

# Четыре вида деструктивного влияния конфаундинг-эффектов кардиоренального континуума

**Лазуткина А. Ю.**

*к.м.н., ведущий инспектор-врач, отдел организации медицинской помощи*

*Дальневосточная дирекция здравоохранения – структурное подразделение Центральной дирекции здравоохранения – филиал ОАО «РЖД», Хабаровск, Российская Федерация*

**Автор для корреспонденции:** Лазуткина Анна Юрьевна; **e-mail:** Lazutkina\_AU59@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Актуальность.** Изучение влияния факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является перспективным направлением, так как сокращение их степени влияния может привести к увеличению повсеместной продолжительности жизни. Наименее изученными из ФР являются конфаундеры. **Цель.** Выяснить влияние конфаундеров в цепи событий кардиоренального континуума (КРК) на примере группы изначально здоровых 7959 мужчин – работников локомотивных бригад (РЛБ) Забайкальской железной дороги (ЗабЖД) 18-66 лет. **Материалы и методы.** Используя 22 позиции клинико-анамнестических данных 6-летнего наблюдения естественной профессиональной популяции 7959 мужчин, многомерным статистическим анализом определили предикторы микроальбуминурии (МАУ), креатининемии (КР), сниженной скорости клубочковой фильтрации (<СКФ), ретинопатии (РП), внезапной сердечной смерти (ВСС), что позволило из подготовленных симптоматических блоков методом синтеза построить КРК. В модели Кокса пропорционального риска определили влияние всех предикторов этих симптомов на рост риска последовательных событий КРК. Выяснили время формирования МАУ, РП, КР, <СКФ, ВСС, стадии эндотелиальной дисфункции (ЭД) по кривым Каплана-Майера (К-М). Эффекты повреждения эндотелия ФР, в том числе конфаундерами, оценили «отказами» в моделях К-М. **Результаты.** Конфаундеры в зависимости от места реализации в сосудистом русле КРК проявляются синергическими/аддитивными и стабилизирующими процессами, обусловленными ими в эндотелии. 1. Повышают риск возникновения сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ)/поражения органа-мишени (ПОМ) и число «отказов» изучаемого исхода; 2. Повышают риск возникновения ССЗ/ПОМ, но не оказывают влияние на число «отказов» изучаемого исхода; 3. Не оказывают влияние на рост риска возникновения ССЗ/ПОМ, но повышают число «отказов» изучаемого исхода; 4. Ассоциированы с ССЗ/ПОМ, но не оказывают влияния на рост риска и рост числа «отказов» изучаемого исхода. **Заключение.** Конфаундеры КРК оказывают четыре вида деструктивного влияния. Необходимо проводить прицельные биохимические и морфологические исследования с целью окончательного выяснения процессов повреждения в эндотелии, вызванных ФР и конфаундерами, противостоять их влиянию до появления необратимых изменений в эндотелиальной клетке (ЭК).

**Ключевые слова:** факторы риска; конфаундеры, хроническая болезнь почек (ХБП), континуум, внезапная сердечная смерть, эндотелиальная дисфункция

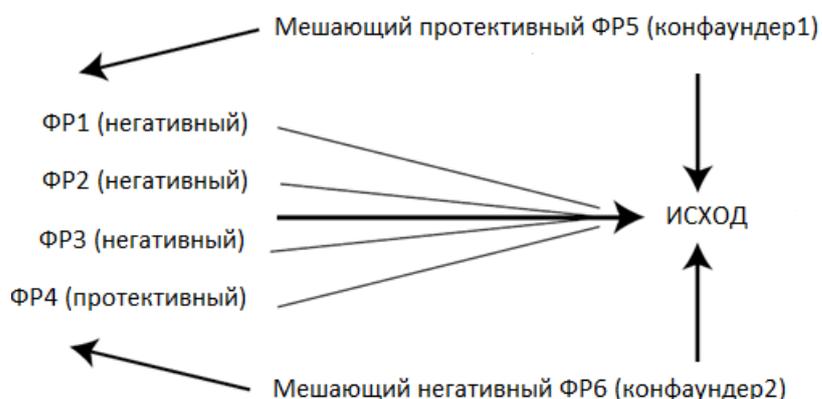
**doi:** 10.29234/2308-9113-2024-12-2-25-47

**Для цитирования:** Лазуткина А. Ю. Четыре вида деструктивного влияния конфаундинг-эффектов кардиоренального континуума. *Медицина* 2024; 12(2): 25-47

## Актуальность

Воздействие фактора среды в эпидемиологии определяют, как способность деструктивного агента проникнуть в ткань, в клетку органа-мишени при контакте с ним и вызвать конкретное расстройство (болезнь). Факторы могут оказывать и защитное влияние [1,2] (рис. 1). Это влияние триггеров можно и необходимо качественно и количественно выяснить статистическими методами для оценки их мощности, выяснения различий, описания, классификации, сравнения и обнаружения по этим специфическим качествам их влияния среди многообразия биохимических и ультраструктурных изменений в живой клетке и управления факторами нужным нам образом (табл. 1). Эндотелий различных органов, имея анатомическое сходство, отличается набором синтезируемых биологически активных веществ, трансммиттеров, типами рецепторов и различной чувствительностью сосудов к одним и тем же стимулам [3]. Поэтому проявления ЭД крайне разнообразны (рис. 1). Точечные исследования маркеров генерализованной ЭД в общем потоке крови, у лиц с различным набором факторов, в различное время формирования патологических процессов, никогда не приведут к пониманию этого многообразия ЭД. Тут необходимы новые креативные решения. Проявления ЭД, направленность, качественно-количественные изменения влияния отдельных эндотелиальных факторов определяются гетерогенностью эндотелия и зависят от структуры, биохимической организации и функции органа [4]. Располагая данными статистических признаков ФР можно приступать к прицельному биохимическому и морфологическому их поиску в ЭК. Кроме того, факторы способны взаимодействовать между собой и изменять свои качества. Взаимодействие ФР проявляется эффектом модификации в общем влиянии двух или нескольких переменных. Он может изменить влияние фактора на конечную точку, усилив или ослабив его [1]. Взаимодействие факторов может проявиться эффектом аддитивности – суммированием влияний; синергизмом – взаимным усилением влияния и существенным превосходством общего воздействия над суммой отдельных влияний взаимодействующих факторов; антагонизмом – обоюдным ослаблением влияния факторов. Синергизм на биомолекулярном уровне известен. Он обнаруживается, например, при совместной работе ферментов. На клеточном уровне эффект синергизма проявляют гормоны, участвующие в эффекте обратной связи [5,6].

*Рис. 1. Влияние факторов на конечный исход, их взаимодействие, конфаундинг-эффект.*



Взаимодействие между факторами возникает, когда их влияние на конечную точку происходит от двух или более похожих независимых переменных в составе сложной переменной, когда разности зависимого признака определяются набором влияющих факторов, а составленная сложная переменная не является конфаундинг-эффектом или независимым предиктором. Конфаундер в отличие от достаточного ФР, способного вызвать ССЗ, обладает свойством влиять на зависимую и независимую переменные и не является очевидной причиной формирующей конечный результат [7,8]. Остается неясным как проявляется эффект воздействия конфаундеров в месте повреждения.

## Цель

Выяснить эффекты влияния конфаундеров в цепи событий КРК на примере группы изначально здоровых 7959 мужчин РЛБ ЗабЖД.

## Материалы и методы

В 2008-2013 г. на ЗабЖД наблюдали 7959 мужчин 18-66 лет (РЛБ) [9,10,11]. В соответствии с критериями включения [12] РЛБ исходно не имели ССЗ, кроме гипертонической болезни 1 степени I или II стадии. Наличие ФР ССЗ допускалось и их целенаправленно выявляли: артериальное давление  $\geq 140/90$ , психосоциальный стресс, избыточный вес или ожирение I-III степени (ОЖ I-III), что соответствует индексу массы тела (ИМТ)=25,0-29,9 или 30,0-34,9; 35,0-39,9;  $\geq 40,0$ , чрезмерное потребление алкоголя (ЧПА) – систематическое потребление этанола для мужчин более 36 мл/сутки [13], гипергликемию (ГГ), дислипидемию (ДЛП), семейный анамнез ранних (САР) ССЗ. У РЛБ определяли возраст, факт курения, гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), атеросклероз аорты (АТАО), МАУ, КР, <СКФ, РП I-II степени (РП I-II),  $>12$  м/с скорость пульсовой волны,  $<0,9$  лодыжечно-плечевой индекс утолщение комплекса интима-медиа/атеросклеротическая бляшка (ТИМ/АСБ) и сахарный диабет (СД) легкой степени тип 2 [12]. Из наблюдения РЛБ выбывали в случае смерти, увольнения, несоответствия уровня здоровья критериям приказа Минздравсоцразвития РФ № 796 от 19.12.2005 г. [12]. В соответствии с рекомендациями РМОАГ, ВНОК 2008, 2011 гг. и их критериями [13,14], заключению №30 ЛЭК от 09.11.2011 г. ФГБОУ ВО «ЧГМА» [11] все РЛБ во время комиссионных осмотров проходили обследование в этом объёме на современном сертифицированном оборудовании. После наблюдения РЛБ ЗабЖД собранные данные по 22 позициям были оцифрованы и оформлены в выборку  $n=7959$ . С 2008-2013 г. в группе наблюдения диагностировали 8 случаев МАУ, 116 – КР, 6 – <СКФ, 337 – РП I-II и 15 случаев ВСС. Их изучили как конечные точки, используя программы Statistica 6.0. и KrelRisk 1.1. и методом синтеза [15] объединили в КРК. Сначала в таблице 2×2 сравнивали ФР 2-х групп респондентов (не имевших и имевших симптомы ХБП, РП I-II, и исход ВСС). Количественные переменные сравнили критерием Манна-Уитни. Бинарные

переменные оценили критериями  $\chi^2$  Пирсона,  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса и точным критерием Фишера, если значение переменной было менее 10. Выполнили регрессионный многофакторный пошаговый анализ с включением переменных и оценку ОР предикторов этих исходов [7]. РП I-II решили изучать исходя из результатов исследования симптомов ХБП: МАУ, КР, <СКФ, где РП I-II в исходах МАУ и КР была их предиктором. МАУ←РП I-II→КР (табл. 1). Эта часть исследования подробно представлена в следующих работах [9,10,16,17,18,19]. Для определения триггеров, оказывающих наиболее значимое и независимое влияние на формирование МАУ, РП I-II, КР, <СКФ, ВСС, выяснения риска формирования данных исходов и его величин, применили модель регрессии пропорционального риска Кокса, которая 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 субъекта  $i$  во время  $t$ .  $\lambda_0(t)$  – базовый риск субъекта.  $X_1, \dots, X_k$  – исследуемые ФР.  $\beta_1, \dots, \beta_k$  – коэффициенты.  $b_1, \dots, b_k$  – оценки внесенных параметров, полученные с использованием разновидности максимального правдоподобия. Экспонента этих значений ( $\exp\{b_1\} = e^{b_1}$ ) это оценка ОР или отношения рисков исходов ВСС, МАУ, РП, КР, <СКФ. Для конкретного значения ФР ( $X_1$ ) ОР повышает или снижает опасность достижения этих исходов, который имеет связь с единичным увеличением до ( $X_1+1$ ), с учётом других ФР.  $OR > 1,0$  означает повышенный риск,  $OR < 1,0$  – сниженный риск, при  $OR = 1,0$  нет риска [7]. Мы считали  $OR = 1,0$  как исходный риск равный 100%. Для определения конкретного значения ОР повышения или понижения ФР ( $X_k$ ) опасности достижения конкретного исхода, от полученного результата ОР ФР ( $X_k$ ) вычитали базовый риск  $1,0 = 100\%$ . Разницу этого действия показали в процентах (табл. 1). В модели Кокса значимый результат в исходе ВСС имели предикторы ЧПА, <СКФ, возраст. В исходе МАУ – ЧПА. В исходе КР: <СКФ, ИМТ  $\geq 25,0$ , ОЖ I, III, РП I-II. В исходе <СКФ – только предиктор КР. В исходе РП I-II: АГ, возраст, ТИМ/АСБ, ГЛЖ, СД, КР, ОЖ II, САР ССЗ, АТАО. Остальные триггеры не выдержали оценки стандартной ошибки,  $t$ -критерия и/или  $p$ -критерия, так как оценка параметра должна в два раза превышать стандартную ошибку  $t > 2,0$  при  $p < 0,05$  [20]. Влияние на рост риска предикторов МАУ, КР, <СКФ, РП I-II, ВСС показано в табл. 1. Данные возрастания риска также были внесены в модель КРК (рис. 2). Кроме 22 переменных каждого респондента наша выборка содержала периоды времени от начала наблюдения РЛБ до фиксирования конечного исхода или последнего контакта с каждым РЛБ. Это позволило выполнить правила формирования выборки, предназначенной для проведения анализа выживаемости и изучить исходы ХБП, ВСС в группе наблюдения в период их скрытого течения до появления клиники. В анализе выживаемости цензурированные данные отражают процесс, который во время последнего обследования пациента не заканчивается наступлением изучаемого исхода. Для этих данных можно определить функцию выживания (ФВ) [21], так как в существующей базе данных каждое наблюдение содержит только один временной интервал. В формуле определения ФВ:  $S(t) = \prod_{j=1}^t [(n-j)/(n-j+1)]^{\sigma(j)}$  перемножаются вероятности выживания в каждом временном интервале. Где:  $S(t)$  – оценка ФВ,  $n$  – число всех событий,  $j$  – номер отдельного события,  $\sigma(j)$  равно 1, если  $j$ -е событие означает «отказ» т.е. изучаемый исход, и 0, если  $j$ -е событие это потеря наблюдения, т.е. цензурирование. Означает произведение по всем наблюдениям  $j$ , завершившимся к моменту  $t$ .

Множительная оценка ФВ была предложена в 1958 г. Капланом и Майером. По динамике диаграмм К-М во времени исследования определили нарастание эффекта повреждения и время формирования МАУ, КР, <СКФ, РП I-II, ВСС под воздействием каждого предиктора и всех предикторов каждого исхода вместе [9,10,22,23]. Эффект повреждения предикторов, согласно терминологии анализа выживаемости, измеряли ФВ – вероятностью отсутствия исхода в группе наблюдения выраженной в %, и её антиподами – «отказами» – вероятностью исхода в % [24]. Графическая оценка влияния каждого триггера и всех ФР на ФВ и число «отказов» позволила выяснить время формирования МАУ, КР, <СКФ, РП I-II, ВСС, стадии прогрессирования ЭД, их длительность, нарастание мощности повреждения ФР в ЭК при прогрессировании симптоматики ХБП, РП I-II, ВСС (табл. 1, рис 2-4). Значимые кривые К-М по Z и p критериям были построены для всех предикторов ХБП, кроме предикторов: АГ в исходе МАУ, ОЖ II и возраст 27-66 лет в исходе КР, АГ и АТАО в исходе <СКФ, возраст 26-66 лет и ГГ в исходе РП I-II. Они показаны в табл. 1 прочерками. В исходе ВСС статистически значимые кривые были построены для ФР ЧПА и АГ (табл. 1).

В 2004 г. Aird W.C., Neil S.G. показали, что ЭД развивается последовательно под влиянием ФР. В I стадию ЭД повышается синтезирующая продуктивность ЭК. II стадия – дисбаланса синтеза факторов регуляции гемостаза, тонуса сосудов, барьерной функции и формирования повышенной проницаемости ЭК. III стадия – дистрофии, истощения, ускоренного апоптоза, десквамации ЭК. IV стадия – системной ЭД [25,26]. Их мнение подтверждается морфологическими и клиническими исследованиями. При атеросклеротическом повреждении каротидного синуса были описаны 3 типа ЭК [27]. В 1-ю группу включили тёмные ровные ЭК уплощенной формы с широкими зонами слипания клеток. 2-ю самую большую группу образовали гипертрофированные ЭК неправильной формы с небольшими зонами слипания, расхождениями контактов и добавочными контактами между ЭК – выростами цитоплазмы. В 3-ю группу вошли очень светлые увеличенные ЭК в зоне дефекта эндотелиального пласта в количестве, коррелирующем с размерами повреждения. Все группы ЭК различались организацией ультраструктуры (норма, гипертрофия, дистрофия) и метаболической активностью. Показана патогенетическая взаимосвязь между ФР ССЗ и маркёрами ЭД при острых коронарных событиях, которая проявлялась числом десквамированных ЭК, нарастанием их числа в оценочных пробах стадий ЭД. Это указывает на неоднородность, разную степень проявления ЭД при клинических формах заболевания. Предложено выделять компенсированную и декомпенсированную стадии ЭД [28]. Эти данные подтверждают Volpe M., Cosentino F., Drexler H., Vanchutte P.M. [29-31]. Они полагают, что ФР, влияя на ЭК, формируют динамически прогрессирующую саморегулирующуюся ЭД. Длительное воздействие ФР ведёт к нарушению одного из звеньев регуляции функций эндотелия и к компенсированной (скрытой) ЭД. Она может долго оставаться в таком виде, проявляться нарастанием апоптоза ЭК и маркёров ЭД, но при этом последовательно ведёт к развитию болезни, срыву компенсации, дестабилизации функций эндотелия, вазоконстрикции, тромбообразованию и массивной десквамации ЭК. Последние процессы авторы считают декомпенсированной острой формой ЭД. Не исключают субкомпенсированную

промежуточную форму ЭД, которая проявляется ростом числа слущенных ЭК <100% от исходного порога. Превышение этого значения считают маркёром острой формы заболевания. Авторы выделяют последовательные формы ЭД: компенсированную, субкомпенсированную, декомпенсированную (острую) формы, сменяющие друг друга. Считают возможным переход латентной формы ЭД к острой, без промежуточной стадии, и полагают, что диагностика этих форм ЭД необходима для прогнозирования и контроля лечения ХБП и ССЗ [28,32].

По данным Макаровой Т.П. и соавт. ЭД начинает проявляться с I стадии ХБП [33]. У лиц с V стадией ХБП, содержание эндотелина (ЭТ)-1 возрастает в 2,5 раза, концентрация оксида азота (NO) снижается. Соотношение NO/ЭТ-1 снижается в 5,5 раза в сравнении с контролем, что подтверждает стадийное течение ЭД и прогрессирование с клиническими стадиями ХБП.

По данным Омеляненко М.Г. и соавт. [32] у пациентов с ХБП декомпенсация системы NO-эндотелий имеется у больных с IV-V стадией ХБП. ЭД прогрессирует в соответствии со стадиями процесса. Изменения маркеров ЭД имеют разнонаправленный характер и зависят от стадии ХБП. На всех стадиях ХБП выявлен значительный прирост числа циркулирующих десквамированных ЭК с максимальным количеством при ХБП III стадии [34].

Так как ЭД имеет связь с риском предстоящих неблагоприятных событий и вовлечена в патогенез ХБП и всех ССЗ и ВСС [32-35], мы спроецировали условные стадии ЭД на показатели кривых К-М. По динамике диаграмм К-М во времени наблюдения определили прогрессирование эффекта повреждения и время формирования МАУ, РП, КР, <СКФ, ВСС под воздействием каждого их предиктора и их полного набора для каждого исхода [9,10,22,23]. В соответствии с научными представлениями мы гипотетически предположили, что субклиническое течение МАУ, РП, КР, <СКФ, ВСС формируют их предикторы через нарушение функций эндотелия этих органов при продолжительном воздействии и поддерживают их прогрессирование [8] (рис. 1). Диаграммы К-М передают исключительные особенности доклинического и клинического течения и прогноза исследуемого исхода [22,23,25-35], так как методы анализа выживаемости позволяют изучать во времени процессы появления и формирования конечной точки у субъектов наблюдаемой выборки. Эти диаграммы представляют собой ступенчатую функцию распределения вероятности появления изучаемого события в группе наблюдения, под влиянием факторов среды на разных отрезках времени с начала исследования [8,36], что подтверждают уникальные диаграммы каждого и всех предикторов ХБП и ВСС (табл. 1) [9,10,22,23]. Увеличивая фрагментарно в Statistica 6.0. диаграммы К-М до выяснения точного значения времени и ФВ, определили, что кривые К-М имеют от точки «0» разный временной отступ. Этот временной интервал рассматривали как I стадию ЭД. Затем на 100%-линии появляется прямая, не отклоняющаяся некоторое время от 100% результата, все субъекты выборки «живы», процессы деструкции и восстановления уравновешены в эндотелии, клинические проявления у них отсутствуют. Этот временной отрезок на кривой К-М оценили как II стадию ЭД. При продолжительном воздействии триггерных факторов

постепенно формируется ЭД, деструктивные процессы начинают нарастать и превалировать. Появляются «отказы», первые клинические проявления, но они имеют невысокую вероятность, так как процессы восстановления ещё достаточны, что на кривой К-М проявляется постепенным смещением от 100% линии по мере нарастания мощности триггера и процессов деструкции. Этот период рассматривали как III стадию субкомпенсации ЭД. Далее процессы нарушения начинают преобладать. Происходит срыв компенсаторных систем эндотелия, появляется явная клиника заболевания, совпадающая по времени с IV стадией ЭД. Она проявляется на графике К-М резким падением ФВ и массовыми «отказами» [9,10,22,23]. ССЗ, ХБП и другие заболевания формируются и прогрессируют до проявления клиники [22,23,25-35], но их конкретные проявления ЭД и патогенетическая коррекция остаются не изученными [37]. Deanfield J. et al., в анализе исследований ЭД, пришли к выводу об отсутствии оптимальной методологии изучения ЭД и четких диагностических критериев [38], что является нерешенной проблемой и для ее решения нужен новый оригинальный способ. В использованных вышеуказанных аналитических моделях предикторы МАУ, РП, КР, <СКФ, ВСС показали взаимоисключающие результаты в разных моделях и поэтому были классифицированы. Предикторы МАУ, РП, КР, <СКФ, ВСС имевшие значимый результат во всех пяти вышеуказанных статистических моделях, гипотетически были оценены как главные предикторы, способные самостоятельно реализоваться в исходы МАУ, РП, КР, <СКФ, ВСС без других ФР. Предикторы, имевшие значимый результат в четырех моделях, считали взаимодействующими ФР – реализующимися в конечный исход посредством сложения их эффекта в совместный суммарный эффект повреждения. Предикторы, имевшие значимый результат в 3-х моделях и менее, оценили как конфаундеры [8,9,10,22,23] (табл. 1, рис. 1).

Используя полученные данные, методом синтеза, была собрана целая конструкция из функциональных блоков [8,15]. По точкам совпадения установленных предикторов, изученных поражений органов-мишеней (ПОМ): МАУ, РП, КР, <СКФ, в последовательности событий ФР→ПОМ [39], по принципу сбора пазла, построили континуум ХБП, установили последовательность вовлечения в патологический процесс ПОМ посредством расставления их взаимообусловленных связей МАУ↔РП↔КР↔<СКФ, которые обозначили согласно определению взаимодействующих качеств предикторов (табл. 1, рис. 1-4). Исходя из данных многомерного анализа, модуль ВСС методом синтеза присоединили к модели континуума ХБП (ВСС←ХБП), где ВСС предшествовало поражение только одного органа-мишени – <СКФ (табл. 1). ВСС←<СКФ↔КР↔РП↔МАУ. Изучая научную литературу, пришли к выводу, что патологическая связь между сердцем и почками была взаимообусловленной, сочетала в себе недостаточность обоих органов и, поэтому в цепи событий КРК была показана как кардиоренальный синдром [9,10,40]. ВСС↔<СКФ↔КР↔РП↔МАУ. Информативность этиопатогенетической модели КРК повысили внесением в неё результатов модели Кокса и К-М (табл. 1, рис. 2-4). Определение количественных оценок в таблице 2×2, ОР, многофакторном пошаговом анализе, возрастание риска в модели Кокса, кривые К-М в исходах КРК показаны в публикациях [9, 10, 16, 17, 18, 19, 22, 23].

Таблица 1. Вероятность, время, риск возникновения, динамика интенсивности повреждения, взаимодействие предикторов в исходах ВСС и ХБП [9,10,22,23]

Предикторы, их взаимодействие		↑ риска (%)	Стадии эндотелиальной дисфункции			
			дни t <sup>1</sup> /Отказы	дни t <sup>2</sup> /Отказы	дни t <sup>3</sup> /Отказы	дни t <sup>4</sup> /Отказы
<b>Микроальбуминурия (n=8)</b>						
Главный предиктор	ЧПА	+1486	111	1563	–	0
			0	0	–	2,63
Интеракция	Дислипидемия	+1398	60	184	1430	13
			0	0	0,04	5,52
	САР ССЗ	+678	30	1644	–	13
			0	0	–	9,48
Ретинопатия I-II степени	+1257	30	1644	–	13	
		0	0	–	15,24	
Конфаундер	Курение	–	30	214	1430	13
			0	0	0,02	3,21
	Артериальная гипертензия	+386	–	–	–	–
–			–	–	–	
Суммарный эффект		–	30	214	1430	13
			0	0	0,02	2,39
<b>Креатининемия (n=116)</b>						
Главный предиктор	Сниженная СКФ	+3419	1005	–	669	44
			0	–	16,67	100
	Ретинопатия I-II степени	+343	30	92	1552	25
			0	0	2,36	27,10
	ИМТ=30,0-34,9	+94	60	62	1552	25
0			0	0,43	15,15	
ИМТ=40,0 и выше	+480	334	1340	–	0	
		0	0	–	18,19	
Интеракция	Дислипидемия	+137	60	130	1484	44
			0	0	0,13	14,17
	ИМТ=25,0 и выше	+165	30	92	1552	44
0			0	0,27	10,34	
Конфаундер	САР ССЗ	+103	30	92	1552	25
			0	0	0,69	16,91
	Артериальная гипертензия	+78	30	92	1552	44
			0	0	0,55	11,69
	ГЛЖ	+83	30	92	1552	25
			0	0	0,70	22,67
	Гипергликемия	+113	122	–	1552	0
0			0,22	0,46	3,19	
ИМТ=35,0-39,9	+111	–	–	–	–	
		–	–	–	–	
Возраст 27-66 лет	+121	–	–	–	–	
		–	–	–	–	
Суммарный эффект		–	30	92	1552	44
			0	0	0,18	7,33

Сниженная СКФ (n=6)						
Главный предиктор	Креатининемия	+6660	122	883	669	44
			<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0,92</b>	<b>100</b>
Интеракция	Гипергликемия	+744	122	1552	–	0
			<b>0</b>	<b>0</b>	–	<b>0,50</b>
Конфаундер	Атеросклероз аорты	+719	–	–	–	–
			–	–	–	–
	Артериальная гипертензия	+483	–	–	–	–
			–	–	–	–
Суммарный эффект		–	30	975	669	44
			<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0,04</b>	<b>3,31</b>
Ретинопатия I-II степени (n=337)						
Главный предиктор	Возраст 39-66 лет	+1127	30	–	1644	{}
			<b>0</b>	<b>3,83</b>	<b>36,65</b>	<b>36,65</b>
	Артериальная гипертензия	+24163	30	–	1644	256
			<b>0</b>	<b>0,05</b>	<b>8,29</b>	<b>50,77</b>
	САР ССЗ	+272	30	–	1644	256
			<b>0</b>	<b>0,10</b>	<b>4,41</b>	<b>70,05</b>
	ГЛЖ	+988	30	–	1644	25
			<b>0</b>	<b>0,17</b>	<b>14,63</b>	<b>57,71</b>
	Сахарный диабет тип 2	+ 662	60	–	–	1614
			<b>0</b>	<b>2,20</b>	–	<b>40,62</b>
ТИМ/АСБ	+1333	60	–	–	1614	
		<b>0</b>	<b>4,17</b>	–	<b>58,34</b>	
ИМТ=35,0-39,9	+283	30	–	1644	0	
		<b>0</b>	<b>0,43</b>	<b>7,22</b>	<b>18,14</b>	
Креатининемия	+304	122	–	1552	25	
		<b>0</b>	<b>0,86</b>	<b>5,31</b>	<b>58,12</b>	
Интеракция	МАУ	+793	244	1430	–	13
			<b>0</b>	<b>0</b>	–	<b>100</b>
	Атеросклероз аорты	+226	275	–	1399	106
			<b>0</b>	<b>0,22</b>	<b>2,74</b>	<b>42,17</b>
Возраст 26-66 лет	+7260	–	–	–	–	
		–	–	–	–	
Дислипидемия	+148	60	–	1614	256	
		<b>0</b>	<b>0,04</b>	<b>3,02</b>	<b>43,54</b>	
Конфаундер	ИМТ=30,0-34,9	+225	60	–	1614	107
			<b>0</b>	<b>0,08</b>	<b>4,40</b>	<b>40,88</b>
	ИМТ=40,0 и выше	+197	334	129	1211	0
			<b>0</b>	<b>0</b>	<b>9,13</b>	<b>17,39</b>
Гипергликемия	+59	–	–	–	–	
		–	–	–	–	
Курение	–	30	–	1644	256	
		<b>0</b>	<b>0,02</b>	<b>2,18</b>	<b>38,79</b>	
Суммарный эффект		–	30	–	1644	256
			<b>0</b>	<b>0,02</b>	<b>2,23</b>	<b>28,87</b>

Внезапная сердечная смерть (n=15)						
Главный предиктор	ЧПА	+2677	111	663	974	136
			0	0	1,82	47,64
Интеракция	Возраст 34-66 лет	+733	-	-	-	-
	Сниженная СКФ	+9367	-	-	-	-
Конфаундер	ИМТ=40,0 и выше	+2263	-	-	-	-
	Стресс	-	-	-	-	-
	Артериальная гипертензия	+482	30	187	1474	67
Суммарный эффект			0	0	0,35	19,09
			30	187	1474	265
			0	0	0,13	27,36

Примечание:

t<sup>1</sup> t<sup>2</sup> t<sup>3</sup> t<sup>4</sup> – дни I-IV стадии ЭД

Эффект разрушения эндотелиальной клетки

	сильный	Отказы =30,1-100%
	умеренный	Отказы =10,1-30%
	слабый	Отказы =0,1-10%

## Результаты

Согласно табл. 1, 2 и схеме кардиоренального континуума (рис. 2-4) конфаундеры проявляются четырьмя эффектами взаимодействия в зависимости от места реализации в сосудистом русле и обладают следующими субклиническими качествами [9,10,22,23]:

1. повышают риск возникновения ССЗ/ПОМ и число «отказов» изучаемого исхода;
2. повышают риск возникновения ССЗ/ПОМ, но не оказывают влияние на число «отказов» изучаемого исхода;
3. не оказывают влияние на рост риска возникновения ССЗ/ПОМ, но повышают число «отказов» изучаемого исхода;
4. ассоциированы с ССЗ/ПОМ, но не оказывают влияние на рост риска возникновения и рост числа «отказов» изучаемого исхода.

Конфаундер АГ – в исходе ВСС, конфаундеры ожирение I и III степени – в исходе РП I-II, конфаундеры ГЛЖ, ГГ, САР ССЗ, АГ – в исходе КР повышают риск и вероятность возникновения этих исходов. Возможно, эти ФР оказывают конечный негативный эффект своего участия в этих исходах усиливающими (суммирование, усиление) вариантами аддитивности и синергизма биохимических и/или ультраструктурных превращений.

**Таблица 2. Субклинические характеристики конфаундинг-эффектов в исходах кардиоренального континуума**

Конфаундеры	Исходы кардиоренального континуума									
	МАУ		КР		<СКФ		РП I-II ст.		ВСС	
	Риск	Отказы	Риск	Отказы	Риск	Отказы	Риск	Отказы	Риск	Отказы
Стресс									↔	↔
Ожирение I степени							↑↑	↑↑		
Ожирение II степени			↑	↔						
Ожирение III степени							↑↑	↑↑	↑	↔
Гипергликемия			↑↑	↑↑			↑	↔		
ГЛЖ			↑↑	↑↑						
САР ССЗ			↑↑	↑↑						
Курение	↔	↑					↔	↑		
Возраст			↑	↔						
Атеросклероз аорты					↑	↔				
АГ	↑	↔	↑↑	↑↑	↑	↔			↑↑	↑↑

Примечание.

↑ – увеличение негативного эффекта воздействия;

↔ – ассоциация с исходом при отсутствии количественного эффекта воздействия;

Варианты биохимических превращений:

 синергизм ↑↑ — повышение риска и числа отказов;

 синергизм ↑ — повышение риска или числа отказов;

 стабилизация ↔ обратимые реакции

Конфаундер ожирение III степени – в исходе ВСС, конфаундер АГ – в исходе МАУ, конфаундер ГЛЖ – в исходе РП I-II, конфаундеры возраст 27-66 лет и ожирение II степени – в исходе КР, конфаундеры АТАО, АГ – в исходе <СКФ повышают риск, но не увеличивают вероятность возникновения этих патологий. Они не способствуют повреждению ЭК, так как «отказы» отсутствуют. Возможно, эти предикторы оказывают конечный негативный эффект своего участия в этих исходах усиливающим (суммирование, усиление) и стабилизирующим (торможение ↔ ускорение) вариантами аддитивности и синергизма биохимических и/или ультраструктурных превращений.

Конфаундер курение – в исходе МАУ и РП I-II степени не повышает риск, но увеличивает вероятность возникновения данных патологий. Курение не преобразует функцию в дисфункцию и в патологию, но способствует повреждению ЭК. Возможно, этот предиктор оказывает конечный негативный эффект своего участия в этих исходах усиливающим (суммирование, усиление) и стабилизирующим (торможение ↔ ускорение) вариантами аддитивности и синергизма биохимических и/или ультраструктурных превращений.

Конфаундер стресс – в исходе ВСС ассоциирован с ВСС, но не повышает риск и вероятность ВСС. Возможно, этот предиктор реализует негативный эффект своего участия при взаимодействии с другими предикторами ВСС через стабилизацию (торможение ↔ ускорение) биохимических превращений в клетке вариантами аддитивности и синергизма по типу челночного механизма [9,10,22,23].

## Обсуждение

Различия и многообразие эффектов взаимодействия конфаундеров возможно заключаются во множестве биологически активных соединений эндотелиального происхождения, содержание которых в крови коррелирует с выраженностью ЭД и в многообразии качественных и/или количественных вариантов биохимических превращений этих биологически активных веществ в различных подсистемах сосудистого эндотелия [41].

Многообразие конфаундинг-эффектов (усиление воздействия или отсутствие эффекта взаимодействия) можно объяснить различными проявлениями аддитивности и синергизма в биохимических реакциях. Определение маркеров ЭД в периферической крови дает общую информацию о наличии ЭД, что показывает необходимость проведения детального биохимического и ультраструктурного исследования изменений ЭК в различных сосудистых бассейнах, в различных временных рамках при воздействии конкретного поражающего фактора, а также их возможных комбинаций для наиболее точного установления пороговых величин биохимических маркёров и на уровне ультраструктурной патологии ЭК КРК.

Научные публикации по исследованию совместного влияния факторов среды на организм единичны. Показан аддитивный и синергический вклад в изменения микроструктуры белого вещества и свода мозга с разным распределением повреждений у лиц с ВИЧ-позитивом и ССЗ и у лиц с ВИЧ-негативом и ССЗ [42]. В исследовании Ким А.Е. и соавт. синергичное воздействие экстремальных температур и гипоксии дополняли друг друга, формировали синдром взаимного отягощения и критическое ухудшение функционального состояния с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, катаболизмом основных нутриентов, вторичной тканевой гипоксией и митохондриальной дисфункцией [43]. В исследовании Тельнова В.И. сочетанное воздействие радиационного и возрастного факторов взаимно стимулировало их влияние и повышало риск онкологической смертности [44].

Многообразие конфаундинг-эффектов (усиление воздействия или отсутствие эффекта взаимодействия) можно объяснить различными проявлениями синергизма в биохимических реакциях. По мнению Бенькова А.А. и соавт. синергический эффект физиофакторов, изменяет микроциркуляцию, обменные процессы, перекисный метаболизм в тканях, и потенцирует их позитивные влияния. Авторы полагают, что эти эффекты обеспечивает изменение экспрессии генов, не затрагивающее последовательность ДНК, эпигенетическое регулирование и кумуляция физиофакторов [45]. Реализация их сочетанных воздействий происходит при участии системы нейрогуморальной регуляции механизмов срочной адаптации и повышенной резистентности [46]. Авторы выделяют четыре типа взаимодействия физиофакторов при их

совместном применении: три – синергических и один антагонистический [47]. Поскольку ЭД вовлечена в патогенез и клиническое течение всех ССЗ, ХБП и связана с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [22,23,32,33,34,35], полагаем, что влияние конфаундеров КРК связано с формированием ЭД в сосудистом русле сердца и почек. Известно, что активизированные ЭК продуцируют цитокины, определяющие выживаемость клеток при воспалении, стимуляцию или подавление их роста, функциональную активность и апоптоз. Цитокины многофункциональны, обладают синергизмом, значительно усиливая суммированный эффект, и антагонизмом, подавляя одни цитокины другими [48]. Поповой Л.А. и соавт. показано формирование патологических изменений во всех подсистемах сосудистого эндотелия при атеросклерозе: регуляции сосудистого тонуса, воспаления сосудистой стенки, оксидантного баланса, гемостаза и структуры эндотелия. Полагаем, что воздействие конфаундеров может быть связано с влиянием на подсистему регуляции воспаления эндотелия сердца и почек, синтезирующую провоспалительные цитокины TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-1, IL-8 [41]. Авторы считают, что возврат к физиологическому состоянию патологически измененной системы сосудистого эндотелия возможен при одновременном влиянии на несколько подсистем [41].

Химическая кинетика выделяет обратимые реакции в разных классах органических соединений, в которых превращение исходных веществ в продукты протекает и в противоположно направленную сторону превращения продуктов в исходные вещества [49]. Полагаем, что обратимые реакции в эндотелии могут вызывать конфаундеры, обладающие эффектом стабилизации. Измеряя маркеры ЭД в периферической крови, исследователи получают обобщенную информацию о состоянии эндотелия сосудистого русла. Поэтому существует потребность в проведении прицельных биохимических и морфологических исследований в конкретных точках сосудистого русла для установления пороговых величин ЭД в этой точке ПОМ, и окончательной проверки этих предположений. Так как любая гипотеза, основанная на непровержимом предположении и логике знаний, требует своего завершения – практической окончательной проверки, признания или опровержения [50].

*Примечание к рисункам 2,3 и 4.*

Стрелки во всех схемах указывают направление влияния предиктора и его субклинические характеристики.



Рис. 2. Динамика риска в последовательности событий континуума ВСС и ХБП, все ФР.

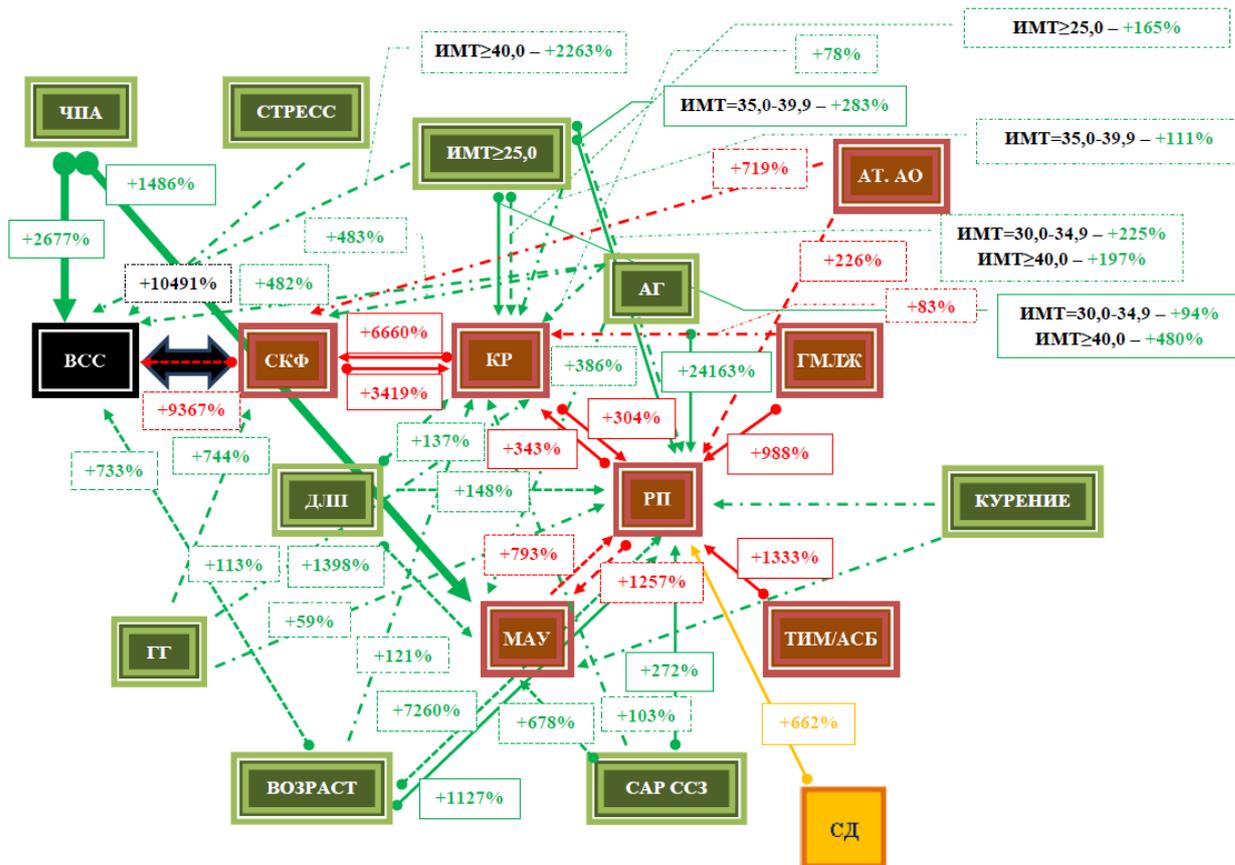


Рис. 3. Континуум ВСС и ХБП, стадия субкомпенсации ЭД, все предикторы.

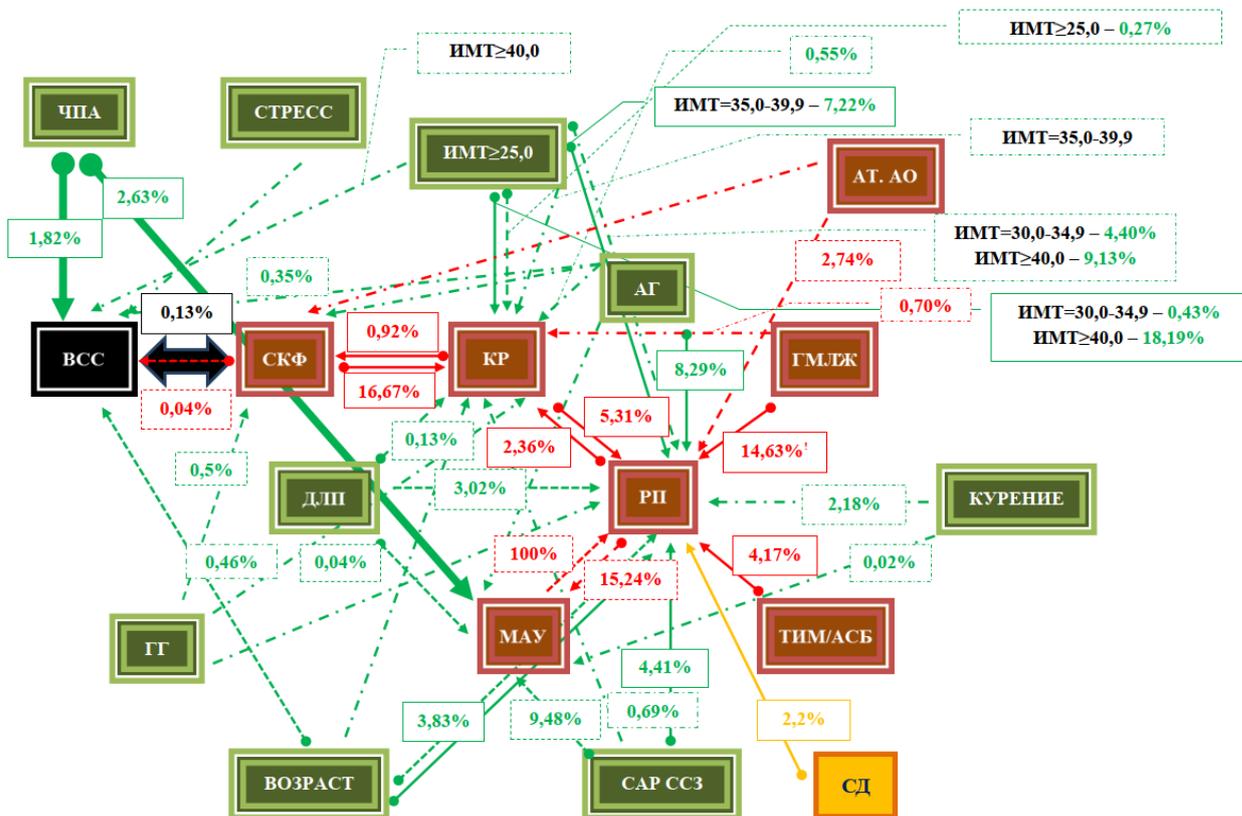
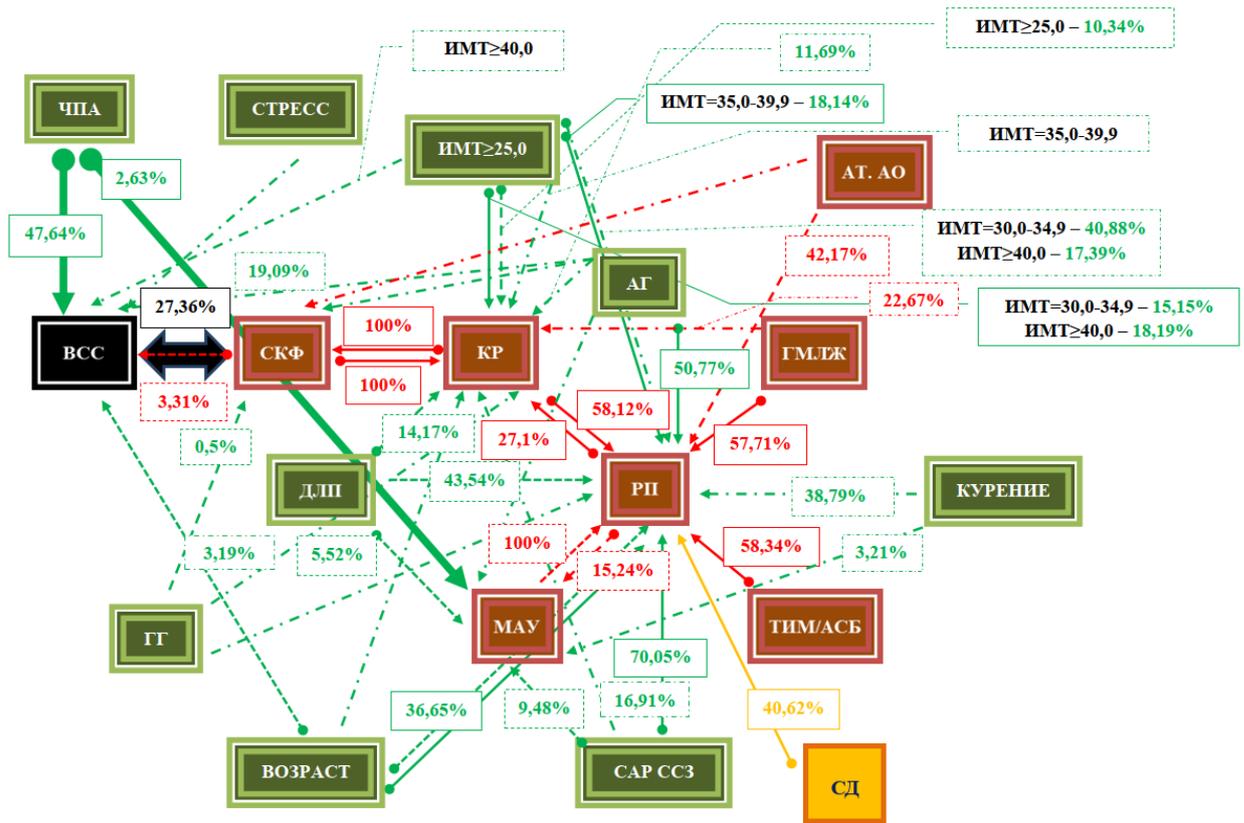


Рис. 4. Континуум ВСС и ХБП, стадия декомпенсации ЭД, все предикторы.



## Заклучение

1. Деструктивные конфаундеры кардиоренального континуума в зависимости от точки реализации в сосудистом русле проявляются тремя синергическими (или аддитивными) и одним стабилизирующим эффектами изменения влияния основного фактора на конечный исход. Синергические или аддитивные эффекты заключаются в повышении риска конечного исхода и/или деструктивного влияния на эндотелий. Стабилизирующее действие конфаундеров кардиоренального континуума, вероятно, заключается в поддержании влияния основного фактора на одном уровне ЭД.

2. Необходимо проводить прицельные биохимические и морфологические исследования в этой неизвестной области для окончательного выяснения процессов повреждения конфаундеров и ФР с целью противостояния их влиянию на уровне ЭК и определения лечебно-профилактической стратегии до появления необратимых изменений.

## Литература

1. Корнышева Е.А., Платонов Д.Ю., Родионов А.А., Шабашов А.Е. Эпидемиология и статистика как инструменты доказательной медицины. Издание 2-ое исправленное и дополненное. Тверь: 2009. 80 с.
2. Эпидемиологический словарь. Под ред. Джона М. Ласта. М.: 2009. 316 с.
3. 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
4. Васина Л.В., Власов Т.Д., Петрищев Н.Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор). *Артериальная гипертензия* 2017; 23(2): 88-102, doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102
5. 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): 290-295.
6. Corning P.A. The synergism hypothesis: On the concept of synergy and its role in the evolution of complex systems. *Journal of Social and Evolutionary Systems* 1998; 21(2): 133-172, doi: 10.1016/s1061-7361(00)80003-x
7. Петри М.А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Пер. под ред. В.П. Леонова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР Медиа, 2010. 167 с.
8. 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.
9. Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Континуум внезапной сердечной смерти. Хабаровск: ДВГМУ, 2017. 192 с.
10. 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.
11. Лазуткина А.Ю. Прогнозирование сердечно-сосудистых заболеваний и их исходов у работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги (Результаты 6-летнего проспективного наблюдения). *Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н.* Чита, 2017. 22 с.
12. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 796 от 19.12.2005 г. «Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к работам, непосредственно связанным с движением поездов и маневровой работой». [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <http://base.consultant.ru>
13. Кардиоваскулярная профилактика: рекомендации ВНОК. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 10(6), (Прил. 2): 2-64.
14. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: рекомендации РМОАГ и ВНОК. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7(6), (Прил. 2): 1-32.
15. Бабайлов В.К. Анализ и синтез. *Бизнес Информ* 2012; (4): 16-19.
16. Лазуткина А.Ю. Предикторы микроальбуминурии у работников локомотивных бригад: проспективное наблюдательное исследование. *CardioСоматика* 2023; 14(1): 27-36, doi: <https://doi.org/10.17816/CS321275>
17. Лазуткина А.Ю. Предикторы креатининемии у работников локомотивных бригад: проспективное наблюдательное исследование. *Терапия* 2024; 10(3): 52-60, doi: 10.18565/therapy.2024.3.52-60
18. Лазуткина А.Ю. Предикторы сниженной скорости клубочковой фильтрации. *Патогенез* 2023; 21(2): 55-61, doi: 10.25557/2310-0435.2023.02.55-61
19. 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

20. 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.
21. 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.
22. Лазуткина А.Ю. Патогенетические механизмы сниженной скорости клубочковой фильтрации. *Патогенез* 2023; 21(3): 19-27, <http://doi.org/10.25557/2310-0435.2023.03.19-27> doi: 10.25557/2310-0435.2023.03.19-27
23. 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
24. Анализ выживаемости и регрессия для цензурированных данных. STATISTICA. StatSoft, 1995. С. 3473-3534.
25. Aird W.C. Endothelium as an organ system. *Crit. Care Med.* 2004; 32(Suppl. 5): 271-279.
26. Neil 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 .
27. Евдокименко А.Н. Ультраструктурные изменения эндотелия в области нестабильных атеросклеротических бляшек каротидного синуса. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2015; (11-5): 639-647.
28. Омеляненко М.Г., Суховой Н.А., Назаров С.Б., Плеханов В.Г. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме без подъёма сегмента ST у лиц в возрасте до 55 лет. *Российский кардиологический журнал* 2003; 8(4): 36-40.
29. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans. *Review Cardiovasc. Res.* 1999; 43(3): 572-579.
30. Vanchutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Europ. Heart J.* 1997; 18(Suppl. E): E19-E29.
31. 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.
32. 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. С. 131-132.
33. 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
34. 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(5): 55.
35. 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.
36. 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.

37. Дзугкоев С.Г., Можяева И.В., Такоева Е.А., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции. *Фундаментальные исследования* 2014; (4-1): 198-204.
38. 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
39. Чернова И.М., Лукьянов М.М., Сердюк С.Е., Бойцов С.А. Особенности факторов риска, механизмов развития, клинического течения и поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией молодого возраста. *Системные гипертензии* 2012; 9(3): 60-65.
40. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (Часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). *Архивъ внутренней медицины* 2019; 9(1): 5-22, doi:10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22
41. Попова Л.А., Ваизова О.Е. Современные представления о сосудистом эндотелии с позиции общей теории систем. *Фундаментальные исследования* 2012; 2-2: 328-332.
42. Calon M., Menon K., Car A., et al. Additive and Synergistic Cardiovascular Disease Risk Factors and HIV Disease Markers' Effects on White Matter Microstructure in Virally Suppressed HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020; 84(5): 543-551, doi: 10.1097/QAI.0000000000002390
43. Ким А.Е., Шустов Е.Б., Зайцева И.П., Лемещенко А.В. Патофизиологические механизмы неблагоприятного взаимодействия гипоксии и температурных факторов в отношении физической работоспособности. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия* 2022; 66(4): 94-106. doi: 0.25557/0031-2991.2022.04.94-106
44. Тельнов В.И., Кабирова Н.Р., Окатенко П.В. Оценка влияния радиационных и нерадиационных факторов на канцерогенный риск у потомков (F1, дети) работников ПО «Маяк», подвергшихся прекоцептивному облучению. *Вопросы радиационной безопасности* 2020; (1): 76-86.
45. Беньков А.А., Нагорнев С.Н., Фролков В. К., Гусакова Е. В., Нагорнева М. С. Анализ механизмов синергических эффектов при сочетанном применении физиотерапевтических факторов. *Физиотерапевт* 2021; (6): 70-79, doi: 10.33920/med-14-2112-08
46. Беньков А.А., Нагорнев С.Н., Фролков В.К., Гусакова Е.В., Нагорнева М.С. Эффекты однократного симультанного воздействия физиотерапевтических факторов на стресс-реализующие и стресс-лимитирующие системы организма. *Физиотерапевт* 2021; (3): 20-28, doi: 10.33920/med-14-2106-03
47. Улащик В.С. Сочетанная физиотерапия: общие сведения, взаимодействие физических факторов. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры* 2016; 93(6): 4-11.
48. Тарасова И.В. «Дирижеры» межклеточных взаимодействий – цитокины. Часть 1. *Аллергология и иммунология в педиатрии* 2011; (1): 36-40.
49. Черепанов В. А., Аксенова Т. В. Химическая кинетика : учебное пособие. Екатеринбург: УГМУ, 2016. 132 с.
50. Бабайлов В.К., Лебедева Л.В., Журавка Е.Н. К проблеме дефиниции гипотезы. *Бизнес Информ* 2009; (1): 146.

## Four Types of Destructive Influence of Confounding Effects of the Cardiorenal Continuum

**Lazutkina A. Yu.**

*MD, PhD, Leading inspector-physician, Department of Organization of Medical Care*

*Far Eastern Directorate of Healthcare – a structural subdivision of the Central Directorate of Healthcare – a branch of Russian Railways, Khabarovsk, Russian Federation*

**Corresponding Author:** Lazutkina Anna; **e-mail:** Lazutkina\_AU59@mail.ru

**Funding.** The study had no sponsorship

**Conflict of interest.** None declared.

### Abstract

**Introduction.** Studying the influence of risk factors (RF) for cardiovascular diseases (CVD) is a promising direction, since reducing their degree of influence can lead to an increase in overall life expectancy. The least studied of the RFs are confounders. **Aim.** To find out the influence of confounders in the chain of events of the cardiorenal continuum (CRC) using the example of a group of initially healthy 7,959 male workers of locomotive crews of the Trans-Baikal Railway aged 18-66 years. **Materials and methods.** Using 22 items of clinical and anamnestic data of a 6-year follow-up of a natural professional population of 7,959 men, multivariate statistical analysis was used to determine predictors of microalbuminuria (MAU), creatinemia (CR), reduced glomerular filtration rate (GFR), retinopathy (RP) and sudden cardiac death (SCD), which made it possible to construct a CRC from the prepared symptomatic blocks applying the synthesis method. The Cox proportional hazard model was used to determine the influence of all predictors of these symptoms on the increased risk of consecutive CRC events. The time of formation of MAU, RP, CR, reduced GFR, SCD, and the stages of endothelial dysfunction was found out using Kaplan-Meier (K-M) curves. The effects of damage to the endothelium by RFs, including confounders, were assessed by «failures» in K-M models. **Results.** Depending on the place of implementation in the CRC vascular bed, confounders manifest themselves by synergistic/additive and stabilizing processes caused by them in the endothelium. 1. They increase the risk of cardiovascular disease (CVD) / target organ damage (TOD) and the number of «failures» of the outcome being studied; 2. They increase the risk of CVD/TOD, but do not affect the number of «failures» of the outcome being studied; 3. They do not affect the increase in the risk of CVD/TOD, but increase the number of «failures» of the studied outcome; 4. They are associated with CVD/TOD, but do not affect the increase in risk and increase in the number of «failures» of the outcome being studied. **Conclusion.** Confounders of the CRC have four types of destructive effects. It is necessary to conduct targeted biochemical and morphological studies in order to finally clarify the processes of damage in the endothelium caused by risk factors and confounders and to resist their influence before the irreversible changes occur in the endothelial cell.

**Keywords:** risk factors, confounders, chronic kidney disease, continuum, sudden cardiac death, endothelial dysfunction

### References

1. Kornysheva E.A., Platonov D.Yu., Rodionov A.A., Shabashov A.E. Epidemiologiya i statistika kak instrumenty dokazatel'noy meditsiny; izdaniye 2-oye ispravlennoye i dopolnennoye [Epidemiology and statistics as tools of evidence-based medicine. 2-nd edition revised and updated.] Tver: 2009. (In Russ.)
2. Epidemiologicheskiy slovar'. Pod red. Dzhona M. Lasta [Epidemiological dictionary. Ed. by John M. Last]. Moscow: 2009. (In Russ.)
3. Chertok V.M., Chertok A.G. Regulyatornyy potentsial kapillyarov mozga [Regulatory capacity of the brain capillaries.] *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal [Pacific Medical Journal]* 2016; (2): 72-80, doi: 10.17238/1609-1175.2016.2.72 (In Russ.)

4. Vasina L.V., Vlasov T.D., Petrishchev N.N. Funktsional'naya geterogenost' endoteliya (obzor). [Functional heterogeneity of the endothelium (review).] *Arterial'naya gipertenziya [Arterial Hypertension]* 2017; 23(2): 88-102, doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102 (In Russ.)
5. Zabolotskikh V.V., Vasil'ev A.V., Tereshchenko Yu.P. Sinergicheskii effekt pri odnovremennom vozdeystvii fizicheskikh i khimicheskikh faktorov. [Synergistic effect with simultaneous exposure to physical and chemical factors.] *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN [Bulletin of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences]* 2016; 18(5-2): 290-294. (In Russ.)
6. Corning P.A. The synergism hypothesis: On the concept of synergy and its role in the evolution of complex systems. *Journal of Social and Evolutionary Systems* 1998; 21(2): 133-172, doi: 10.1016/s1061-7361(00)80003-x
7. Petri M.A., Sebin K. Vizual'naya meditsinskaya statistika. Per. pod redaktsiyey V.P. Leonova. 2-ye izd., pererabotannoye. i dopolnenoe [Medical Statistics at a Glance. Russian translation edited by V.P. Leonov. 2nd ed., revised and expanded.] Moscow: GEOTAR Media, 2010. (In Russ.)
8. Rumyantsev P.O., Saenko V.A., Rumyantseva U.V., Chekin S.Yu. Statisticheskiye metody analiza v klinicheskoy praktike. Chast' II. Analiz vyzhivayemosti i mnogomernaya statistika. [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 Russ.)
9. Lazutkina A.Yu. Gorbunov V.V. Kontinuum vnezapnoy serdechnoy smerti [Sudden cardiac death continuum]. Khabarovsk: DVGUMU, 2017. (In Russ.)
10. Lazutkina A.Yu. Kardioreserebrovaskulyarnyy kontinuum (Kontinuum khronicheskoy okklyuzionnoy bolezni arteriy nizhnikh konechnostey i vozvrat k vnezapnoy serdechnoy smerti i khronicheskoy bolezni pochek). [Cardioreserebrovascular continuum: (Continuum of chronic obliterating lower extremity arteries and return to sudden cardiac death and chronic kidney disease).] Khabarovsk: DVGUMU, 2019. (In Russ.)
11. Lazutkina A.Yu. Prognozirovaniye serdechno-sosudistyykh zabolevaniy i ikh iskhodov u rabochikh lokomotivnykh brigad Zabaykal'skoy zheleznoy dorogi (Rezultaty 6-letnego prospektivnogo nablyudeniya). Avtoref. diss. na soiskanie uchenoj stepeni k.m.n. [Prediction of cardiovascular diseases and their outcomes in workers of locomotive crews of the Trans-Baikal Railway (Results of a 6-year prospective observation).] Author's abstract, PhD Thesis. Chita, 2017. 22 p. (In Russ.)
12. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Rossiyskoy Federatsii ot 19 dekabrya 2005 g. № 796 «Ob utverzhdenii perechnya meditsinskikh protivopokazaniy k rabotam, neposredstvenno svyazannym s dvizheniyem poyezdov i manevrovym rabotam». [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> (In Russ.)
13. Kardiovaskulyarnaya profilaktika: rekomendacii VNOK. [Cardiovascular prevention. Recommendations of RSSH.] *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]* 2011; 10(6), (Suppl. 2): 2-64. (In Russ.)
14. Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertenzii: rekomendacii RMOAG i VNOK. [Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Recommendations of RMSAH and RSSC]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]* 2008; 7(6), (Suppl. 2): 1-32. (In Russ.)
15. Babailov V.K. Analiz i sintez. [Analysis and synthesis]. *Biznes Inform [Business Inform]* 2012; (4): 16-19. (In Ukrain.)
16. Lazutkina A.Yu. Prediktory mikroal'buminurii u rabotnikov lokomotivnykh brigad: prospektivnoye nablyudatel'noye issledovaniye. [Predictors of microalbuminuria in workers of locomotive crews: prospective observational study.] *Kardiosomatika [Cardiosomatics]* 2023; 14(1): 27-36, doi: 10.17816/CS321275 (In Russ.)

17. Lazutkina A.Yu. Prediktory kreatininemii u rabotnikov lokomotivnykh brigad: prospektivnoye nablyudatel'noye issledovaniye. [Predictors of creatininemia in locomotive crew workers: a prospective observational study.] *Terapiya [Therapy]* 2024; 10(3): 52-60, doi: 110.18565/therapy.2024.3.52-60 (In Russ.)
18. Lazutkina A.Yu. Prediktory snizhennoy skorosti klubochkovoy fil'tratsii. [Predictors of reduced glomerular filtration rate.] *Patogenez [Pathogenesis]* 2023; 21(2): 55-61. doi: 10.25557/2310-0435.2023.02.55-61 (In Russ.)
19. Lazutkina A.Yu. Proiskhozhdeniye retinopatii I-II stepeni. [Origin of I-II degree retinopathy.] *Aspirantskiy vestnik Povolzhiya [Postgraduate Bulletin of the Volga Region]* 2023; 23(4): 38-43, doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.38-43 (In Russ.)
20. Kochetov A.G., Lyang O.V., Masenko V.P., Zhironov I.V., Nakonechnikov S.N., Tereshchenko S.N. Metody statisticheskoy obrabotki medicinskih dannyh: metodicheskie rekomendatsii dlya ordinatov i aspirantov medicinskih uchebnykh zavedeniy, nauchnykh rabotnikov. [Methods of statistical processing of medical data: Methodological recommendations for residents and graduate students of medical schools, researchers.] Moscow. RCNPC, 2012. (In Russ.)
21. Sharashova E.E., Kholmatova K.K., Gorbatova M.A., Grzhibovskiy A.M. Primenenie mnozhestvennogo linejnogo regressionnogo analiza v zdavoohranenii s ispol'zovaniem paketa statisticheskikh programm SPSS. [Application of multiple linear regression analysis in health care using SPSS statistical software package.] *Nauka i zdavoohranenie [Science and Healthcare]* 2017; (3): 5-31. (In Russ.)
22. Lazutkina A.Yu. Patogeneticheskie mekhanizmy snizhennoy skorosti klubochkovoy fil'tratsii. [Pathogenetic mechanisms of reduced glomerular filtration rate.] *Patogenez [Pathogenesis]* 2023; 21(3): 19-27. doi: 10.25557/2310-0435.2023.03.19-27 (In Russ.)
23. Lazutkina A.Yu. Proiskhozhdeniye i formirovaniye rannih izmeneniy setchatki glaza pod vozdeystviem faktorov ateroskleroza. [Origin and formation of early changes in the retina under the influence of atherosclerosis factors.] *Ateroskleroz [Atherosclerosis]* 2023; 19(4): 385-403, doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-4-385-403 (In Russ.)
24. Analiz vyzhivaemosti i regressiya dlya cenzurirovannykh dannykh [Survival analysis and regression for censored data]. STATISTICA. StatSoft, 1995. P. 3473-3534. (In Russ.)
25. Aird W.C. Endothelium as an organ system. *Crit. Care Med.* 2004; 32(Suppl. 5): 271-279.
26. 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.
27. Evdokimenko A.N. Ul'trastrukturnye izmeneniya endoteliya v oblasti nestabil'nykh ateroskleroticheskikh blyashek karotidnogo sinusa. [Ultrastructural changes of endothelium in unstable atherosclerotic plaques of carotid sinus.] *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy [International journal of applied and fundamental research]* 2015; 11: 639-647. (In Russ.)
28. Omelyanenko M.G., Sukhovey N.A., Nazarov S.B., Plekhanov V.G. Klinicheskoe znachenie endotelial'noy disfunktsii pri ostrom koronarom sindrome bez pod'yoma segmenta ST u lic v vozraste do 55 let. [Clinical significance of endothelial dysfunction in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome in subjects under 55 years of age.] *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]* 2003; 8(4): 36-40. (In Russ.)
29. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans. *Review Cardiovasc. Res.* 1999; 43(3): 572-579.
30. Vanchutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Europ. Heart J.* 1997; 18(Suppl. E): E19-E29.
31. 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.

32. Omelyanenko M.G., Shumakova V.A., Urusova E.V., Manzhos A.P. Disfunkciya endoteliya kak marker progressirovaniya hronicheskoy bolezni pochek. Aktual'nye voprosy profilaktiki, rannej diagnostiki, lecheniya i medicinskoj rehabilitacii bol'nyh s neinfekcionnymi zabolevaniyami i travmami. Materialy III Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii vrachej Central'nogo federal'nogo okruga s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoj 85-letiyu Ivanovskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. (Ivanovo, 23-24 noyabrya 2015 g.) [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: IvGMA, 2015. P. 131-132. (In Russ.)
33. Makarova T.P., Melnikova Yu.S. Endotelial'naya disfunkciya i elementnyj status pri hronicheskoy bolezni pochek u detej. [Endothelial dysfunction and elemental status in children with chronic kidney disease]. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]* 2018; 63(2): 48-52. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-48-52 (In Russ.)
34. Shumakova V.A., Omelyanenko M.G., Pakhrova O.A., Grineva M.R., Tomilova I.K. Osobennosti gemoreologii i sistemy NO-endotelij u bol'nyh s hronicheskoy pochechnoj nedostatochnost'yu. [Peculiarities of hemorheology and the NO-endothelium system in patients with chronic renal failure]. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii [Bulletin of the Ivanovo Medical Academy]* 2009; 14(5): 55. (In Russ.)
35. 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.
36. Lang T., Sesik M. Kak opisyvat' statistiku v medicine. Annotirovannoe rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i recenzentov: per. s angl. pod red. V.P. Leonova. [How to describe statistics in medicine. A guide for authors, editors and reviewers. Russian translation edited by V.P. Leonov]. Moscow: Prakticheskaya medicina, 2011. (In Russ.)
37. Dzugkoev S.G., Mozhaeva I.V., Takoyeva E.A., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I. Mekhanizmy razvitiya endotelial'noj disfunkcii i perspektivy korrekcii. [Mechanisms of endothelial dysfunction and prospects for correction.] *Fundamental'nye issledovaniya [Basic research]* 2014; (4-1): 198-204. (In Russ.)
38. 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
39. Chernova I.M., Loukianov M.M., Serdyuk S.E., Boytsov S.A. Osobennosti faktorov riska, mekhanizmov razvitiya, klinicheskogo techeniya i porazheniya organov-mishenej u bol'nyh arterial'noj gipertenziej molodogo vozrasta. [Features of the risk factors, mechanisms of development, clinical manifestations and target organ damage in young hypertensive patients.] *Sistemnye gipertenzii [Systemic Hypertension]* 2012; 9(3): 60-65. (In Russ.)
40. Reznik E.V., Nikitin I.G. Kardiorenal'nyj sindrom u bol'nyh s serdechnoj nedostatochnost'yu kak etap kardiorenal'nogo kontinuum (Chast' I): opredelenie, klassifikaciya, patogenez, diagnostika, epidemiologiya (obzor literatury). [Cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (Part I): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology.] *Arhiv vnutrennej mediciny [The Russian Archives of Internal Medicine]* 2019; 9(1): 5-22, doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22 (In Russ.)
41. Popova L.A., Vaizova O.E. Sovremennye predstavleniya o sosudistom endotelii s pozicii obshchej teorii sistem. [Modern view of vascular endothelium in terms of general system theory.] *Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental research]* 2012; 2-2: 328-332. (In Russ.)
42. Calon M., Menon K., Car A., et al. Additive and Synergistic Cardiovascular Disease Risk Factors and HIV Disease Markers' Effects on White Matter Microstructure in Virally Suppressed HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020; 84(5): 543-551, doi: 10.1097/QAI.0000000000002390

43. Kim A.E., Shustov E., Zaitseva I., Lemeschenko A. Patofiziologicheskie mekhanizmy neblagopriyatnogo vzaimodeystviya gipoksii i temperaturnykh faktorov v otnoshenii fizicheskoy rabotosposobnosti. [Pathophysiological mechanisms of adverse interactions of hypoxia and temperature factors in relation to physical working ability.] *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]* 2022; 66(4): 94-106. doi: 0.25557/0031-2991.2022.04.94-106 (In Russ.)
44. Telnov V.I., Kabirova N.R., Okatenko P.V. Ocenka vliyaniya radiacionnykh i neradiacionnykh faktorov na kancerogenyj risk u potomkov (F1, deti) rabotnikov PO «Mayak», podvergshihsia prekonceptivnomu oblucheniyu. [Assessment of the effect of radiation and non-radiation factors on cancer risk in offspring (F1, Children) of Mayak PA workers exposed to preconception radiation.] *Voprosy radiacionnoj bezopasnosti [Radiation safety issues]* 2020; (1): 76-86. (In Russ.)
45. Benkov A.A., Nagornev S.N., Frolkov V.K., Gusakova E.V., Nagorneva M.S. Analiz mekhanizmov sinergicheskikh effektov pri sochetannom primenenii fizioterapevticheskikh faktorov. [Analysis of the mechanisms of synergistic effect in the combined use of physiotherapy factors.] *Fizioterapevt [Physiotherapist]* 2021; (6): 70-79. doi: 10.33920/med-14-2112-08 (In Russ.)
46. Benkov A.A., Nagornev S.N., Frolkov V.K., Gusakova E.V., Nagorneva M.S. Effekty odnokratnogo simul'tannogo vozdeystviya fizioterapevticheskikh faktorov na stress-realizuyushchie i stress-limitiruyushchie sistemy organizma. [Effects of a single simultaneous effect of physiotherapeutic factors on stress-realizing and stress-limiting systems of the body.] *Fizioterapevt [Physiotherapist]* 2021; (3): 20-28. doi: 10.33920/med-14-2106-03 (In Russ.)
47. Ulashchik V.S. Sochetannaya fizioterapiya: obshchie svedeniya, vzaimodeystvie fizicheskikh faktorov. [Combined physiotherapy: general information, interaction of physical factors]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoy kul'tury [Questions of balneology, physiotherapy and physical therapy]* 2016; 93(6): 4-11. (In Russ.)
48. Tarasova I.V. «Dirizhery» mezhkletochnykh vzaimodeystviy – tsitokiny. Chast' 1. [The «conductors» of intercellular interactions are cytokines. Part 1.] *Allergologiya i immunologiya v pediatrii [Allergology and immunology in pediatrics]* 2011; (1): 36-40. (In Russ.)
49. Cherepanov V. A., Aksenova T. V. Khimicheskaya kinetika: uchebnoye posobiye. [Chemical kinetics: textbook.] Yekaterinburg: UGMU, 2016. 132 p. (In Russ.)
50. Babaylov V.K., Lebedeva L.V., Zhuravka E.N. K probleme definicii gipotezy. [Problem of hypothesis definition]. *Biznes Inform [Business Inform]* 2009; (1): 146. (In Ukrain.)