

УДК 616.611-07

Патогенетические механизмы сниженной скорости клубочковой фильтрации

Лазуткина А.Ю.

Дальневосточная дирекция здравоохранения – структурное подразделение Центральной дирекции здравоохранения – филиал ОАО «РЖД».

680022, Хабаровск, ул. Воронежская, д. 49

Актуальность. Сниженная скорость клубочковой фильтрации (сСКФ) – симптом, который диагностируется при патологии почек и при сердечно-сосудистых заболеваниях. Изучение процессов формирования и прогрессирования сСКФ приблизит решение важных вопросов нефрологии, кардиологии и патологических кардиоренальных взаимоотношений.

Цель: изучить процессы формирования и прогрессирования сСКФ на примере группы исходно здоровых мужчин.

Материалы и методы. Используя данные 6-летнего проспективного наблюдения по 22 клинко-анамнестическим позициям натуральной группы исходно здоровых 7959 мужчин (работников локомотивных бригад) в возрасте 18–66 лет, выяснили причины происхождения сСКФ и прогрессирования этого патологического симптома. Для этой цели применили 4-хпольную таблицу сопряженности, многофакторную регрессионную модель, оценку относительного риска, модели Каплана-Мейера и пропорционального риска Кокса.

Результаты. Происхождение сСКФ обусловили: артериальная гипертензия, гипергликемия, атеросклероз аорты и креатининемия. Эти предикторы в использованных видах анализа проявили статистическую неоднородность, которая заключалась в оценке их значимости. Тем самым предикторы обозначили свои специфические характеристики, которые можно использовать для их биохимической или ультраструктурной идентификации на уровне клетки и их эффекта повреждения.

Заключение. Течение эндотелиальной дисфункции под воздействием предикторов сСКФ 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, а также их количественных значений при нарушениях функций эндотелия почек, возникающих под влиянием предикторов сСКФ 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 остаётся не утраченной.

Ключевые слова: сниженная скорость клубочковой фильтрации; факторы риска; эндотелиальная дисфункция.

Для цитирования: Лазуткина А.Ю. Патогенетические механизмы сниженной скорости клубочковой фильтрации. Патогенез. 2023; 21(3): 19-27.

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.03.19-27

Для корреспонденции: Лазуткина Анна Юрьевна, e-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 09.04.2023

Pathogenetic mechanisms of reduced glomerular filtration rate

Lazutkina A.Yu.

Far Eastern Directorate of Healthcare, Structural Subdivision of the Central Directorate of Healthcare, Branch of the Russian Railways,

Voronezhskaya St. 49, Khabarovsk 680022, Russian Federation

Relevance. Decreased glomerular filtration rate is a symptom that is diagnosed in kidney pathology and in cardiovascular diseases. The study of the processes of development and progression of decreased glomerular filtration rate will bring closer the solution of problems of nephrology, cardiology and pathological cardiorenal relationships.

Aim. To study the development and progression of decreased glomerular filtration rate.

Material and methods. Using the data of a 6-year prospective follow-up of 22 clinical and anamnestic indicators of a natural group of initially healthy 7,959 men (workers of locomotive crews) aged 18 to 66 years, we found out the origin of decreased glomerular filtration rate and the progression of this pathological symptom. For this purpose, a confusion matrix, a multivariate regression model, relative risk assessment, Kaplan-Meier models and Cox proportional hazards model were used.

Results. Decreased glomerular filtration rate was determined to be due to arterial hypertension, hyperglycemia, aortic sclerosis and creatininemia. These predictors in the types of analyses used showed statistical heterogeneity in assessing their significance. Thus, the predictors have asserted their specific characteristics that can be used for their biochemical or ultrastructural identification at the cellular level and identification of their damage effect.

Conclusion. The course of endothelial dysfunction under the influence of decreased glomerular filtration rate 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 decreased glomerular filtration rate predictors during the development and progression of this pathological symptom to restore the normal function of the endothelial cell and the affected organ as long as there is still room for therapeutic efforts.

Keywords: decreased glomerular filtration rate; risk factors; endothelial dysfunction.

For citation: Lazutkina A.Yu. [Pathogenetic mechanisms of reduced glomerular filtration rate]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2023; 21(3): 19-27. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.03.19-27

For correspondence: Lazutkina Anna Yurievna, e-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

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

Received: 09.04.2023

Введение

В настоящее время нет сомнений в том, что сниженная скорость клубочковой фильтрации (сСКФ) является маркёром неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза и эндотелиальной дисфункции (ЭД), события которой динамически протекают в эндотелии микроциркуляторного русла почек [1–3]. Однако взаимоотношения процессов восстановления и деструкции в эндотелии, повреждающие эффекты триггеров, время формирования обратимой и необратимой патологии под влиянием конкретных поражающих факторов или их набора в каждом частном случае остаются неизвестными.

Цель исследования: изучить формирование и прогрессирование сСКФ на примере натуральной группы исходно здоровых мужчин 18–66 лет.

Материалы и методы исследования

В проспективном исследовании 2008–2013 гг. участвовали 7959 работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги [4, 5], которым осуществляли поиск факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и поражений органов-мишеней (ПОМ) сердечно-сосудистой системы: возраст, курение, семейный анамнез ранних ССЗ, чрезмерное потребление алкоголя, избыточная масса тела или ожирение, психосоциальный стресс, уровень артериального давления выше 140/90 мм рт.ст., дислипидемия, гипергликемия (ГГ), гипертрофия миокарда левого желудочка, атеросклероз аорты (АтАО), микроальбуминурия, креатининемия (КР), сСКФ, утолщение комплекса интима-медиа/атероматозные бляшки в сонных артериях, ретинопатия I–II степени, лодыжечно-плечевой индекс ниже 0,9, скорость распространения пульсовой волны выше 12 м/с и сахарный диабет 2-го типа – согласно рекомендациям РМОАГ, ВНОК 2008, 2011 гг. и приказа [6]. Учитывали сСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²; MDRD-формула или Кокрофта-Гаулта [7]. Для выяснения статистической связи ФР и ПОМ с исходом сСКФ провели сравнение между лицами, не имевшими и имевшими сСКФ в 4-хпольной таблице сопряженности. Связь с этим исходом имели: артериальная гипертензия (АГ), ГГ, АтАО и КР. Многофакторный пошаговый регрессионный анализ показал предикторами сСКФ все вышеназванные предикторы, кроме АГ. Все предикторы имели статистически значимую оценку относительно риска (ОР) в границах 95% доверительного интерва-

ла (ДИ) [8]. Так как в использованных моделях предиктор АГ показал статистическую неоднородность, было решено продолжить его исследование и других предикторов сСКФ в анализе выживаемости [4, 5].

Для проверки независимых эффектов триггеров применили регрессионную модель пропорционального риска Кокса, что позволило выявить предикторы, оказывающие более значимое и независимое влияние на формирование сСКФ и увеличение риска этого исхода при присоединении каждого предиктора к патологическому процессу. Модель Кокса имеет вид: $\lambda_i(t) = \{\lambda_0(t) \exp \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k\}$. Где $\lambda_i(t)$ – риск респондента i за время t . $\lambda_0(t)$ – базовый риск пациента. X_1, \dots, X_k – исследуемые факторы в модели Кокса. β_1, \dots, β_k – коэффициенты. β_1, \dots, β_k – оценки заложенных параметров, полученные с использованием разновидности максимального (частного) правдоподобия. Экспонента этих значений (n -р, $\exp\{b_1\}=eb_1$) это оценка ОР или отношения рисков сСКФ. Для конкретного значения фактора (X_1) ОР повышает или понижает опасность достижения сСКФ, которая имеет связь с единичным увеличением до (X_1+1) , с учётом других факторов в модели Кокса. Интерпретируют ОР как отношение интенсивностей. Результат > 1,0 означает повышенный риск, < 1,0 – пониженный риск, при 1,0 риск отсутствует [9].

По кривым Каплана-Майера установили вероятность и время появления сСКФ под воздействием всех вместе предикторов и каждого в отдельности [10]. Графическая оценка влияния на функцию выживания (ФВ – функция выживания, вероятность отсутствия сСКФ) и число «отказов» (вероятность появления сСКФ) всех предикторов и каждого фактора отдельно как самостоятельного эффекта позволила определить время появления сСКФ, её вероятность и стадии прогрессирования ЭД.

Результаты исследования

При исследовании предикторов сСКФ в регрессионной модели пропорционального риска Кокса статистически значимый результат показал только предиктор КР. Все остальные предикторы не выдержали оценки по p -критерию и/или оценки параметра стандартной ошибки и t -критерию, так как условие – оценка параметра, которая в два раза должна превосходить свою стандартную ошибку ($t > 2,0$) на уровне $p < 0,05$ – выполнено не было [11] (табл. 1).

При построении кривых Каплана-Майера статистически значимые модели были построены для предикторов ГГ и КР. Предикторы АГ и АгАО не выдержали оценки по Z и p критериям (рис. 1–3, табл. 2) [10].

Предиктор КР, показавший статистически значимый результат во всех использованных моделях, оценили как главный предиктор, способный самостоятельно реализоваться в исход сСКФ без участия других предикторов. Предиктор ГГ, имевший статистически значимый результат в 4 моделях, оценили как взаимодействующий фактор. Предикторы АГ и АгАО, показавшие статистически значимый результат менее чем в четырех использованных моделях, оценили как конфаундеры (табл. 3) [4, 5, 8] – как факторы, влияющие на исход, и которые могут иметь связь с воздействующим фактором, но не являются промежуточной причиной в событии ФР→сСКФ [8, 12].

По кривым Каплана-Майера установили следующее.

Динамика ФВ при воздействии всех предикторов в исход сСКФ имеет 4 периода (рис. 1, табл. 2).

1. Повышение синтетической активности эндотелиоцитов – 30 дней. ФВ 100%, отказы 0%.

2. Стадия компенсации ЭД – с 30 до 1005 дня (975 дней). ФВ 100%, отказы 0%.

3. Стадия субкомпенсации ЭД – с 1005 до 1674 дня (669 дней). ФВ 99,96%, отказы 0,04%.

4. Стадия декомпенсации ЭД и возникновения сСКФ с 1674 до 1718 дня (44 дня). ФВ 96,69%, отказы 3,31%.

Динамика ФВ при воздействии предиктора ГГ в исход сСКФ имеет 3 периода (рис. 2, табл. 2).

1. Повышение синтетической активности эндотелиоцитов – 122 дня. ФВ 100%, отказы 0%.

2. Стадия компенсации ЭД – с 122 до 1674 дня (1552 дня). ФВ 100%, отказы 0%.

Стадия субкомпенсации ЭД – отсутствует.

3. Стадия декомпенсации ЭД и возникновения сСКФ – 1674 день (0 дней). ФВ 99,50%, отказы 0,50%.

Динамика ФВ при воздействии предиктора КР в исход сСКФ имеет 4 периода (рис. 3, табл. 2).

1. Повышение синтетической активности эндотелиоцитов – 122 дня. ФВ 100%, отказы 0%.

2. Стадия компенсации ЭД – с 122 до 1005 дня (883 дня). ФВ 100%, отказы 0%.

3. Стадия субкомпенсации ЭД – с 1005 до 1674 дня (669 дней). ФВ 99,08%, отказы 0,92%.

4. Стадия декомпенсации ЭД и возникновения сСКФ с 1674 до 1718 дня (44 дня). ФВ 0%, отказы 100%.

Таблица 1.

Результаты оценки предикторов в модели пропорционального риска Кокса.

Предикторы сСКФ	Число степеней свободы	t-критерий	ошибка	p	$_{-95\%} \text{ДИ}$ $_{\text{ОР}} \text{ДИ}$ $_{+95\%}$	Рост риска
Модель $\chi^2=20,83$ $p < 0,001$						
КР (креатининемия)	4	4,20	0,85	0,00	67,6 (13,8–331,4)	+6660%
ГГ (гипергликемия)	4	1,76	0,93	0,08	8,44 (1,55–45,97)	+744%
АгАО (атеросклероз аорты)	4	0,55	1,02	0,58	8,19 (1,50–44,59)	+719%
АГ (артериальная гипертензия)	4	0,99	0,99	0,32	5,83 (1,07–31,80)	+483%


Примечание. Здесь и в других таблицах: ДИ – доверительный интервал, ОР – относительный риск, сСКФ – сниженная скорость клубочковой фильтрации, ФВ – функция выживания.


Таблица 2.


Сниженная СКФ: вероятность и время развития

Предикторы	Сниженная СКФ ($n = 6$)				Σt^{1-2} /Отказы	Σt^{1-3} /Отказы	Σt^{1-4} /Отказы	Конец кривой
	t^1 /ФВ	t^2 /ФВ	t^3 /ФВ	t^4 /ФВ				
ГГ (гипергликемия)	122	1552	–	0	1674	1674	1674	1930
	100	100	–	99,50	0	0	0,50	0,50
КР (креатининемия)	122	883	669	44	1005	1674	1718	1718
	100	100	99,08	0	0	0,92	100	100
Все предикторы	30	975	669	44	1005	1674	1718	2021
	100	100	99,96	96,69	0	0,04	3,31	3,31

Примечание: t^1 – время (дни) I стадии ЭД; t^2 дни – II стадии ЭД; t^3 дни – III стадии ЭД; t^4 дни – IV стадии ЭД.

 – сильное разрушающее воздействие – ФВ 69,9% и менее (отказы 30,1–100%);

 – умеренное разрушающее воздействие – ФВ 70,0–89,9% (отказы 10,1–30,0%);

 – слабое разрушающее воздействие – ФВ 90,0–99,9% (отказы 0,1–10,0%).

Обсуждение

В 2004 г Aird W.C. и Neil S.G. показали, что нарушение функций эндотелия под воздействием триггеров среды развивается последовательно [13, 14]. I ста-

дия ЭД – повышение синтетической активности эндотелиоцитов. II стадия – дисбаланс секреции факторов регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, сбой защитной барьерной функции, формирование повышенной проницаемости для различных компонентов плазмы.

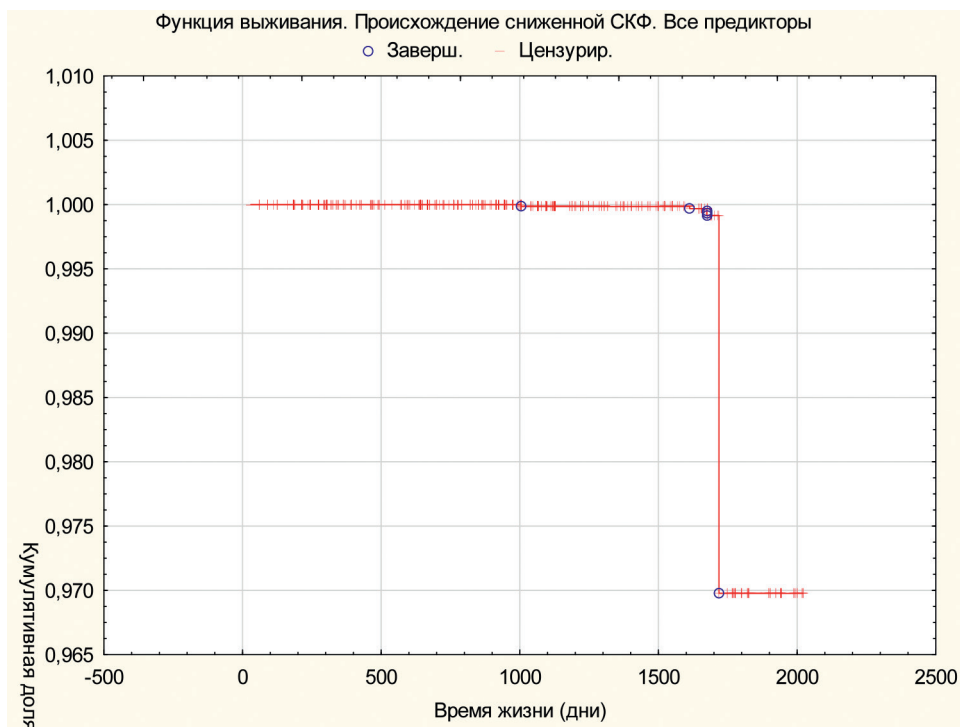


Рис. 1. Время жизни в сопоставлении с долей «выживших» лиц при развитии исхода сСКФ.

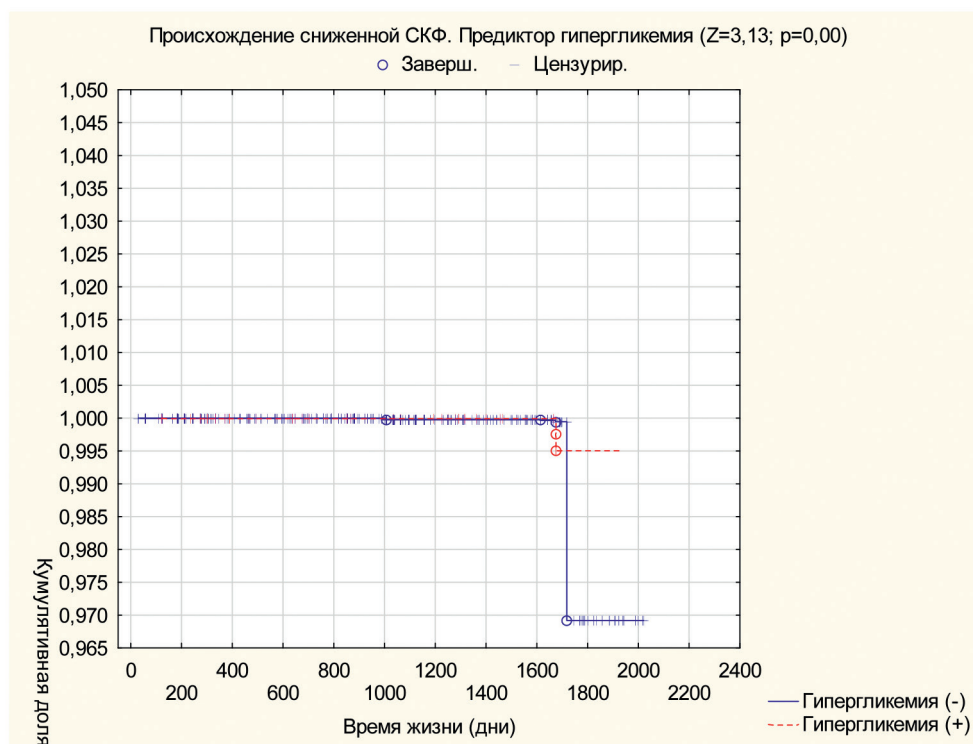


Рис. 2. ФВ сСКФ в зависимости от воздействия предиктора ГГ (гипергликемия).

III стадия – дистрофия, истощение, ускорение апоптоза и слушивание клеток эндотелия. IV стадия – системная ЭД.

Эти данные подтверждают другие авторы. Евдокименко А.Н. [15] выделено три основных типа эндотелиоцитов при изучении атерогенного поражения каротидного синуса. В 1-ю группу вошли тёмные клетки с ровной поверхностью уплощённой формы. Их межэндотелиальные контакты были с широкими зонами слипания. 2-я группа – наиболее многочисленная, её составили увеличенные клетки неправильной формы. Их контакты между собой были с небольшими зонами слипания, расхождения и дополнительных контактов за счёт выростов цитоплазмы. В 3-ю группу вошли увеличенные, светлые эндотелиоциты. Они обнаруживались рядом или в пределах дефектов эндотелиально-

го пласта. Их количество было в прямой зависимости с размерами зоны повреждения. Все три типа клеток отличались состоянием ультраструктурной организации от нормы до гипертрофии и дистрофических её изменений и метаболической активностью.

Омельяненко М.Г. и соавторами выявлены конкретные корреляционные связи, отражающие патогенетические взаимосвязи между нарушенным липидным обменом, абдоминальным ожирением, АГ, курением и другими факторами и маркерами ЭД при нестабильной и стабильной стенокардии и инфаркте миокарда, которые проявлялись числом слушенных эндотелиоцитов и ростом их числа в ходе проб оценки стадии ЭД. Это свидетельствует о неоднородности ЭД и различной её степени выраженности в зависимости от клинической формы заболевания. Авторами предложено выделе-

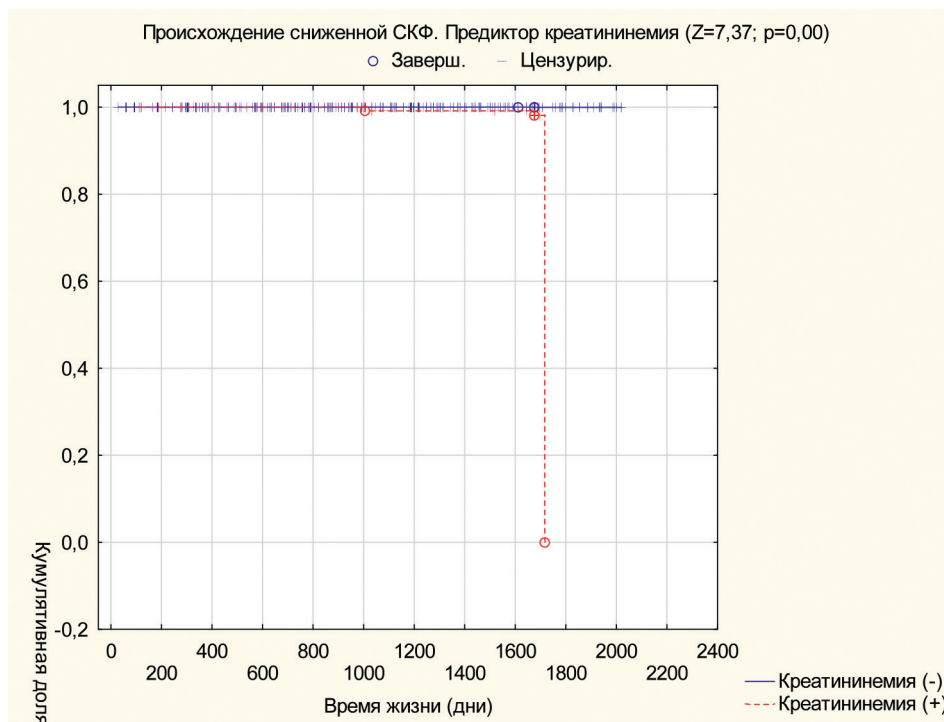


Рис. 3. ФВ сСКФ в зависимости от воздействия предиктора КР (креатининемия).

Таблица 3.

Уровень статистической значимости и взаимодействия предикторов сСКФ

Предикторы	Таблица 2×2	Множественная регрессия	ОР	Каплана-Майера	Модель Кокса
КР (креатининемия)	+	+	+	+	+
ГГ (гипергликемия)	+	+	+	+	–
АтАО (атеросклероз аорты)	+	+	+	–	–
АГ (артериальная гипертензия)	+	–	+	–	–

Примечание: (+) достигнутый уровень статистической значимости, (–) недостигнутый уровень статистической значимости.

- самостоятельный (главный) предиктор;
- взаимодействующий предиктор;
- конфаундер.

ние 2 стадий ЭД: компенсированной и декомпенсированной [16]. Эти данные подтверждаются выводами Drexler H., Vanchutte P.M., Volpe M. и Cosentino F. в том, что ведущие ФР ССЗ реализуют свое атерогенное воздействие на стенку сосуда через формирование ЭД [17–19]. Авторы полагают, что ЭД – процесс стадийный, саморегулируемый и динамичный. Длительное воздействие триггерного фактора среды приводит к нарушению одного из звеньев регуляции эндотелиальных функций и к формированию компенсированной (скрытой) ЭД. Она может долгое время существовать в таком виде, проявляться увеличением маркёров ЭД, незначительным повышением апоптоза эндотелиоцитов, но постепенно ведёт к прогрессированию атерогенеза, срыву механизмов компенсации, дестабилизации систем эндотелия, вазоконстрикции, тромбообразованию и массивной десквамации эндотелиоцитов. Эти изменения авторы обозначают острой декомпенсированной формой и не исключают существование субкомпенсированной промежуточной формы ЭД, которая проявляется увеличением числа десквамированных эндотелиоцитов менее 100% от исходных значений. Превышение порогового значения может быть маркёром риска развития острой формы заболевания. Авторы считают, что ЭД существует в виде скрытой (компенсированной), промежуточной (субкомпенсированной) и острой (декомпенсированной) форм, которые способны последовательно сменять друг друга. Не исключается быстрый переход от скрытой формы к острой форме, минуя промежуточную стадию ЭД. Авторы считают, что диагностика клинических (и субклинических) форм ЭД может иметь практическое значение для прогнозирования и лечения ССЗ [16].

Климовым В.А. показано, что ЭД в фетоплацентарном комплексе протекает по стадиям при патологической беременности: стадии гиперактивации, напряжения и истощения [20].

В работе Жевак Т.Н. и соавт. [21] проведена оценка функциональной активности эндотелия у больных с различными стадиями В-клеточного хронического лимфолейкоза. Показано прогрессирующее повышение маркёров ЭД параллельно стадиями развития заболевания.

Олжаевым С.Т. и соавт. у больных раком желудка показана зависимость степени ЭД от стадии заболевания, при этом ЭД возрастала с прогрессированием онкологического заболевания. Содержание слущенных эндотелиоцитов в сравнении с контролем были выше при III и IV стадиях. Статистически значимые различия по содержанию метаболитов оксида азота были выявлены только при III и IV стадиях новообразования, и более выражены при IV стадии заболевания [22].

Зная, что:

1. ЭД вовлечена в клиническое течение и патогенез всех известных ССЗ и в исход сСКФ и связана с будущим риском последующих неблагоприятных событий [1, 23];

2. методами анализа «выживаемости» изучают закономерности появления и формирования во време-

ни ожидаемого события у респондентов наблюдаемой выборки [12];

3. график Каплана-Майера – это ступенчатая функция распределения вероятности развития события и, показывает оценки в процентах числа лиц выборки, оставшихся в «живых» на различных временных этапах с начала исследования [12, 24];

4. переменная отклика в анализе выживаемости – это время до конечной точки и связанные с ним факторы, которые могут приблизить или отдалить конечный исход [24],

опираясь на эти знания, сформулировали гипотезу, что доклиническое течение сСКФ инициируется её предикторами и обусловлено прогрессирующим течением ЭД [13, 14] до появления клиники. Графики Каплана-Майера повторяют уникальные особенности доклинического и клинического течения и прогноза исследуемого исхода [15–22]. Что подтверждается уникальным ходом кривых каждого и всех предикторов сСКФ (рис. 1–3, табл. 2) [4, 5].

В Statistica 6.0. при многократном фрагментарном увеличении до определения точного значения времени и ФВ мы изучили кривые Каплана-Майера предикторов сСКФ. Установлено, что в начале наблюдения кривые Каплана-Майера не начинают свой отчёт от нулевой точки наблюдения, а имеют различный временной отступ. Этот период времени оценили как I стадию ЭД. По его завершении на базовой линии появляется точка отсчёта и её продолжение в виде прямой, которая некоторое время не отклоняется от 100% результата – все пациенты «живы»: конструктивные и деструктивные процессы функций эндотелия у них уравновешены, клинические проявления отсутствуют. Этот отрезок на графике оценили как II стадию ЭД. При продолжающемся воздействии триггерных факторов происходит постепенное нарушение функций эндотелия, деструктивные процессы начинают преобладать. Появляются «отказы», первые клинические проявления, но они незначительны в своем числе, так как процессы восстановления имеют достаточную силу. В это время кривая Каплана-Майера начинает постепенно отклоняться от базовой линии по мере нарастания процессов деструкции. Этот отрезок времени на графике расценили как III стадию субкомпенсации ЭД. В следующий промежуток времени процессы деструкции начинают превалировать над конструктивными. Происходит срыв компенсаторных процессов, появление явных клинических проявлений заболевания, совпадающих с IV стадией ЭД и проявляющихся резким падением ФВ и массовыми «отказами» [4, 5, 13, 14]. Периоды наиболее опасного прогноза сСКФ показаны в табл. 4 [4].

ССЗ начинают развиваться задолго до появления первых клинических симптомов [25]. Однако доклиническая диагностика специфических проявлений ЭД конкретных исходов и их патогенетическая специфическая коррекция остаются не изученными [26]. Deanfield J. с соавторами, анализируя исследования ЭД, пришли к выво-

Опасные временные интервалы в днях и вероятность появления сСКФ

Предикторы	Весь опасный период			Субкомпенсация ЭД			Декомпенсация ЭД		
	с	до	отказы	с	до	отказы	с	до	отказы
КР (креатининемия)	1005	1718	100%	1005	1674	0,92%	1674	1718	100%
ГГ (гипергликемия)	1674	1674	0,50%	–	–	–	1674	1674	0,50%
Все предикторы	1005	1718	3,31%	1005	1674	0,04%	1674	1687	3,31%

ду об отсутствии оптимальной методологии её изучения и её чётких диагностических критериев [27].

Как показали кривые Каплана-Майера, длительность времени I стадии ЭД у предикторов сСКФ: ГГ, КР совпадает. Что, вероятно, делает эти предикторы идеальными для взаимодействия между собой в этот период, и позволяет им встраиваться в молекулярные и/или ультраструктурные процессы негативного воздействия друг друга, и потенцировать их при взаимодействии между собой. Не исключается взаимодействие на протяжении II стадии ЭД предиктора ГГ и на II+III стадии ЭД предиктора КР между собой при особых условиях, так как их длительности также совпадают. Предиктор ГГ, согласно предложенной оценке [4, 5] величины триггерного влияния, обладает слабым эффектом повреждения. ФВ 99,5%, отказы 0,5%. Предиктор КР обладает сильным воздействием – ФВ 0%, сСКФ формируется в 100% случаев за 1718 дней его влияния на клетку.

Результаты, представленные в табл. 2 и рис 3, показывают, что предиктор КР играет наиболее важную роль в возникновении сСКФ. В отсутствии КР сСКФ практически не возникает. Кривая Каплана-Майера, не несущая в себе эффект повреждения КР, фактически не отклоняется от 100% результата ФВ, допуская отклонение в 0,05% (рис. 3). Предиктор ГГ не имеет III стадии ЭД. Стадия декомпенсации ЭД у предиктора ГГ совершается мгновенно. Кривая Каплана-Майера, несущая в себе все факторы сСКФ, которые могут приблизить или отдалить этот исход [24], показала падение ФВ до иного её значения, чем кривые Каплана-Майера каждого предиктора сСКФ в отдельности. Что можно объяснить вмешательством неизученных протективных факторов в развитие сСКФ и их влиянием на суммарную интенсивность повреждающего эффекта и различными типами взаимодействия факторов между собой [8, 28] (рис. 1–3, табл. 2–4).

Конфаундеры АтаО и АГ не влияют на ФВ сСКФ, но повышают риск события сСКФ на 719% и 483% соответственно (табл. 1-3). Графические изображения формирования и прогрессирования ЭД сСКФ могут стать указательным ориентиром для прицельных научных исследований специфических ультраструктурных и биохимических процессов деструкции во времени в клетке и их количественных значений. Любая гипотеза, основанная на логике знаний и неопровержимом предположении об устойчивой качественной связи, требует своего завершения – практической проверки, опровержения или не опровержения [29].

Заключение

Течение ЭД при воздействии предикторов сСКФ имеет существенные различия и зависит от влияния конкретного ФР. При одновременном воздействии всех предикторов сСКФ ЭД также имеет свои особенности. Формирование специфических нарушений функций эндотелия не исключается при уникальном наборе триггеров в каждом частном случае.

Отличия заключаются в стадиях течения ЭД, их длительности, динамике ФВ на этих этапах, величине повреждающего эффекта, влиянии предиктора на риск и вероятность развития исхода, взаимодействии предикторов и в скорости достижения конечной точки.

Время появления развернутой клиники и, вероятно, необратимой патологии в клетке – 1674 день воздействия предикторов сСКФ. Появление первых деструктивных изменений в эндотелии почек при воздействии предиктора КР следует ждать с 1005-го дня. ФР ГГ имеет слабый эффект повреждения и периода формирования первых деструктивных изменений не имеет. ФР КР имеет максимальный повреждающий эффект. Конфаундеры АтаО, АГ не снижают СКФ, но повышают риск возникновения и прогрессирования сСКФ.

Полученные данные показывают необходимость выяснения специфических маркёров ЭД – предикторов сСКФ, и динамики их количественных значений на биохимическом и ультраструктурном уровне клетки в процессе формирования и прогрессирования сСКФ, а также протективных факторов среды и их использование в лечебных программах. С целью восстановления эндотелиальной клетки и ткани пораженного органа в целом, а также проведения специфического доклинического лечебно-профилактического вмешательства в каждом конкретном случае формирования и прогрессирования сСКФ. В период времени пока точка приложения терапевтических усилий остаётся не утраченной.

Список литературы

1. Кошельская О.А., Журавлева О.А., Кологривова И.В., Марголис Н.Ю. Связь сниженной скорости клубочковой фильтрации с нарушениями ренальной гемодинамики и биомаркерами воспаления у пациентов с медикаментозно контролируемой артериальной гипертензией высокого сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(9): 4640. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4640
2. Amdur R.L., Feldman H.I., Gupta J., Yang W., Kanetsky P., Shlipak M., Rahman M., Lash J.P., Townsend R.R., Ojo A., Roy-Chaudhury A., Go A.S., Joffe M., He J., Balakrishnan V.S., Kimmel P.L.,

- Kusek J.W., Raj D.S. and the CRIC Study Investigators. Inflammation and Progression of CKD: The CRIC Study. *CJASN*. 2016; 11(9): 1546–1556. DOI: 10.2215/CJN.13121215
3. Major R.W., Cheng M.R.I., Grant R.A., Shantikumar S., Xu G., Oozerally I., Brunskill N.J., Gray L.J. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13(3): e0192895. DOI: 10.1371/journal.pone.0192895
 4. Лазуткина А.Ю. *Кардиоренocerebroваскулярный континуум (Континуум хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей & Возвращение к внезапной сердечной смерти и хронической болезни почек)*. Хабаровск: ДВГМУ, 2019. 276 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46690506> Дата обращения: 07.04.2023
 5. Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. *Континуум внезапной сердечной смерти*. Хабаровск: ДВГМУ, 2017. 192 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46690517> Дата обращения: 07.04.2023
 6. Приказ Минздрава России от 19.12.2005 г. «Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к работам, непосредственно связанным с движением поездов и маневровой работой». Режим доступа: <http://base.consultant.ru> Дата обращения: 07.04.2023
 7. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: рекомендации РМОАГ и ВНОК. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008; 7(6); (прил. 2): 1–32.
 8. Лазуткина А.Ю. Предикторы сниженной скорости клубочковой фильтрации. *Патогенез*. 2023; 21(2): 55–61 DOI: 10.25557/2310-0435.2023.02.55-61
 9. Петри М.А., Сэбин К. *Наглядная медицинская статистика*. Пер. под ред. В.П. Леонова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР Медиа; 2010. 31 с.
 10. *Анализ выживаемости и регрессия для цензурированных данных*. STATISTICA. StatSoft, 1995: 3473–3534.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Aird W.C. Endothelium as an organ system. *Crit. Care Med*. 2004; 32(Suppl. 5): 271–279. DOI: 10.1097/01.ccm.0000129669.21649.40
 14. Heil S.G., De Vriese A.S., Klujtmans L.A., Mortier S., Den Heijer M., Blom H.J. 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.
 15. Евдокименко А.Н. Ультраструктурные изменения эндотелия в области нестабильных атеросклеротических бляшек каротидного синуса. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; 11: 639–647.
 16. 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.
 17. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans. *Review Cardiovasc. Res*. 1999; 43: 572–579. DOI: 10.1016/s0008-6363(99)00152-2
 18. Vanhutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Europ. Heart J*. 1997; 18(Suppl. E): 19–29. DOI: 10.1016/s0195-668x(97)90005-1
 19. Volpe M., Cosentino F. Abnormalities of endothelial function in the pathogenesis of stroke: the importance of endothelin. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2000; 35(Suppl. 2): 45–48. DOI: 10.1097/00005344-200000002-00011
 20. Климов В.А. Эндотелиальная дисфункция при осложнённом течении беременности. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2014; 33/34(1/2): 165–167.
 21. 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.
 22. 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.
 23. Schachinger V., Britten M.B., Zeiger A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000; 101: 1899–1906. DOI: 10.1161/01.cir.101.16.1899
 24. 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.
 25. 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: 10.26442/0043660.2021.01.200543
 26. Дзукоев С.Г., Можаява И.В., Такоева Е.А., Дзукоева Ф.С., Маргиева О.И. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции. *Фундаментальные исследования*. 2014; 4–1: 198–204.
 27. Deanfield J., Donald A., Ferri C., Giannattasio C., Halcox J., Halligan S., Lerman A., Mancina G., Oliver J.J., Pessina A.C., Rizzoni D., Rossi G.P., Salvetti A., Schiffrin E.L., Taddei S., Webb D.J.; 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
 28. 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.
 29. Бабайлов В.К., Лебедева Л.В., Журавка Е.Н. К проблеме дефиниции гипотезы. *Бизнес Информ*. 2009; 1: 146.

References

1. Koshelskaya O.A., Zhuravleva O.A., Kologrivova I.V., Margolis N.Yu. [Association of decreased glomerular filtration rate with renal hemodynamic disorders and inflammatory biomarkers in patients with medically-controlled hypertension of high cardiovascular risk]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2021; 26(9): 4640. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4640
2. Amdur R.L., Feldman H.I., Gupta J., Yang W., Kanetsky P., Shlipak M., Rahman M., Lash J.P., Townsend R.R., Ojo A., Roy-Chaudhury A., Go A.S., Joffe M., He J., Balakrishnan V.S., Kimmel P.L., Kusek J.W., Raj D.S. and the CRIC Study Investigators. Inflammation and Progression of CKD: The CRIC Study. *CJASN*. 2016; 11(9): 1546–1556. DOI: 10.2215/CJN.13121215
3. Major R.W., Cheng M.R.I., Grant R.A., Shantikumar S., Xu G., Oozerally I., Brunskill N.J., Gray L.J. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13(3): e0192895. DOI: 10.1371/journal.pone.0192895
4. Lazutkina A.Yu., [Cardiorenocerebrovascular continuum: (Continuum of chronic obliterating lower extremity arteries & Return to sudden cardiac death and chronic kidney disease)]. Khabarovsk: FESMU, 2019. 276 p. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46690506> Retrieved: 07.04.2023 (in Russian)
5. Lazutkina A.Yu., Gorbunov V.V. [The continuum of sudden death]. Khabarovsk: FESMU, 2017. 192 p. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46690517> Retrieved: 07.04.2023 (in Russian)
6. [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»]. Available at: <http://base.consultant.ru> Retrieved: 07.04.2023 (in Russian)
7. [Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Recommendations RMSAH and RSSC]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2008; 7(6); Suppl.2: 1–32. (in Russian)
8. Lazutkina A.Yu. [Predictors of reduced glomerular filtration rate]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2023; 21(2): 55–61 (in Russian) DOI: 10.25557/2310-0435.2023.02.55-61

9. Petri M.A., Sebin K. [Medical Statistics at a Glance]. Transl. Ed. V.P. Leonova. 2nd ed., revised and additional. M.: GEOTAR Media; 2010. 31 p. (in Russian)
10. [Survival analysis and regression for censored data]. STATISTICA. StatSoft, 1995: 3473–3534 (in Russian)
11. Kochetov A.G., Lyang O.V., Masenko V.P., Zhirov I.V., Nakonechnikov S.N., Tereshchenko S.N. [Methods of statistical processing of medical data: Methodological recommendations for residents and graduate students of medical schools, researchers]. Moscow: RCSPC; 2012. 42 p. (in Russian)
12. Rumyantsev P.O., Saenko V.A., Rumyantseva U.V., Chekin S.Yu. [Statistical methods for the analyses in clinical practice. Part 2. Survival analysis and multivariate statistics]. *Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]*. 2009; 55(6): 48–56. (in Russian)
13. Aird W.C. Endothelium as an organ system. *Crit. Care Med.* 2004; 32(Suppl. 5): 271–279. DOI: 10.1097/01.ccm.0000129669.21649.40
14. Heil S.G., De Vriese A.S., Kluijtmans L.A., Mortier S., Den Heijer M., Blom H.J. 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.
15. Evdokimenko A.N. [Ultrastructural changes of endothelium in unstable atherosclerotic plaques of carotid sinus]. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy [International Journal of Applied and Fundamental Research]*. 2015; 11: 639–647. (in Russian)
16. Omelyanenko M.G., Sukhovey N.A., Nazarov S.B., Plekhanov V.G. [Clinical significance of endothelial dysfunction in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome in subjects under 55 years of age]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2003; 4: 36–40. (in Russian)
17. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans. *Review Cardiovasc. Res.* 1999; 43: 572–579. DOI: 10.1016/s0008-6363(99)00152-2
18. Vanchutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Europ. Heart J.* 1997; 18(Suppl. E): 19–29. DOI: 10.1016/s0195-668x(97)90005-1
19. Volpe M., Cosentino F. Abnormalities of endothelial function in the pathogenesis of stroke: the importance of endothelin. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2000; 35(Suppl. 2): 45–48. DOI: 10.1097/00005344-200000002-00011
20. Klimov V.A. [Endothelial dysfunction in complicated pregnancy]. *Zbirnyk naukovykh prats' asotsiatsiyi akusheriv-hinekologiv Ukrainy [Collection of scientific papers of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine]*. 2014; 33/34(1/2): 165–167. (in Ukraine)
21. Zhevak T.N., Chesnokova N.P., Shelekhova T.V., Bizenkova M.N. [The role of impaired functional activity of the endothelium in the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia at various stages of its development]. *Meditsinskiye nauki. Fundamental'nyye issledovaniya [Medical Sciences. Basic research]*. 2015; (1–6): 1156–1160. (in Russian)
22. Olzhaev S.T., Karibaev K.R. [Endothelial dysfunction in patients with stomach cancer: dependence on the stage of malignant neoplasm]. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta [Vestnik of Novgorod State University]*. 2017; 106(8): 32–36 (in Russian)
23. Schachinger V., Britten M.B., Zeiger A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000; 101: 1899–1906. DOI: 10.1161/01.cir.101.16.1899
24. Lang T., Sesik M. [How to describe statistics in medicine. A guide for authors, editors and reviewers]. Ed. V.P. Leonov. Moscow, Practical medicine, 2011. 480 p. (in Russian)
25. Boytsov S.A., Drapkina O.M. [Modern content and improvement of high cardiovascular risk strategy in reducing mortality from cardiovascular diseases]. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2021; 93(1): 4–6. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200543 (in Russian)
26. Dzugkoev S.G., Mozhaeva I.V., Takoyeva E.A., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I. [Mechanisms of endothelial dysfunction and prospects for correction]. *Fundamental'nyye issledovaniya [Basic Research]*. 2014; 4–1: 198–204. (in Russian)
27. Deanfield J., Donald A., Ferri C., Giannattasio C., Halcox J., Halligan S., Lerman A., Mancia G., Oliver J.J., Pessina A.C., Rizzoni D., Rossi G.P., Salvetti A., Schiffrin E.L., Taddei S., Webb D.J.; 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.
28. Zabolotskikh V.V., Vasil'ev A.V., Tereshchenko Yu.P. [Synergetic effects during combined impact of physical and chemical factors]. *Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences [Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences]*. 2016; 18(5–2): 290–294. (in Russian)
29. Babaylov V.K., Lebedeva L.V., Zhuravka E.N. [Problem of hypothesis definition]. *Biznes Inform [Business Inform]*. 2009; 1: 146. (in Ukraine)

Сведения об авторе:

Лазуткина Анна Юрьевна — кандидат медицинских наук, ведущий инспектор-врач отдела организации медицинской помощи Дальневосточной дирекции здравоохранения — структурного подразделения Центральной дирекции здравоохранения — филиала ОАО «РЖД». <https://orcid.org/0000-0003-3024-8632>