DOI: https://doi.org/10.17816/CS321275

Check for updates

Предикторы микроальбуминурии у работников локомотивных бригад: проспективное наблюдательное исследование

А.Ю. Лазуткина

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

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Кардиоренальные взаимоотношения являются одной из ключевых проблем в кардиологии и нефрологии. Микроальбуминурия — симптом, который диагностируют при патологии почек и при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). Изучение причин формирования микроальбуминурии приблизит решение вопроса патологических кардиоренальных взаимоотношений.

Цель. Изучить причины происхождения микроальбуминурии на примере группы работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги.

Материалы и методы. Используя данные проведённого в 2008–2013 гг. и уже опубликованного 6-летнего проспективного наблюдения по 22 клинико-анамнестическим позициям натуральной когортной группы исходно здоровых 7959 мужчин (работников локомотивных бригад) в возрасте от 18–66 лет, установили предикторы микроальбуминурии. Для этой цели применили четырёхпольную таблицу сопряжённости, многофакторную регрессионную модель, оценку относительного риска.

Результаты. Формирование микроальбуминурии определили: чрезмерное потребление алкоголя, артериальная гипертензия, дислипидемия, семейный анамнез ранних ССЗ, ретинопатия I–II степени и курение. Установленные предикторы микроальбуминурии в разных видах анализах проявили статистическую неоднородность. Различия заключались в значимости их оценки в использованных моделях.

Заключение. Статистическая неоднородность предикторов микроальбуминурии, вероятно, определяется и имеет связь с их качественными характеристиками и уникальной реализацией их эффекта повреждения в формировании и прогрессировании микроальбуминурии. Результаты исследования показали необходимость продолжить изучение предикторов микроальбуминурии в других видах статистического анализа до выяснения их уникальных специфических характеристик и эффекта повреждения в формировании этого патологического симптома.

Ключевые слова: микроальбуминурия; факторы риска; взаимодействие.

Как цитировать:
Лазуткина А.Ю. Предикторы микроальбуминурии у работников локомотивных бригад: проспективное наблюдательное исследование // CardioСоматика. 2023. Т. 14, № 1. С. 27-36. DOI: https://doi.org/10.17816/CS321275

Рукопись получена: 12.01.2023 **Рукопись одобрена:** 27.03.2023 **Опубликована:** 28.04.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/CS321275

Predictors of microalbuminuria in workers of locomotive crews: prospective observational study

Anna Yu. Lazutkina

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

ABSTRACT

BACKGROUND: Cardiorenal relationships are one of the key problems in cardiology and nephrology. Microalbuminuria is a symptom of kidney pathologies and cardiovascular diseases. Studying the causes of microalbuminuria will help in solving the issue of pathological cardiorenal relationships.

AIM: To study the causes of the origin of microalbuminuria on the group of locomotive crews employees of the Trans-Baikal Railway.

MATERIALS AND METHODS: Predictors of microalbuminuria were established using data from a 6-year prospective follow-up of 22 clinical and anamnestic items in a natural cohort group of initially healthy 7,959 men (workers of locomotive crews) aged 18–66 years. A confusion matrix, multivariate regression model, and relative risk assessment were used for this purpose.

RESULTS: Microalbuminuria was found to be caused by excessive alcohol consumption, arterial hypertension, dyslipidemia, family history of early cardiovascular disease, grade I–II retinopathy, and smoking. The established predictors of microalbuminuria showed statistical heterogeneity in different analyses, referring to the significance of their assessment in the models used.

CONCLUSION: The statistical heterogeneity of microalbuminuria predictors of is probably determined by and related to their qualitative characteristics and the unique implementation of their damaging effect in the formation and progression of microalbuminuria at the cellular level. The results of the study showed the need to continue the examination of predictors of microalbuminuria using other statistical analysis tools until their unique specific characteristics are known and the effects of damage on the formation of this pathological symptom are clarified.

Keywords: interaction, microalbuminuria, risk factors.

To cite this article:
Lazutkina AYu. Predictors of microalbuminuria in workers of locomotive crews: prospective observational study. *Cardiosomatics.* 2023;14(1):27-36.
DOI: https://doi.org/10.17816/CS321275

Received: 12.01.2023 **Accepted:** 27.03.2023 **Published:** 28.04.2023

ECO•VECTOR

Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2023

ОБОСНОВАНИЕ

Микроальбуминурия — симптом, характеризующийся наличием альбуминов в моче, диагностируется при экскреции альбумина с мочой в концентрации 30–300 мг/сут [1]. Выявление микроальбуминурии, как правило, считают признаком заболевания почек или кардиальной патологии в зависимости от механизма её появления — повышения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при хронической болезни почек (ХБП) или эндотелиальной дисфункции (ЭД) при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) и атеросклерозе [1–5]. Спазмирование выносящей артериолы как результат повышенной активности симпатической системы или прямого воздействия негативного агента на почечный эндотелий приводит к повышению внутриклубочкового давления, гиперфильтрации и увеличенному поступлению альбуминов в первичную мочу [6]. При формировании вторичной мочи и превышении уровня реабсорбции альбумины обнаруживаются в моче [7], но становятся заметны, вероятно, не сразу ввиду усиленной их реабсорбции на протяжении какого-то времени. Именно поэтому нарушения в почках возникают раньше, чем мы можем их диагностировать, поскольку биомаркёры и клинические проявления значительно запаздывают за повреждением [8]. Второй механизм попадания альбуминов в мочу реализуется при поражении эндотелия сосудов и повышении его проницаемости, что при системном поражении почек выражается в виде микроальбуминурии, коррелирующей с признаками ЭД. Отмечена также прямая взаимосвязь микроальбуминурии с артериальной гипертензией (АГ) и её выраженностью [7]. Таким образом, ренальная гиперфильтрация и/или ЭД, очевидно, служат основными патогенетическими механизмами появления микроальбуминурии. По мере нарастания микроальбуминурии увеличиваются риски, из которых ведущим является кардиоваскулярный. Именно от кардиоваскулярных событий развиваются фатальные исходы болезней почек и ССЗ, связанных с микроальбуминурией [6]. Из-за существующей тесной взаимосвязи между кардиологией и нефрологией — общих факторов риска, взаимоотягощающего прогноза, механизмов патогенеза, стратегии нефро- и кардиопротекции — достижения в одной области являются полезными для другой, поскольку проблема кардиоренальных взаимоотношений — одна из ключевых в кардиологии и нефрологии [9]. Знание первопричины формирования микроальбуминурии открывает возможности её корректного устранения и правильного подбора терапии в каждом частном случае.

Цель исследования — изучить причины происхождения микроальбуминурии на примере натуральной группы работников локомотивных бригад (РЛБ) Забайкальской железной дороги (ЗабЖД).

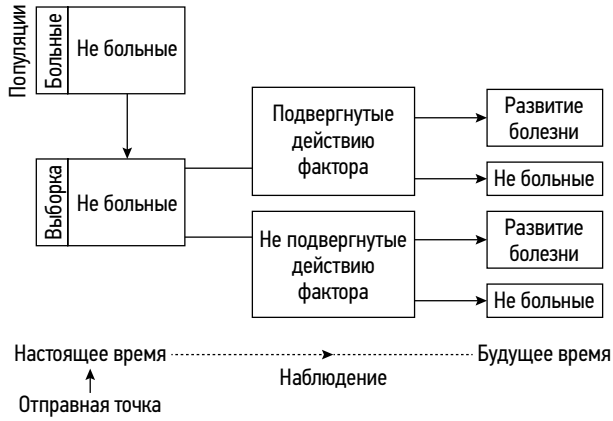

Рис. 1. Схема проведения проспективного наблюдательного исследования работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги [10].
Fig. 1. Scheme of a prospective observational study of employees of locomotive crews of the Trans-Baikal Railway [10].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное наблюдательное исследование, позволившее собрать более 1 млн уникальных клинико-анамнестических и социальных данных натуральной однородной популяции мужчин трудоспособного возраста, проживавших на момент исследования на территории Забайкальского края и Амурской области со всеми конечными исходами, ожидающими своего изучения [10]. Для выяснения доклинического течения ХБП на выборке РЛБ ЗабЖД была проведена исследовательская работа. Одна из её частей представлена в данной публикации. Схема исследования РЛБ ЗабЖД представлена на рис. 1, она определялась тем, что в натуральной однородной популяции статистическая связь между исследуемыми факторами риска и их негативными эффектами влияния изучается вместе со вмешивающимися факторами [11]. Это делает возможным анализ влияния предикторов на конечные исходы с высоким уровнем доказательности и делать корректные выводы об их натуральных свойствах.

Критерии соответствия

Согласно критериям *включения* [12], РЛБ не имели ССЗ, за исключением гипертонической болезни 1-й степени I–II стадии, но с наличием факторов риска ССЗ, что не позволяло респондентам оставаться постоянно здоровыми [10] и не противоречило требованиям Приказа (рис. 1–3) [12]. Из исследования *исключали* по случаю смерти, увольнения и несоответствия здоровья требованиям Приказа [12]: 2008 — 7959, 2009 — 7851, 2010 — 7141, 2011 — 6817, 2012 — 6016, 2013 год — 5722 РЛБ в возрасте 35,7±10,6 и 38,6±10,3 лет на начало и конец наблюдения [10].

Условия проведения

Исследование, на основании результатов которого произведён настоящий анализ, выполнено в 2008–2013 гг. на базе 14 поликлинических и стационарных отделений негосударственных учреждений здравоохранения ЗабЖД, располагавшихся на территории Забайкальского края и Амурской области.

Методы оценки целевых показателей

Всем РЛБ при прохождении врачебно-экспертных комиссий [12] по рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов (2008 и 2011) по АГ [1, 13] выявляли факторы риска ССЗ и поражения органов-мишеней. Их перечень представлен в табл. 1.

Материал, попавший в зону интереса настоящей публикации, учитывали:

- при уровне артериального давления (АД) ⩾140/90 мм рт.ст.;
- дислипидемию — при общем холестерине >5,0 ммоль/л и/или холестерине липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) >3,0 ммоль/л, и/или холестерине липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) <1,0 ммоль/л, и/или концентрации триглицеридов >1,7 ммоль/л.

Выясняли семейный анамнез ранних (САР) ССЗ: у мужчин близкой степени родства ССЗ — ранее 55, у женщин близкой степени родства — ранее 65 лет. Учитывали факт курения. Чрезмерное употребление алкоголя (ЧПА) фиксировали при употреблении алкоголя более рекомендованной экспертами Всемирной организации здравоохранения безопасной нормы, составляющей более 2 стандартных доз алкоголя в сутки (1 доза алкоголя — 13,7 г — 18 мл этанола), методом анкетирования [1]. Диагностировали ХБП: сниженную (< 60 мл/мин) СКФ — по MDRD-формуле / формуле Кокрофта–Гаулта, и/или микроальбуминурию — при концентрации альбумина 30–300 мг/сут, и/или креатининемию — при содержании креатинина 115–133 мкмоль/л [13, 14], а также ретинопатию I–II степени — согласно Приказу [10, 12]. Микроальбуминурию определяли на мочевых анализаторах «URISCAN OPTIMA» (YD Diagnostics Corporation, Южная Корея), «DOCUREADER» (77 Elektronika, Венгрия), «CL-50» (HTI, США), «Combilyzer» (Human GmbH, Германия).

Этическая экспертиза

Исследование получило одобрение Локального этического комитета ФГБОУ ВО ЧГМА (протокол № 30 от 09.11.2011) и проводилось аттестованными специалистами на современном сертифицированном оборудовании по общепринятым методикам диагностики [10].

Статистический анализ

Статистическую обработку данных выполняли в пакетах программ Statistica v. 6.0 (StatSoft Inc., США) и KrelRisk v.1.1 (Россия). С целью обнаружения связи факторов риска, поражений органов-мишеней с микроальбуминурией сравнили встречаемость переменных в группах лиц, не имевших и имевших микроальбуминурию. Количественные переменные сравнивали по критериям Манна–Уитни и χ^2 Пирсона, χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность; качественные — посредством двустороннего точного критерия Фишера, и в итоге определили предикторы микроальбуминурии в Statistica v. 6.0 при помощи многофакторного пошагового регрессионного анализа. Затем провели оценку их относительного риска (ОР) [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследовании принял участие весь списочный состав РЛБ ЗабЖД — 7959 изначально здоровых мужчин в возрасте 18–66 лет (средний возраст респондентов 38,7±10,4 года).

Основные результаты исследования

За время наблюдения с 2008 по 2013 год в группе из 7959 РЛБ выявили 8 случаев микроальбуминурии. Сравнения на различия между лицами, не имевшими и имевшими микроальбуминурию, показали переменные, статистически значимо связанные с этим исходом: АГ, курение, дислипидемия, САР ССЗ, ретинопатия, ЧПА. Многофакторный регрессионный анализ определил предикторами микроальбуминурии дислипидемию, САР ССЗ, ретинопатию и ЧПА. Все предикторы имели статистически значимую оценку ОР в границах 95% доверительного интервала (ДИ) [15], кроме предиктора «курение». ОР предиктора АГ определён равным 4,86 в границах 95% ДИ 1,16–20,31 (табл. 1, 2) [16].

ОБСУЖДЕНИЕ

Дислипидемия предшествует отложению липидов в стенке капилляров и токсична для структур нефрона. Развитие атеро- и гломерулосклероза имеет сходство, поскольку мезангиальные и гладкомышечные клетки сосудов имеют аналогичное происхождение [17, 18]. Диапазон нарушений липидного обмена при ХБП может варьировать в широких пределах. Наиболее часто дислипидемия проявляется повышением уровня ЛПОНП и концентрации триглицеридов. Концентрация общего холестерина сыворотки крови обычно повышена, как и содержание ЛПНП, или последние выявляются в пределах нормы. ЛПВП обычно снижены. Полагается, что клубочки почек максимально повреждает высокий уровень общего холестерина сыворотки крови. Его повышение сопровождается ростом микроальбуминурии и числа склерозированных клубочков. Гиперлипидемия (общий холестерин, ЛПОНП, триглицериды, ЛПВП и Аполипопротеин В) ускоряет формирование недостаточности почек любого происхождения [19, 20].

Таблица 1. Встречаемость факторов риска, поражения органов-мишеней, сравнение частоты изучаемых предикторов у лиц, не имевших и имевших микроальбуминурию [16]
Table 1. The occurrence of risk factors, target organ damage, comparison of the frequency of the studied predictors in individuals who did not have and had microalbuminuria [16]

Факторы риска ССЗ, ПОМ (*n*=7959)	МАУ(–) (*n*=7951)		МАУ(+) (*n*=8)		χ^2 Пирсона		χ^2 с поправкой Йейтса		*p* †	% ◊ / % Δ
	% Δ	*n* Δ	% ◊	*n* ◊	χ^2	p	χ^2	p		
АГ	25,5	2028	62,5	5	5,75	0,00	3,97	0,04	0,01	2,5
Избыточная масса тела, ИМТ=25,0–29,9	39,4	3131	50,0	4						
Ожирение I степени, ИМТ=30,0–34,9	15,2	1212	37,5	3						
Ожирение II степени, ИМТ=35,0–39,9	2,9	231	37,5	3						
Ожирение III степени, ИМТ ⩾40,0	0,3	24	0	0						
Курение	61,8	4910	100	8	4,95	0,04	3,46	0,06	0,01	1,6
Дислипидемия	31,8	2527	87,5	7	11,43	0,00	9,01	0,00	0,00	2,8
ГМЛЖ	7,5	595	25,0	2						
Психосоциальный стресс	20,5	1633	25,0	2						
САР ССЗ	11,3	902	50,0	4	11,84	0,00	8,31	0,00	0,00	4,4
Ретинопатия I–II степени	4,2	334	37,5	3	21,85	0,00	14,41	0,00	0,00	8,9
Гипергликемия	5,6	444	12,5	1						
Атеросклероз аорты	5,8	458	0	0						
ЧПА	0,9	70	12,5	1	12,20	0,00	2,60	0,10	0,03	13,9
Утолщение КИМ или АТБ	0,3	24	0	0						
СРПВ >12 м/с	0,2	19	0	0						
Креатининемия	1,5	116	0	0						
МАУ	0	0	100	8						
Сниженная СКФ	0,1	6	0	0						
Лодыжечно-плечевой индекс <0,9	0,1	5	0	0						
Сахарный диабет 2-го типа #	0,6	45	0	0						

Примечание. Индекс массы тела (ИМТ) у лиц без исхода микроальбуминурии — 26,1±4,1 (Me=25,6; Min=16,3; Max=43,7; p_{25}=23,1; p_{75}=28,7), у лиц в исходе микроальбуминурии — 29,2±3,8 (Me=29,0; Min=22,5; Max=34,1; p_{25}=27,5; p_{75}=32,0). Сравнение произведено посредством *U*-критерия Манна–Уитни (=17504,5; Z=2,20; ρ=0,02). Оценка точного критерия Фишера † проведена в https://www.cog-genomics.org/software/stats.
МАУ — микроальбуминурия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ГМЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, ЧПА — чрезмерное потребление алкоголя, АТБ — атероматозные бляшки, КИМ — комплекс интима–медиа, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ПОМ — поражения органов-мишеней.
— Допускаются к профессии работника локомотивных бригад с сахарным диабетом 2-го типа, лёгкой тяжести, при котором гликемия в течение суток не превышает 8,9 ммоль/л (160 мг%) и легко нормализуется диетой, кроме работающих в единственном числе без помощника машиниста, которые не допускаются к поездной работе [12]; Δ — лица без МАУ, ◊ — лица с МАУ.
Note. Body mass index (ИМТ) in persons without microalbuminuria outcome — 26.1±4.1 (Me=25.6; Min=16.3; Max=43.7; p_{25}=23.1; p_{75}=28.7), in individuals in the outcome of microalbuminuria — 29.2±3.8 (Me=29.0; Min=22.5; Max=34.1; p_{25}=27.5; p_{75}=32.0). The comparison was made using the Mann–Whitney *U*-test (=17504.5; Z=2.20; ρ=0.02). Fisher's exact test † was evaluated at https://www.cog-genomics.org/software/stats.
МАУ — microalbuminuria, ССЗ — cardiovascular disease, ГМЛЖ — left ventricular hypertrophy, ЧПА — excessive alcohol consumption, АТБ — atheromatous plaques, КИМ — intima–media complex, СРПВ — pulse wave propagation velocity, СКФ — glomerular filtration rate, ПОМ — damage to target organs.
— Admitted to the profession of an employee of locomotive crews with type 2 diabetes mellitus, mild severity, in which glycemia during the day does not exceed 8.9 mmol/l (160 mg%) and is easily normalized by diet, except for those working in the singular without an assistant driver who are not allowed to train work [12]; Δ — persons without МАУ, ◊ — persons with МАУ.

Нарушенная почка играет ведущую роль в формировании АГ и в то же время является её органом-мишенью [5, 20]. Риск развития микроальбуминурии у больного с уровнем АД 130–139/85–89 мм рт.ст. — более чем в 2 раза выше в сравнении с пациентом с более низким АД. Поражение почек при АГ начинается с повреждения артерий мелкого и среднего калибра. Формируются гипертрофия интимы, медии, склероз стенки сосуда. Ригидная сосудистая стенка не препятствует передаче системного АД на капилляры клубочка, возникает внутриклубочковая гипертензия и гиперфильтрация [21]. По мнению C. Weyer и соавт., микроальбуминурия является маркёром системной ЭД, который обнаруживается при потере альбумина из плазмы крови через эндотелий [22], повреждении капилляров, воспалении и прогрессировании атеросклероза [3, 4, 23].

Курение и ЧПА могут предшествовать микроальбуминурии. Латентный вариант алкогольного хронического гломерулонефрита сопровождается персистирующей микрогематурией с минимальной или умеренной микроальбуминурией и АГ. Обострения носят эксцесс-зависимый характер и проявляются нарастанием мочевого синдрома и снижением СКФ [24].

R.K. Sabharwal и соавт. показали, что встречаемость микроальбуминурии у некурящих лиц и лиц без ЧПА с АГ составляла 20%, у пациентов с ЧПА — 35%, у курящих — 42%, у курящих и с ЧПА — 41% [25]. Эти негативные факторы удваивают вероятность возникновения микроальбуминурии и развития сердечно-сосудистой и почечной патологии. В исследованиях PREVEND, LIFE микроальбуминурия выявлялась у 20–30% лиц с АГ, в исследованиях AUSDIAB, DEMAND — у 25–40% пациентов с диабетом 1-го или 2-го типа, а в исследованиях PREVEND, HAND, AUSDIAB — у 5–7% условно здорового населения общей популяции [26].

В исследовании А.Ж. Фурсовой и соавт. существенное уменьшение толщины сетчатки значимо сочеталось со снижением СКФ и величиной экскреции альбумина в моче, и прогрессировали они вместе [27]. A. Kasumovic и соавт. у больных с микроальбуминурией обнаружена обратная зависимость между уровнем микроальбуминурии и толщиной сосудистой оболочки и сетчатки глаза и отрицательная — с плотностью поверхностных капиллярных сплетений парафовеальной и фовеальной области. Это в очередной раз подтвердило несомненную роль микроальбуминурии как маркёра ЭД [28], который обнаруживается как в крупных сосудах, так и в капиллярном русле, и при патологии почек носит генерализованный характер [29].

В исследовании РЛБ ЗабЖД определена связь микроальбуминурии с САР ССЗ, вероятно, как результат изначального низкого числа нефронов при рождении [30] или унаследованной микроангиопатии [31]. Развитие почек является сложным процессом взаимодействия более чем 200 различных генов, управляющих многообразными процессами формирования мочевыделительной системы

Таблица 2. Прогностическое значение предикторов микроальбуминурии в многофакторной модели [16]
Table 2. Prognostic value of microalbuminuria predictors in a multivariate model [16]

ФР ССЗ, органы-мишени (*n*=7959), R2 >0,06; F=9,62, ρ <0,00	Микроальбуминурия (*n*=8)		
	β	(95% ДИ) ОР + 95% ДИ	ρ
Дислипидемия	0,03	14,98 (1,84–121,72)	0,00
САР ССЗ	0,03	7,78 (1,95–31,07)	0,00
ЧПА	0,04	15,86 (1,98–127,31)	0,00
Ретинопатия I–II степени	0,04	13,57 (3,26–56,54)	0,00

Примечание. ФР ССЗ — факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), САР ССЗ — семейный анамнез ранних ССЗ, ЧПА — чрезмерное потребление алкоголя, ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал, R2 — коэффициент детерминации, F — критерий оценки, ρ — критерий значимости, β — уровень значимости.
Note. ФР ССЗ — cardiovascular disease (CVD) risk factors, САР ССЗ — family history of early CVD, ЧПА — excessive alcohol consumption, ОР — relative risk, ДИ — confidence interval, R2 — determination coefficient, F — evaluation criterion, ρ — significance criterion, β — significance level.

[32]. Формирование нефрона завершается на 32–34-й нед беременности. Люди, рождённые недоношенными или с низкой массой тела, изначально имеют дефицитное число нефронов с низким функциональным резервом на протяжении всей жизни. Такие почки более чувствительны к последующим повреждениям [33].

Курение признаётся дозозависимым фактором риска появления микроальбуминурии и снижения СКФ [34]. Связь микроальбуминурии с табакокурением подтверждает S.R. Orth [35]. Курение негативно влияет на состояние почек и у мужчин, и у женщин [36], но наиболее ярко эффект повреждения выражен у курильщиков с АГ [37]. По мнению E.M. Stuveling и соавт., микроальбуминурия служит маркёром системной ЭД, повышает риск формирования и прогрессирования атерогенеза, повреждения и недостаточности почек [38]. Наличие микроальбуминурии является серьёзным признаком, требующим проведения рено- и кардиопротекции [26], и результаты исследования РЛБ ЗабЖД подтверждаются опубликованными ранее данными по этой проблематике.

Вместе с тем при изучении микроальбуминурии и использовании четырёхпольной таблицы сопряжённости и многофакторной регрессионной модели установили предикторы, показавшие статистически значимый результат при их оценке в обеих моделях. Это дислипидемия, САР ССЗ, ретинопатия I–II степени и ЧПА. Кроме того, определены предикторы, имевшие статистически значимый результат только в четырёхпольной таблице сопряжённости

2×2 — это АГ и курение (последнее также не продемонстрировало статистически значимой оценки ОР), что привело к вопросу об осмыслении полученного результата и его решении в ходе следующего рассуждения.

По определению эпидемиологического словаря, воздействие фактора риска — это соприкосновение с причиной заболевания, при котором может произойти эффективная передача, проникновение в организм в необходимом количестве болезнетворного агента, которому были подвержены индивидуумы с тем, чтобы вызвать конкретное состояние или болезнь. Воздействие фактора может иметь отрицательное или позитивное (защитное) влияние [39, 40]. Результаты неправильной оценки данных могут случаться, если опущен параметр, который должен был быть включен в модель, или включена переменная, которая не должна включаться в уравнение. Проблема нерезультативности регрессионной модели заключается не только в неучтённой зависимости включённых и не включённых в модель предикторов. Изменения набора переменных даже при отсутствии внутри набора какой-либо зависимости могут повлиять на поведение всех факторов исследуемого набора из-за их взаимодействия [41]. Взаимодействие между переменными случается, когда влияние фактора на конечный исход зависит от значения 3-й составленной переменной из 2, 3 и более аналогичных независимых переменных, где разности зависимого признака между уровнями одного фактора риска различны для одного или более уровней другого фактора. Сама третья сложенная переменная не является независимым фактором риска или вмешивающейся переменной. То есть, факторы риска не действуют на конечную точку отдельно друг от друга (рис. 2) [11, 15].

Не исключается подобное влияние протективных факторов среды на исход микроальбуминурии, которые в исследовании РЛБ не учитывались, так как они неизвестны, но влияние на формирование и прогрессирование микроальбуминурии, вероятно, оказывали, что, в свою очередь, требует дальнейшего изучения.

На связь между факторами риска и исходом могут влиять вмешивающиеся факторы (конфаундеры). О них говорят, когда на известную связь между фактором риска и исходом (фактор риска → болезнь) воздействует 3-я переменная, влияющая как на фактор риска, так и на сам результат (рис. 3).

Конфаундер — фактор, который может вызвать или предотвратить изучаемый исход (болезнь), не стоит в промежуточной причинной цепи, но имеет связь с изучаемым конечным исходом и влияющим на исход фактором. Если поправки на конфаундинг-эффект внести невозможно, то его действие не будет отличаться от влияния изучаемого фактора [39]. Установить в многофакторном анализе, какая переменная является независимым фактором риска, а какая — конфаундинг-эффектом, сложно и не всегда возможно. Один и тот же фактор риска может оказывать независимое влияние на результат и быть

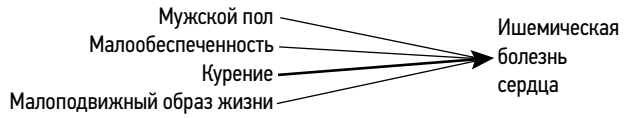

Рис. 2. Влияние различных факторов среды на конечный исход (на примере ишемической болезни сердца) [11].
Fig. 2. The influence of various environmental factors on the final outcome in the example of coronary heart disease [11].

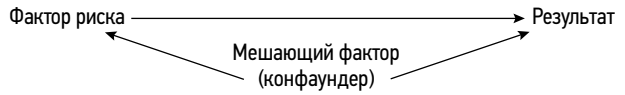

Рис. 3. Схема взаимодействия конфаундера [11].
Fig. 3. The confounder interaction scheme [11].

мешающим фактором, влияющим на другую переменную. Единственным методом учёта влияния или исключения конфаундеров является многомерный статистический анализ [11]. Взаимодействие факторов выражается в эффекте модификации в виде эффекта взаимодействия двух переменных, который может быть положительным, усиливающим влияние на конечный результат, и отрицательным (протективным) [40]. Выяснение протективных факторов среды исхода микроальбуминурии в цели исследования РЛБ ЗабЖД не входило, но, безусловно, требуется их определение и выяснение их защитного эффекта с целью практического использования в лечебно-профилактических и восстановительных программах. В медико-биологических вопросах учитывают 3 типа взаимодействия факторов: аддитивность — суммирование эффектов воздействия, синергизм — обоюдное усиление эффекта воздействия, антагонизм — взаимное ослабление эффектов влияния факторов [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В группе РЛБ ЗабЖД с уровнем здоровья выше популяционного, формирование микроальбуминурии определяли следующие предикторы: АГ, курение, дислипидемия, САР ССЗ, ретинопатия I–II степени и ЧПА. Предикторы микроальбуминурии в использованных математических моделях проявляли статистическую неоднородность. Различия заключались в их статистической значимости в разных математических моделях, в значимости и величине их ОР.

Установленные статистические различия предикторов микроальбуминурии, вероятно, имеют связь и указывают на их уникальные качественные характеристики и возможную специфическую реализацию их эффекта повреждения на клеточном уровне. Данный эффект повреждения триггера при продолжительном воздействии на ткань органа может быть обнаружен в клетке в виде оригинальных биохимических и/или ультраструктурных превращений. По этим изменениям в клетке можно оценить силу повреждающего фактора, нарастание его мощности и патологии клетки в процессе формирования и прогрессирующего течения заболевания. Также возможно оценить

мощность фактора при самостоятельном воздействии или его взаимодействии с другими предикторами в различных комбинациях, в зависимости от их набора у индивидуума в каждом частном случае до формирования конкретного исхода (заболевания).

Результаты исследования РЛБ ЗабЖД показали необходимость продолжить изучение предикторов микроальбуминурии в других видах статистического анализа до выяснения их специфических качеств и роли в формировании этого патологического симптома.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
Источник финансирования. Не указан.

ADDITIONAL INFORMATION

Competing interests. The author declares that she has no competing interests.
Funding source. Not specified.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кардиоваскулярная профилактика: рекомендации ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. Т. 10, № 6. Приложение 2. С. 1–64.
2. Искендеров Б.Г. Кардиоренальный синдром у кардиологических больных. Пенза, 2014.
3. Nonterah E.A., Boateng D., Crowther N.J., et al. Carotid Atherosclerosis, Microalbuminuria, and Estimated 10-Year Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk in Sub-Saharan Africa // JAMA Netw Open. 2022. Vol. 5, N 4. P. e227559. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.7559
4. Szabóová E., Lisovszki A., Fatľová E., et al. Prevalence of microalbuminuria and its association with subclinical carotid atherosclerosis in middle aged, nondiabetic, low to moderate cardiovascular risk individuals with or without hypertension // Diagnostics (Basel). 2021. Vol. 11, N 9. P. 1716. doi: 10.3390/diagnostics11091716
5. Márquez D.F., Ruiz-Hurtado G., Segura J., Ruilope L. Microalbuminuria and cardiorenal risk: old and new evidence in different populations // F1000Res. 2019. N 8. F1000 Faculty Rev-1659. doi: 10.12688/f1000research.17212.1
6. Иванов Д.Д. Микроальбуминурия: взгляд нефролога // Здоровье Украины. 2008. Т. 21. № 1. С. 18–19.
7. Сигитова О.Н., Бикмухамметова Э.И., Надеева Р.А. Микроальбуминурия — диагностическое и прогностическое значение при артериальной гипертонии // Артериальная гипертензия. 2009. Т. 15, № 6. С. 627–632.
8. Contributions to Nephrology. In: Ronco C., Bellomo R., McCullough P.A., editors. Cardiorenal Syndromes in Critical Care. Basel: Karger, 2010. P. 112–128. doi: 10.1159/isbn.978-3-8055-9473-8
9. Мацкевич С.А. Кардиоренальные взаимоотношения // Медицинские новости. 2017. № 8. С. 3–6.
10. Лазуткина А.Ю. Прогнозирование сердечно-сосудистых заболеваний и их исходов у работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги (Результаты 6-летнего проспективного наблюдения): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Чита, 2017. Режим доступа: https://www.dissercat.com/content/prognozirovanie-serdechno-sosudistykh-zabolevanii-i-ikh-iskhodov-u-rabotnikov-lokomotivnykh. Дата обращения: 24.04.2023.
11. 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. Т. 55, № 6. С. 48–56.
12. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 796 от 19.12.2005. «Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к работам, непосредственно связанным с движением поездов и маневровой работой». Режим доступа: https://docs.cntd.ru/document/901963040. Дата обращения: 24.04.2023.
13. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: рекомендации РМОАГ и ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. Т. 7, № 6. Приложение 2. С. 1–32.
14. Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Предикторы хронической болезни почек у работников локомотивных бригад // Клиническая нефрология. 2015. № 2–3. С. 21–26.
15. Петри М.А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Уч. пос. Пер. с англ. 2-е изд., перераб. и доп. / под ред. В.П. Леонова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
16. Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Континуум внезапной сердечной смерти. Хабаровск: ДВГМУ, 2017.
17. Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Континуум ишемической болезни сердца. Хабаровск: ДВГМУ, 2018.
18. Trevisan R., Dodesini A.R., Lepore G. Lipids and renal disease // J Am Soc Nephrol. 2006. Vol. 17, N 4. Suppl. 2. P. S145–S147. doi: 10.1681/ASN.2005121320
19. Руденко Т.Е., Кутырина И.М., Швецов М.Ю. Состояние липидного обмена при хронической болезни почек // Клиническая нефрология. 2012. № 2. С. 14–21.
20. Крупнова М.Ю., Бондаренко М.В., Марасаев В.В. Факторы риска развития и прогрессирования хронической болезни почек // Клиническая нефрология. 2013. № 5. С. 53–59.
21. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Тубулоинтерстициальный аппарат почки и его поражение при артериальной гипертензии // Клиническая нефрология. 2011. № 1. С. 52–57.
22. Weyer C., Yudkin J.S., Stehouwer C.D., et al. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians // Atherosclerosis. 2002. Vol. 161, N 1. P. 233–242. doi: 10.1016/s0021-9150(01)00626-8
23. Xia F., Liu G., Shi Y., Zhang Y. Impact of microalbuminuria on incident coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies // Int J Clin Exp Med. 2015. Vol. 8, N 1. P. 1–9.
24. Нефрология: национальное руководство / под ред. Н.А. Мухина. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
25. Sabharwal R.K., Singh P., Arora M.M., et al. Incidence of microalbuminuria in hypertensive patients // Indian J Clin Biochem. 2008. Vol. 23, N 1. P. 71–75. doi: 10.1007/s12291-008-0017-3
26. Смирнов А.В., Добронравов А.В., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // Нефрология. 2005. Т. 9, № 3. С. 7–15.

27. Фурсова А.Ж., Васильева М.А., Дербенева А.С., и др. Оптическая когерентная томография-ангиография в диагностике микроваскулярных изменений сетчатки при хронической болезни почек (клинические наблюдения) // Вестник офтальмологии. 2021. Т. 137, № 3. С. 97–104. doi: 10.17116/oftalma202113703197
28. Kasumovic A., Matoc I., Rebic D., et al. Assessment of Retinal Microangiopathy in Chronic Kidney Disease Patients // Med Arch. 2020. Vol. 74, N 3. P. 191. doi: 10.5455/medarh.2020.74.191-194
29. Маргиева Т.В., Сергеева Т.В. Участие маркеров эндотелиальной дисфункции в патогенезе хронического гломерулонефрита // Вопросы современной педиатрии. 2006. Т. 5, № 3. С. 22–23.
30. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Добронравов В.А. Концепция факторов риска в нефрологии. Вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек // Нефрология. 2008. Т. 12, № 1. С. 7–13.
31. Козловская Н.Л., Колина И.Б., Боброва Л.А., и др. Быстропрогрессирующая почечная недостаточность: всегда ли гломерулонефрит? // Лечащий врач. 2012. № 6. С. 63–68.
32. Папаян А.В., Стяжкина И.С. Неонатальная нефрология. Руково. Санкт-Петербург: Питер, 2002.
33. Даминова М.А., Сафина А.И., Сатрутдинов М.А., Хамзина Г.А. Морфофукциональные особенности органов мочевой системы у детей, родившихся недоношенными и маловесными // Вестник современной клинической медицины. 2013. Т. 6, № 2. С. 79–86.
34. Pinto-Siersma S.J., Mulder J., Janssen W.M., et al. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons // Ann Intern Med. 2000. Vol. 133, N 8. P. 585–591. doi: 10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00008
35. Orth S.R. Smoking and the kidney // J Am Soc Nephrol. 2002. Vol. 13, N 6. P. 1663–1672. doi: 10.1097/01.asn.0000018401.82863.fd
36. Haroun N.K., Jaar B.G., Hoffman S.C., et al. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23.534 men and women in Washington Country, Maryland // J Am Soc Nephrol. 2003. Vol. 14, N 11. P. 2934–2941. doi: 10.1097/01.asn.0000095249.99803.85
37. Warmoth L., Regalado M.M., Simoni J., et al. Cigarette smoking enhances increased urine albumin excretion as a risk factor for glomerular filtration rate decline in primary hypertension // Am J Med Sci. 2005. Vol. 330, N 3. P. 111–119. doi: 10.1097/00000441-200509000-00003
38. Stuveling E.M., Bakker S.J., Hillege H.L., et al. Biochemical risk markers: a novel area for better prediction of renal risk? // Nephrol Dial Transplant. 2005. Vol. 20, N 3. P. 497–508. doi: 10.1093/ndt/gfh680
39. Эпидемиологический словарь. 4-е изд. / под ред. Дж.М. Ласта. Москва: Открытый институт здоровья, 2009.
40. Корнышева Е.А., Платонов Д.Ю., Родионов А.А., Шабашов А.Е. Эпидемиология и статистика как инструменты доказательной медицины. Изд. 2-е, испр. и доп. Тверь: ТГМА, 2009.
41. Dougherty C. Introduction to econometrics. New York–Oxford: Oxford University Press, 1992.
42. Заболотских В.В., Васильев А.В., Терещенко Ю.П. Синергетические эффекты при одновременном воздействии физических и химических факторов // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2016. Т. 18, № 5–2. С. 290–295.

REFERENCES

1. Kardiovaskulyarnaya profilaktika: rekomendatsii VNOK. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011;10(6 Suppl 2):1–64. (In Russ).
2. Iskenderov BG. *Kardiorenal'nyi sindrom u kardiologicheskikh bol'nykh.* Penza; 2014. (In Russ).
3. Nonterah EA, Boateng D, Crowther NJ, et al. Carotid Atherosclerosis, Microalbuminuria, and Estimated 10-Year Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk in Sub-Saharan Africa. *JAMA Netw Open.* 2022;5(4):e227559. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.7559
4. Szabóová E, Lisovszki A, Fatľová E, et al. Prevalence of microalbuminuria and its association with subclinical carotid atherosclerosis in middle aged, nondiabetic, low to moderate cardiovascular risk individuals with or without hypertension. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(9):1716. doi: 10.3390/diagnostics11091716
5. Márquez DF, Ruiz-Hurtado G, Segura J, Ruilope L. Microalbuminuria and cardiorenal risk: old and new evidence in different populations. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-1659. doi: 10.12688/f1000research.17212.1
6. Ivanov DD. Mikroal'buminuriya: vzglyad nefrologa. *Zdorov'e Ukrainy.* 2008;21(1):18–19. (In Ukr).
7. Sigitova ON, Bikmukhammetova EI, Nadeeva RA. Microalbuminuria — diagnostic and prognostic significance in arterial hypertension. *Arterial Hypertension.* 2009;15(6):627–632. (In Russ).
8. Contributions to Nephrology. In: Ronco C, Bellomo R, McCullough PA, editors. *Cardiorenal Syndromes in Critical Care.* Basel: Karger; 2010. P. 112–128. doi: 10.1159/isbn.978-3-8055-9473-8
9. Matskevich SA. Cardiorenal relationships. *Meditsinskie novosti.* 2017;8:3–6. (In Russ).
10. Lazutkina AYu. *Prognozirovanie serdechno-sosudistykh zabolevanii i ikh iskhodov u rabotnikov lokomotivnykh brigad Zabaikal'skoi zheleznoi dorogi (Rezul'taty 6-letnego prospektivnogo nablyudeniya)* [dissertation]. Chita; 2017. Available from: https://www.dissercat.com/content/prognozirovanie-serdechno-sosudistykh-zabolevanii-i-ikh-iskhodov-u-rabotnikov-lokomotivnykh. Accessed: 24.04.2023. (In Russ).
11. Rumyantsev PO, Saenko VA, Rumyantseva UV, Chekin SYu. Statistical methods for the analyses in clinical practice. Part 2. Survival analysis and multivariate statistics. *Problems of Endocrinology.* 2009;55(6):48–56. (In Russ).
12. Order of the Ministry of Health and Social Development of Russian Federation N 796 of 19 December 2005 «Ob utverzhdenii perechnya meditsinskikh protivopokazanii k rabotam, neposredstvenno svyazannym s dvizheniem poezdov i manevrovoi rabotoi». Available from: https://docs.cntd.ru/document/901963040. Accessed: 24.04.2023. (In Russ).
13. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii: rekomendatsii RMOAG i VNOK. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2008;7(6 Suppl 2):1–32. (In Russ).
14. Lazutkina AJu, Gorbunov VV. Predictors of chronic kidney disease in workers of locomotive crews. *Clinical Nephrology.* 2015;2–3:21–26. (In Russ).
15. Petri MA, Sebin K. *Naglyadnaya meditsinskaya statistika.* Uch. pos. Transl. from Engl. 2nd ed., revised and enlarged. Leonova VP, editor. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ).
16. Lazutkina AYu, Gorbunov VV. *The continuum of sudden cardiac death.* Khabarovsk: FESMU; 2017. (In Russ).

17. Lazutkina AYu, Gorbunov VV. *The continuum of coronary artery disease.* Khabarovsk: FESMU; 2018. (In Russ).
18. Trevisan R, Dodesini AR, Lepore G. Lipids and renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(4 Suppl 2):S145–S147. doi: 10.1681/ASN.2005121320
19. Rudenko TE, Kutyrina IM, Shvetsov MYu. Lipid metabolism in chronic kidney disease. *Clinical Nephrology.* 2012;2:14–21. (In Russ).
20. Krupnova MYu, Bondarenko MV, Marasaev VV. Chronic kidney disease: risk factors for development and progression. *Clinical Nephrology.* 2013;5:53–59. (In Russ).
21. Arutyunov GP, Oganezova LG. Renal tubulointerstium and its involvement in arterial hypertension. *Clinical Nephrology.* 2011;1:52–57. (In Russ).
22. Weyer C, Yudkin JS, Stehouwer CD, et al. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians. *Atherosclerosis.* 2002;161(1):233–242. doi: 10.1016/s0021-9150(01)00626-8
23. Xia F, Liu G, Shi Y, Zhang Y. Impact of microalbuminuria on incident coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(1):1–9.
24. Mukhin NA, editor. *Nefrologiya: natsional'noe rukovodstvo.* Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ).
25. Sabharwal RK, Singh P, Arora MM, et al. Incidence of microalbuminuria in hypertensive patients. *Indian J Clin Biochem.* 2008;23(1):71–75. doi: 10.1007/s12291-008-0017-3
26. Smirnov AV, Dobronravov AV, Kayukov IG. Cardiorenal continuum, pathogenetical grounds of preventive nephrology. *Nephrology.* 2005;9(3):7–15. (In Russ).
27. Fursova AZh, Vasil'eva MV, Derbeneva AS, et al. Optical coherence tomography angiography in the diagnosis of retinal microvascular changes in chronic kidney disease (clinical observations). *Vestnik oftalmologii.* 2021;137(3):97–104. (In Russ). doi: 10.17116/oftalma202113703197
28. Kasumovic A, Matoc I, Rebic D, et al. Assessment of Retinal Microangiopathy in Chronic Kidney Disease Patients. *Med Arch.* 2020;74(3):191. doi: 10.5455/medarh.2020.74.191-194
29. Margieva TV, Sergeeva TV. The involvement of endothelial dysfunction markers in the pathogenesis of chronic glomerulonephritis. *Current Pediatrics.* 2006;5(3):22–23. (In Russ).
30. Smirnov AV, Kayukov IG, Dobronravov VA. Conception of risk factors in nephrology: questions of prophylaxis and treatment of chronic kidney disease. *Nephrology.* 2008;12(1):7–13. (In Russ).
31. Kozlovskaya NL, Kolina IB, Bobrova LA, et al. Fast-developing renal insufficiency: is it always glomerulonephritis? *Lechaschi Vrach.* 2012;6:63–68. (In Russ).
32. Papayan AV, Styazhkina IS. *Neonatal'naya nefrologiya.* Rukovodstvo. St. Petersburg: Piter; 2002. (In Russ).
33. Daminova MA, Safina AI, Satrutdinov MA, Khamzina GA. Morphofunctional features of urinary tract in children born premature and underweight. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2013;6(2):79–86. (In Russ).
34. Pinto-Siersma SJ, Mulder J, Janssen WM, et al. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med.* 2000;133(8):585–591. doi: 10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00008
35. Orth SR. Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(6):1663–1672. doi: 10.1097/01.asn.0000018401.82863.fd
36. Haroun NK, Jaar BG, Hoffman SC, et al. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23.534 men and women in Washington Country, Maryland. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(11):2934–2941. doi: 10.1097/01.asn.0000095249.99803.85
37. Warmoth L, Regalado MM, Simoni J, et al. Cigarette smoking enhances increased urine albumin excretion as a risk factor for glomerular filtration rate decline in primary hypertension. *Am J Med Sci.* 2005;330(3):111–119. doi: 10.1097/00000441-200509000-00003
38. Stuveling EM, Bakker SJ, Hillege HL, et al. Biochemical risk markers: a novel area for better prediction of renal risk? *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(3):497–508. doi: 10.1093/ndt/gfh680
39. Last JM, editor. *Epidemiologicheskii slovar'.* 4th ed. Moscow: Otkrytyi institut zdorov'ya; 2009. (In Russ).
40. Kornysheva EA, Platonov DYu, Rodionov AA, Shabashov AE. *Epidemiologiya i statistika kak instrumenty dokazatel'noi meditsiny.* 2nd ed., revised and enlarged. Tver': TGMA; 2009. (In Russ).
41. Dougherty C. *Introduction to econometrics.* New York–Oxford: Oxford University Press; 1992.
42. Zabolotskikh VV, Vasil'ev AV, Tereshchenko YuP. Synergetic effects during combined impact of physical and chemical factors. *Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences.* 2016;18(5–2):290–295. (In Russ).

ОБ АВТОРЕ

***Лазуткина Анна Юрьевна,** к.м.н.; адрес: Россия, 680000, Хабаровск, ул. Воронежская, д. 49;
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3024-8632;
eLibrariy SPIN: 3506-3471;
e-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru

AUTHOR INFO

***Anna Yu. Lazutkina,** MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 49, Voronezhskaya Str., 680000, Khabarovsk, Russia;
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3024-8632;
eLibrariy SPIN: 3506-3471;
e-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author