. Судебно-медицинская экспертиза. 2022;65(1):52–56. doi:10.17116/sudmed20226501152 [Kovalev AV, Nikitin AM, Romanenko GK, Zavalishina LE. Pathomorphological alterations in the kidneys in acute and chronic alcohol intoxication. Sudebno-Meditsinskaya Ekspertisa = Forensic Medical Examination. 2022;65(1):52–56. doi:10.17116/sudmed20226501152. In Russian].
24. Ветлугина Т. П., Прокопьева В. Д., Епимахова Е. В., Мандель А. И., Бойко А. С. Провоспалительные цитокины, окисленные белки и липиды при алкогольной зависимости. Патогенез. 2022;20(3):73–74. doi:10.25557/2310-0435.2022.03.73-74 [Vetlugina TP, Prokopieva VD, Epimakhova EV, Mandel AI, Boyko AS. Pro-inflammatory cytokines, oxidized proteins, and lipids in alcohol dependence. Pathogenesis. 2022;20(3):73–74. doi:10.25557/2310-0435.2022.03.73-74. In Russian].
25. Шелудченко В. М., Козловская Н. Л., Будзинская М. В., Краснолуцкая Е. И., Дуржинская М. Х., Смирнова Т. В. и др. Роль оптической когерентной томографии с функцией ангиографии в оценке ретиальной микроциркуляции при тромботической микроангиопатии, ассоциированной со злокачественной артериальной гипертензией. Вестник офтальмологии. 2022;138(5–2):177–185. doi:10.17116/oftalma2022138052177 [Sheludchenko VM, Kozlovskaya NL, Budzinskaya MV, Krasnolutsкая EI, Durzhinskaya MH, Smirnova TV et al. The role of optical coherence tomography angiography in the assessment of retinal microcirculation in thrombotic microangiopathy associated with malignant arterial hypertension. Vestnik Oftalmologii = Bulletin of Ophthalmology. 2022;138(5–2):177–185. doi:10.17116/oftalma2022138052177. In Russian].
26. Balmforth C, van Bragt JJ, Ruijs T, Cameron JR, Kimmitt R, Moorhouse R et al. Chorioretinal thinning in chronic kidney disease links to inflammation and endothelial dysfunction. JCI Insight. 2016;1(20):e89173. doi:10.1172/jci.insight.89173
27. Grunwald JE, Pistilli M, Ying GS, Daniel E, Maguire M, Xie D et al. Association between progression of retinopathy and concurrent progression of kidney disease findings from the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study. JAMA Ophthalmol. 2019;137(7):767–774. doi:10.1001/jamaophthalmol.2019.1052
28. Лазуткина А. Ю. Происхождение и формирование ранних изменений сетчатки глаза под воздействием факторов атеросклероза. Атеросклероз. 2023;19(4):385–403. doi:10.52727/2078-256X-2023-19-4-385-403 [Lazutkina AYu. Origin and formation of early changes in the retina under the influence of atherosclerosis factors. Atherosclerosis. 2023;19(4):385–403. doi:10.52727/2078-256X-2023-19-4-385-403. In Russian].
29. Макарова И. Н. Функциональные взаимосвязи и взаимоотношения различных систем в организме как основа реабилитации. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2008;(2):36–46 [Makarova IN. Functional interrelations of various systems in the organism as the basis of rehabilitation. Fizioterapija, Bal'neologija i Reabilitacija = Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation. 2008;(2):36–46. In Russian].
30. Aird WC. Endothelium as an organ system. Crit Care Med. 2004;32(Suppl. 5):271–279.
31. Heil SG, De Vriese AS, Kluijtmans LA, Mortier S, Den Heijer M, Blom HJ. The role of hyperhomocysteinemia in nitric oxide (NO) and endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF)-mediated vasodilatation. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2004;50(8):911–916.
32. Евдокименко А. Н. Ультроструктурные изменения эндотелия в области нестабильных атеросклеротических бляшек каротидного синуса. Международный журнал приклад-

ных и фундаментальных исследований. 2015;(11):639–647 [Evdokimenko AN. Ultrastructural changes of endothelium in unstable atherosclerotic plaques of carotid sinus. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015;(11):639–647. In Russian].

33. Омеляненко М. Г., Суховой Н. А., Назаров С. Б., Плеханов В. Г. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST у лиц в возрасте до 55 лет. *Российский кардиологический журнал*. 2003;(4):36–40 [Omelyanenko MG, Sukhovey NA, Nazarov SB, Plekhanov VG. Clinical significance of endothelial dysfunction in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome in subjects under 55 years of age. *Russian Journal of Cardiology*. 2003;(4):36–40. In Russian].

34. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans. *Cardiovasc Res*. 1999;43(3):572–579.

35. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur Heart J*. 1997;18(Suppl. E):E19–E29.

36. Volpe M, Cosentino F. Abnormalities of endothelial function in the pathogenesis of stroke: the importance of endothelin. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;35(Suppl. 2):S45–S48.

37. Климов В. А. Эндотелиальная дисфункция при осложненном течении беременности. Сборник научных трудов ассоциации акушеров-гинекологов Украины. 2014;33/34(1/2):165–167 [Klimov VA. Endothelial dysfunction in complicated pregnancy. *Collection of Scientific Papers of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine*. 2014;33/34(1/2):165–167. In Russian].

38. Жевак Т. Н., Чеснокова Н. П., Шелехова Т. В., Бизенкова М. Н. Роль нарушения функциональной активности эндотелия в патогенезе хронического лимфолейкоза на различных стадиях его развития. *Медицинские науки. Фундаментальные исследования*. 2015;(1–6):1156–1160 [Zhevak TN, Chesnokova NP, Shelekhova TV, Bizenkova MN. The role of impaired functional activity of the endothelium in the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia at various stages of its development. *Medical Sciences. Basic Research*. 2015;(1–6):1156–1160. In Russian].

39. Олжаев С. Т., Карибаев К. Р. Эндотелиальная дисфункция у больных раком желудка: зависимость от стадии образования. *Вестник Новгородского государственного университета*. 2017;106(8):32–36 [Olzhaev ST, Karibaev KR. Endothelial dysfunction in patients with stomach cancer: dependence on the stage of malignant neoplasm. *Vestnik Novgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta = Bulletin of Novgorod State University*. 2017;106(8):32–36. In Russian].

40. Макарова Т. П., Мельникова Ю. С. Эндотелиальная дисфункция и элементный статус при хронической болезни почек у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(2):48–52. doi:10.21508/1027-4065-2018-63-2-48-52 [Makarova TP, Melnikova Yu S. Endothelial dysfunction and elemental status in children with chronic kidney disease. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(2):48–52. doi:10.21508/1027-4065-2018-63-2-48-52. In Russian].

41. Омеляненко М. Г., Шумакова В. А., Урусова Е. В., Манжос А. П. Дисфункция эндотелия как маркер прогрессирования хронической болезни почек. Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами. Материалы III Межрегиональной научно-практической конференции врачей Центрального федерального округа с международным участием, посвященной 85-летию Ивановской государственной медицинской академии Иваново, 23–24 ноября 2015 г. Иваново: ИвГМА; 2015. 131–132 с. [Omelyanenko MG, Shumakova VA, Urusova EV, Manzhos AP. Endothelial dysfunction as a marker of chronic kidney disease progression. *Topical issues of prevention,*

early diagnosis, treatment and medical rehabilitation of patients with non-communicable diseases and injuries. *Proceedings of the III Interregional scientific and practical conference of doctors of the Central Federal District with international participation, dedicated to the 85th anniversary of the Ivanovo State Medical Academy Ivanovo, November 23–24 2015*. Ivanovo: ISMA; 2015. 131–132 p. In Russian].

42. Шумакова В. А., Омеляненко М. Г., Пахрова О. А., Гринева М. Р., Томилова И. К. Особенности гемореологии и системы NO-эндотелий у больных с хронической почечной недостаточностью. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2009;14(Прил.):55 [Shumakova VA, Omelyanenko MG, Pakhrova OA, Grineva MR, Tomilova IK. Peculiarities of hemoreology and the NO-endothelium system in patients with chronic renal failure. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2009;14(Suppl.):55. In Russian].

43. Лазуткина А. Ю. Предикторы сниженной скорости клубочковой фильтрации. *Патогенез*. 2023;21(2):55–61. doi:10.25557/2310-0435.2023.02.55-61 [Lazutkina AYU. Predictors of reduced glomerular filtration rate. *Pathogenesis*. 2023;21(2):55–61. doi:10.25557/2310-0435.2023.02.55-61. In Russian].

44. Лазуткина А. Ю. Патогенетические механизмы сниженной скорости клубочковой фильтрации. *Патогенез*. 2023;21(3):19–27. doi:10.25557/2310-0435.2023.03.19-27 [Lazutkina AYU. Pathogenetic mechanisms of reduced glomerular filtration rate. *Pathogenesis*. 2023;21(3):19–27. doi:10.25557/2310-0435.2023.03.19-27. In Russian].

45. Лазуткина А. Ю. Происхождение и прогрессирование креатининемии у мужчин трудоспособного возраста, работников локомотивных бригад. *Терапия*. 2024;10(9):88–101. doi:10.18565/therapy.2024.9.88-101 [Lazutkina AYU. Origin and progression of creatininemia in working-age male patients, locomotive crew workers. *Therapy*. 2024;10(9):88–101. doi:10.18565/therapy.2024.9.88-101. In Russian].

46. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101(16):1899–1906.

47. Иванов Д. Д. Микроальбуминурия: взгляд нефролога. *Здоровье Украины*. 2008;21(1):18–19 [Ivanov DD. Microalbuminuria: a look of nephrologist. *Zdorov'e Ukrainy = Health of Ukraine*. 2008;21(1):18–19. In Russian].

48. Сигитова О. Н., Бикмухамметова Э. И., Надеева Р. А. Микроальбуминурия — диагностическое и прогностическое значение при артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2009;15(6):627–632 [Sigitova ON, Bikmukhammetova EI, Nadeeva RA. Microalbuminuria — diagnostic and prognostic significance in arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2009;15(6):627–632. In Russian].

49. Ланг Т., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов: пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. М.: Практическая медицина, 2011. 480 с. [Lang T, Sesik M. How to describe statistics in medicine. A guide for authors, editors and reviewers / Ed. by VP. Leonov. Moscow, Prakticheskaya Meditsina, 2011. 480 p. In Russian].

50. Бойцов С. А., Драпкина О. М. Современное содержание и совершенствование стратегии высокого сердечно-сосудистого риска в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив*. 2021;93(1):4–6. doi:10.26442/00403660.2021.01.200543 [Boyctsov SA, Drapkina OM. Modern content and improvement of high cardiovascular risk strategy in reducing mortality from cardiovascular diseases. *Ter Arkh*. 2021;93(1):4–6. doi:10.26442/00403660.2021.01.200543. In Russian].

51. Дзугкоев С. Г., Можяева И. В., Такоева Е. А., Дзугкоева Ф. С., Маргиева О. И. Механизмы развития эндотели-

альной дисфункции и перспективы коррекции. Фундаментальные исследования. 2014;4–1:198–204 [Dzugkoev SG, Mozhaeva IV, Takoyeva EA, Dzugkoeva FS, Margieva OI. Mechanisms of endothelial dysfunction and prospects for correction. *Fundamentalnye Issledovaniya = Basic Research*. 2014;4–1:198–204. In Russian].

52. Deanfield J, Donald A, Ferri C, Giannattasio C, Halcox J, Halligan S et al.; Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2005;23(1):7–17. doi:10.1097/00004872-200501000-00004

53. Заболотских В. В., Васильев А. В., Терещенко Ю. П. Синергические эффекты при одновременном воздействии физических и химических факторов. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2016;18(5–2):290–294 [Zabolotskikh VV, Vasil'ev AV, Tereshchenko Yu P. Synergetic effects during combined impact of physical and chemical factors. *The Proceeding of the Samara Scientific Academy of Science*. 2016;18(5–2):290–294. In Russian].

54. Лазуткина А. Ю. Определение экспозиции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги. Сибирский научный медицинский журнал. 2024;44(5):209–221. doi:10.18699/SSMJ20240525 [Lazutkina AYU. Determining cardiovascular disease risk factor exposure among locomotive crew workers of the Trans-Baikal Railway. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):209–221. In Russian]. doi:10.18699/SSMJ20240525

55. Миронов А. В. Цитометрия десквамированных эндотелиоцитов у беременных. Врач-аспирант. Научно-практический журнал. 2018;2(87):63–73. [Mironov AV. Cytometry of desquamated endotheliocytes during pregnancy. *Postgraduate Doctor Journal*. 2018;2(87):63–73. In Russian].

Информация об авторе

Лазуткина Анна Юрьевна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории биомеханики и функциональных возможностей человека. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточная государственная академия физической культуры», ведущий инспектор-врач Отдела организации медицинской помощи, Дальневосточная дирекция здравоохранения, Структурное подразделение Центральной дирекции здравоохранения — филиал ОАО «РЖД», ORCID: 0000-0003-3024-8632, e-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru.

Author information

Anna Yu. Lazutkina, MD, PhD, Junior Researcher, Research Laboratory of Biomechanics and Determination of Human Capabilities, Far Eastern State Academy of Physical Culture, Leading inspector-physician, Department of Organization of Medical Care, Far Eastern Directorate of Healthcare, Structural subdivision of Central Directorate of Healthcare — Branch of Russian Railways. ORCID: 0000-0003-3024-8632, e-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru.