

УДК 617.713-089.844

ПРОИСХОЖДЕНИЕ РЕТИНОПАТИИ I-II СТЕПЕНИ

А.Ю. Лазуткина

Дальневосточная дирекция здравоохранения – структурное подразделение Центральной дирекции здравоохранения – филиал ОАО «РЖД» (Хабаровск, Россия)

Для цитирования: 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

■ Сведения об авторе

Лазуткина А.Ю. – канд. мед. наук, ведущий инспектор-врач отдела организации медицинской помощи. ORCID: 0000-0003-3024-8632
E-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru

Рукопись получена: 05.06.2023

Рецензия получена: 13.07.2023

Решение о публикации: 30.07.2023

■ Аннотация

Цель – изучить причины формирования и прогрессирования начальных стадий ретинопатии.

Материал и методы. На материале 6-летнего проспективного наблюдения натуральной группы исходно здоровых 7959 мужчин 18–66 лет определили предикторы РП I-II степени. С этой целью применили 4-польную таблицу 2×2, многофакторную регрессионную модель и оценили относительный риск факторов.

Результаты. Формирование ретинопатии I-II степени вызвали: возраст 26–66 лет, артериальная гипертензия, курение, дислипидемия, гипергликемия, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, ожирение I-III степени, гипертрофия миокарда левого желудочка, микроальбуминурия, сахарный диабет 2 типа, креатининемия, атеросклеротическая бляшка / утолщение комплекса интима-медиа, атеросклероз аорты. Все предикторы в примененных математических моделях имели статистически значимый результат, кроме курения, ожирения I, III степени, атеросклероза аорты.

Заключение. Статистическая неоднородность предикторов РП I-II степени, вероятно, имеет связь с качественными специфическими характеристиками предикторов РП и уникальной реализацией их эффекта повреждения в формировании и прогрессировании РП I-II степени.

■ **Ключевые слова:** ретинопатия, взаимодействие, микроциркуляторное русло, предикторы.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

■ Список сокращений

МЦР – поражение микроциркуляторного русла; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; CCC – сердечно-сосудистой система; РП – ретинопатия; ДРП – диабетическая ретинопатия; ГРП – гипертензивная ретинопатия; CCЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ФР – фактор риска; ДЛП – дислипидемия; ГГ – гипергликемия; САР – семейный анамнез ранних [сердечно-сосудистых заболеваний]; ОЖ – ожирение; ГМЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка; МАУ – микроальбуминурия; КР – креатининемия; АСБ – атероматозная бляшка; ТИМ – комплекс интима-медиа; АТ.АО – атеросклероз аорты; ИМТ – индекс массы тела; ЧПА – чрезмерное потребление алкоголя; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ПОМ – поражения органов-мишеней; ХБП – хроническая болезнь почек; ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; МС – метаболический синдром.

ORIGIN OF STAGE I-II RETINOPATHY

Anna Yu. Lazutkina

Far Eastern Directorate of Healthcare – a structural subdivision of the Central Directorate of Healthcare – a branch of Russian Railways (Khabarovsk, Russia)

Citation: Lazutkina AYU. Origin of stage I-II retinopathy. *Aspirantskiy vestnik Povolzhiya*. 2023;23(4):38-43. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.38-43

■ Information about author

Anna Yu. Lazutkina – PhD, Leading inspector-physician of the Department of Health Services Administration. ORCID: 0000-0003-3024-8632
E-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru

Received: 05.06.2023

Revision Received: 13.07.2023

Accepted: 30.07.2023

■ Abstract

Aim – to study the causes of retinopathy (RP) formation and progression at the initial stages.

Material and methods. The data of a 6-year prospective follow-up of a natural group of initially healthy male workers aged 18–66 years (n = 7,959) were used to determine the predictors of stage I-II RP. For this purpose, a 2×2 confusion matrix and a multivariate regression model were used, and the relative risk factors were assessed.

Results. Stage I-II retinopathy was caused by such factors as age from 26 to 66 years, arterial hypertension, smoking, dyslipidemia, hyperglycemia, family history of early cardiovascular diseases, degree I-III obesity, left ventricular myocardial hypertrophy, microalbuminuria, type 2 diabetes mellitus, creatininemia, atherosclerotic plaque / thickening of the intima-media complex, aortic atherosclerosis. All predictors except for smoking, degree I-III obesity and aortic atherosclerosis had a statistically significant result in the applied mathematical models.

Conclusion. Statistical heterogeneity of the stage I-II RP predictors is likely to be related to the qualitative specific characteristics of RP predictors and their unique damage effect in the development of stage I-II RP.

- **Keywords:** retinopathy, interaction, microcirculatory bed, predictors.
- **Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

ВВЕДЕНИЕ

Поражение микроциркуляторного русла (МЦР) при атеросклерозе, артериальной гипертензии (АГ), сахарном диабете (СД) и ремоделирование органов-мишеней сердечно-сосудистой системы (ССС) находятся в тесной взаимосвязи. Установлена связь патологических изменений МЦР с поражением всех органов-мишеней ССС: почек, глаз, сердца, аорты и крупных артерий [1–6]. Эти данные подтверждаются мнением ряда авторов о существовании микровазкулярной болезни [7, 8]. МЦР пластично и всегда реагирует на влияние патогенного фактора среды как целостная система. Таких факторов может быть огромное множество. Их комбинации могут складываться в свои сложные системы воздействия, поэтому установить конкретную причинно-следственную связь и конкретных происходящих в МЦР изменений крайне сложно [9]. Значительная разветвленность внутри органов, невероятно малые размеры микрососудов и неоднородность эндотелия даже в пределах одного органа [10, 11] делают изучение процессов формирования и прогрессирования нарушений МЦР чрезвычайно трудной задачей. Глазное дно является одним из наиболее доступных мест в теле человека, позволяющих качественно оценить состояние МЦР [12]. Проявления РП III–IV степени (кровоизлияния в сетчатку глаза, микроаневризмы, твердые, мягкие или ватные экссудаты, отек соска зрительного нерва, макулярный отек) являются сильными предшественниками смертности. Изменения I–II степени (местное или распространенное сужение артериол, артериовенозный перекрест) выявляются на ранней стадии гипертонической РП [9, 13]. Ее прогностическое значение для кардиоваскулярной заболеваемости и смертности остается обсуждаемым и не определено точно [14]. Изучение причин формирования и прогрессирования РП открывает новые возможности в управлении не только патологией МЦР глаза, но и доклиническими и клиническими поражениями всех органов-мишеней ССС в плане снижения смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости. Поэтому достижения в этой области являются чрезвычайно полезными и актуальными.

ЦЕЛЬ

Изучить причины формирования и прогрессирования начальных стадий РП в изначально здоровой группе людей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 2008 по 2013 год наблюдали изначально здоровых 7959 мужчин 18–66 лет, являющихся работниками локомотивных бригад (РЛБ) РЖД [3, 4], которые в соответствии с нормативным приказом [15] не имели сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), кроме 1 степени, а также I, II стадий гипертонической болезни. Всем участникам исследования во время врачебно-экспертных комиссий выявляли факторы ССЗ, поражения органов-мишеней (ПОМ)

по рекомендациям РМОАГ, ВНОК по АГ 2008, 2011 гг. [1, 2]. Присутствие факторов риска (ФР) у респондентов не противоречило требованиям приказа и в то же время не позволяло обследуемым быть здоровыми вечно, что за 6 лет наблюдения реализовалось в 337 случаях РП I–II степени (РП I–II). Диагностика РП I–II определялась условием приказа [15], не допускающим к профессии РЛБ лиц с гипертонической РП более высокой степени. Обследование РЛБ имеет заключение ЛЭК №30 от 09.11.11 г. ФГБОУ ВО «ЧГМА» и проведено медицинскими специалистами на современном, сертифицированном оборудовании общепринятыми методами диагностики.

Выбор проекта исследования основан на том, что в однородной натуральной популяции здоровых мужчин связь между триггерами и конечной точкой (исходом) можно исследовать в естественном формировании совместно с вмешивающимися факторами (конфаудерами), что позволяет выяснить их естественные свойства и анализировать влияние триггеров на конечный исход с высокой доказательной мощностью [16–18]. РП I–II учитывали и изучали как конечный исход. Статистический анализ собранных данных проводили в Statistica 6.0 и KrelRisk 1.1. Для определения связи между возможными триггерами (ФР, ПОМ) и РП I–II сравнили две группы респондентов (не имевших и имевших РП I–II). Точным двусторонним критерием Фишера сравнили бинарные переменные, количественные сравнили критериями Манна – Уитни, χ^2 Пирсона, χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Далее провели многофакторный анализ для определения предикторов РП I–II и оценили их ОР [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнения в таблице 2х2 показали переменные, имеющие значимую связь с РП I–II: АГ, ожирение (ОЖ) I–III, курение, дислипидемия (ДЛП), гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (САР ССЗ), гипергликемия (ГТ), атеросклероз аорты (АТ.АО), креатининемия (КР), атероматозная бляшка комплекс интима-медиа (АСБ/ТИМ), микроальбуминурия (МАУ), СД 2 типа и возраст. Многофакторный анализ определил предикторами РП I–II: АГ, возраст, АСБ/ТИМ, ГМЛЖ, МАУ, СД, КР, ОЖ II, САР ССЗ, ДЛП, ГТ. У всех предикторов РП I–II была значимая оценка ОР в границах 95% ДИ [19], кроме такого ФР, как курение (таблицы 1, 2).

По данным R. Sun (2020), Н.М. Kang и соавт. (2019), атеросклеротическое поражение сосудов сетчатки и сонных артерий имеет сходство. Распад атеросклеротической бляшки сонной артерии, аорты предшествует окклюзионной эмболии центральной ретинальной артерии и острой ишемии сетчатки. При атеросклеротическом стенозировании сонных артерий и снижении перфузии артерий глаза возникает ишемия зрительного нерва и сетчатки глаза [20–22].

Таблица 1 / Table 1

Сравнительный анализ на отличия между лицами, имевшими и не имевшими исход ретинопатия I-II степени [3, 4]
Comparative analysis for differences between persons having and not having I-II degree retinopathy as an outcome [3, 4]

Факторы риска, поражения органов-мишеней (n = 7959)	РП (-) n=7622		РП (+) n=337		χ^2 Пирсона		χ^2 с поправкой Йетса		ρ^\dagger	$\%^\circ/\%^\Delta$
	$\%^\Delta$	n $^\Delta$	$\%^\circ$	n $^\circ$	χ^2	p	χ^2	p		
АГ	22,3	1700	98,8	333	993,2	0,00	989,1	0,00	1,50	4,4
ИМТ=25,0-29,9 Избыточный вес	39,5	3007	38,0	128	—	—	—	—	—	—
ИМТ=30,0-34,9 ОЖ I ст.	14,6	1110	31,2	105	68,7	0,00	67,4	0,00	3,78	2,1
ИМТ=35,0-39,9 ОЖ II ст.	2,6	199	10,4	35	68,4	0,00	65,7	0,00	2,60	4,0
ИМТ≥40,0 ОЖ III ст.	0,3	21	0,9	3	4,1	0,04	2,3	0,13	0,04	3,0
Курение	62,1	4733	54,9	185	7,1	0,01	6,8	0,01	0,00	0,9
ДЛП	30,9	2353	53,7	181	77,6	0,00	76,5	0,00	2,09	1,7
ГМЛЖ	5,8	439	46,9	158	786,5	0,00	780,6	0,00	1,04	8,1
Психосоциальный стресс	20,7	1574	18,1	61	—	—	—	—	—	—
САР ССЗ	10,5	797	32,3	109	153,2	0,00	151,1	0,00	2,84	3,1
ГГ	5,5	416	8,6	29	6,05	0,01	5,5	0,01	0,01	1,6
АТАО	5,3	402	16,6	56	76,6	0,00	74,5	0,00	1,46	3,1
ЧПА	0,9	66	1,5	5	—	—	—	—	—	—
АСБ/ТИМ	0,1	10	4,2	14	173,7	0,00	160,6	0,00	5,42	11,0
СРПВ > 12 м/с	0,2	17	0,6	2	—	—	—	—	—	—
КР	1,3	97	5,6	19	42,81	0,00	39,8	0,00	0,000	4,3
МАУ	0,1	5	0,9	3	21,85	0,00	14,4	0,00	0,001	9,0
Сниженная СКФ	0,1	6	0	0	—	—	—	—	—	—
Лодыженно-плечевой индекс < 0,9	0,1	4	0,3	1	—	—	—	—	—	—
СД 2 типа	0,4	31	4,2	14	80,6	0,000	74,1	0,00	3,61	10,5

Примечания. Показаны только статистически значимые результаты. Возраст лиц без исхода «РП I-II» 38,2±10,3 года, Ме – 38; Min – 18; Max – 66; P₂₅ – 29; P₇₅ – 48 и лиц с исходом «РП I-II» 49,2±6,6 года, Ме – 51; Min – 26; Max – 63; P₂₅ – 46; P₇₅ – 54. Сравнение по критерию Манна – Уитни U=511080,0; Z = -18,73; p < 0,001. ИМТ лиц без исхода «РП I-II» 26,0±4,0; Ме – 25,5; Min – 16,3; Max – 43,7; P₂₅ – 23; P₇₅ – 28,4 и лиц с исходом «РП I-II» 28,9±4,6; Ме – 28,7; Min – 18,6; Max – 41,5; P₂₅ – 25,5; P₇₅ – 32. Сравнение выполнено по критерию Манна – Уитни U=805537,0; Z = -11,59; p<0,001.

Оценка точного критерия ρ^\dagger Фишера проведена в <https://www.cog-genomics.org/software/sta>

Одним из микроциркуляторных осложнений СД 2 типа является диабетическая РП (ДРП) [23]. На ранней стадии ДРП набухание нервных волокон предшествует повреждению микрососудов сетчатки, вызывает их сдавление и стеноз. СД нарушает метаболизм нейронов сетчатки, глиальных клеток и ведет к дегенерации нервной ткани глаза [24, 25]. Основными ФР ДРП T.Y. Wong и соавт. (2016) считают длительность СД 2 типа, плохой гликемический контроль и сопутствующую АГ [26]. Исследование Y. Wang (2015) показало, что проблема почек является одним из ФР, связанных с ДРП [27]. МЦР почек и глаза, имея анатомическое сходство, одинаково реагирует на колебания гемодинамики осложнениями в обоих органах. Истончение сетчатки, уменьшение объема макулы глаза на начальных стадиях хронической болезни почек (ХБП) С. Balmforth и соавт. (2016) считают проявлением системного поражения МЦР [28]. А.Ж. Фурсовой и соавт. (2021) обнаружен рост уровня сывороточного КР при прогрессировании ХБП, сужение артериол сетчатки, снижение их плотности и нарушение их функции. Изменения МЦР глаза следовали за ростом КР, экскрецией альбумина и прогрессировали они вместе [29].

Предполагаемая связь ДРП и ГГ заключается в ускорении метаболизма полиола или полиолового пути обмена глюкозы, ускоренном формировании конечных продуктов гликирования, активации диацилглицеролпротеинкиназного пути или протеинкиназы С, карбоангидразы, ренин-ангиотензиновой системы, усилении фактора роста эндотелия

Таблица 2 / Table 2

Многофакторный анализ. Прогностическое значение предикторов РП I-II степени

Multivariate analysis. Prognostic value of I-II degree retinopathy predictors

Предикторы R ² > 0,184; F = 105,19; p < 0,000	Ретинопатия I-II степени (n = 337)		
	В	ДИ -95% ОР +95% ДИ	p
АГ	0,22	90,64 242,63 649,43	0,00
Возраст 26-66 лет	0,04	10,34 73,60 523,62	0,00
АСБ/ТИМ	0,11	10,05 14,33 20,43	0,00
ГМЛЖ	0,17	8,94 10,88 13,25	0,00
МАУ	0,04	3,63 8,93 21,97	0,00
СД 2 типа	0,06	4,87 7,62 11,93	0,00
КР	0,06	2,64 4,04 6,18	0,00
ОЖ II степени ИМТ=35,0-39,9	0,05	2,76 3,83 5,29	0,00
САР ССЗ	0,08	2,99 3,72 4,63	0,00
ДЛП	0,03	2,02 2,48 3,06	0,04
ГГ	-0,22	1,1 1,59 2,30	0,045

Примечания. Верхняя и нижняя границы диапазона ОР показаны в виде подстрочных знаков справа и слева от точечных оценок установленных показателей. ОР факторов риска: курение (0,61 0,75 0,93), ОЖ I (2,63 3,25 3,99), ОЖ III (1,02 2,97 8,60), АТАО (2,49 3,26 4,28).

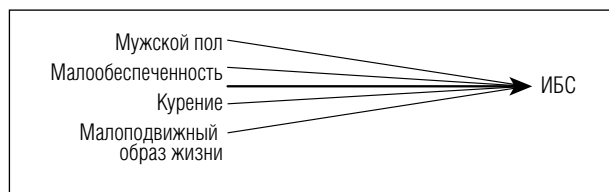


Рисунок 1. Влияние патогенных факторов на примере «ишемическая болезнь сердца» [18].

Figure. 1. Influence of pathogenic factors on the occurrence of «coronary artery disease» [18].

сосудов, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), в гемодинамических и нейроваскулярных изменениях, окислительном стрессе, субклиническом воспалении, лейкостазе, метаболическом синдроме (МС) и ОЖ [30]. Полагают, что хроническое воспаление при СД 2 типа, ОЖ, МС благоприятствуют нейрональному, глиальному и микрососудистым поражениям сетчатки. Инсулинорезистентность, гиперинсулинемия при ожирении через ИФР-1 могут влиять на формирование пролиферативной ДРП.

Также установлено, что высокие уровни лептина плазмы при ожирении связаны с гипертензивной РП (ГРП) и ДРП [30]. Непролиферативная ДРП на фоне ожирения часто сочетается с дислипидемией и АГ. Переход в препролиферативную стадию ДРП сопровождается ростом частоты дислипидемии. Диагностика пролиферативной стадии ДРП на фоне ожирения сочетается с ростом дислипидемии, гипертриглицеридемии и АГ [31].

Признано, что ГРП является распространенным и наиболее рано обнаруживаемым ПОМ. Риск развития ГРП при АГ определяется ее длительностью, а также фактом курения, САР ССЗ по АГ и возрастом [32–34]. Их влияние повышает тонус артериол сетчатки, формирует локальное или системное их сужение [35]. В нидерландском исследовании изолированная ГРП была обнаружена у 31% респондентов, ГМЛЖ – у 15%, МАУ – у 11% [36]. ГМЛЖ практически отсутствовала у лиц без ГРП и редко выявлялась при ГРП 1-2 степени [37].

Таким образом, РП I-II имеет причинно-следственную связь с АГ, ОЖ, курением, ГМЛЖ, АТ.АО, МАУ, КР, СД, ДЛП, ГГ, САР ССЗ, АСБ/ТИМ и возрастом, что подтверждают опубликованные результаты других авторов по изучению этой проблематики.

Вместе с тем при использовании таблицы сопряженности 2x2 и регрессионной многофакторной модели установили предикторы РП, которые имели статистически значимый результат при их оценке в двух моделях: ФР возраст, АГ, ОЖ II, ДЛП, ГМЛЖ, САР ССЗ, ГГ, АСБ/ТИМ, КР, МАУ и СД тип 2. Были определены предикторы, которые показали статистически значимый результат только в таблице сопряженности: ФР «курение», ОЖ I, III и АТ.АО. ФР «курение» тоже не выдержал оценки ОР, что потребовало объяснения полученного результата, тем более что ранее потенциальные ФР РП I-II были исследованы сравнением переменных-кандидатов одновыборочным t-критерием. При этом использовалась способность отдельных компьютерных пакетов создавать фиктивные количественные

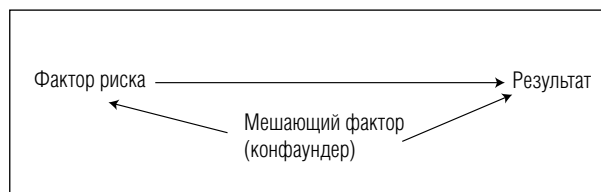


Рисунок 2. Влияние конфаундера [18].

Figure 2. Influence of the confounder [18].

переменные автоматически, из переменных категорических [19]. Этими переменными-предикторами были: ОЖ I-II; ДЛП; ГМЛЖ; САР ССЗ; АГ, АТ.АО, ИМТ $28,9 \pm 4,6$ и средний возраст диагностированной РП I-II $49,2 \pm 6,6$ года [9].

Эпидемиологический словарь определяет воздействие фактора среды как источник болезни, патологический агент, способный при соприкосновении с ним проникнуть в организм и вызвать определенное нарушение, расстройство (болезнь). Фактор может иметь негативное или защитное влияние [16, 17]. Результаты определения неправильного перечня переменных в математической модели могут быть, если не включена та, которая должна быть включена, или включена та, которая не должна быть в статистическом уравнении. Непроизводительность математической модели заключается не только в неправильной спецификации в ней переменных. Изменения перечня факторов даже при отсутствии внутри их перечня какой-либо взаимосвязи могут повлиять на поведение всех факторов. Таким образом проявляется их взаимодействие [38], возникающее, когда влияние ФР на конечный исход зависит от значения составленной сложной переменной, из двух или более похожих независимых переменных, когда разности зависимого признака между показателями влияющего фактора различны для одного или более уровней другого влияющего фактора. При этом составленная сложная переменная не является независимым предиктором или конфаундером [18, 19] (рисунк 1). Возможно в сложной переменной положительное влияние протективных факторов на МЦР, которые в нашем исследовании не выявлялись, так как они неизвестны, но влияние на формирование и прогрессирование РП вероятно оказывали. Эти факторы необходимо выяснить и изучить с целью дальнейшего их применения в восстановительных и лечебно-профилактических программах.

На связь «ФР → заболевание» могут влиять вмешивающиеся в этот процесс факторы – конфаундеры, влияющие на ФР и непосредственно на сам конечный результат (рисунк 2).

Конфаундер способен вызвать или предотвратить конечный исход (заболевание). Конфаундеры не относятся к промежуточно-причинной цепи, но оказывают влияние на изучаемое воздействие и формирование конечного исхода. Если в анализе невозможно сделать поправки на эффект конфаундера, то его воздействие не будет отличаться от влияния изучаемого фактора (или факторов) [16]. Определить в статистическом многофакторном анализе, какой фактор является независимым предиктором, а какой конфаундером, сложно, а иногда невозможно. Одна

и та же переменная может влиять на результат и быть вмешивающимся фактором, влияющим на другую переменную. Методом учета влияния конфаундинг-эффектов или их исключения в математическом анализе считают многомерный анализ [18]. Таким образом, взаимодействие факторов среды – это эффект модификации, проявляющийся в сочетанном влиянии (взаимодействии) нескольких переменных, который может усиливать влияние на конечную точку факторов (положительный эффект) и ослаблять влияние на конечный исход (отрицательный эффект) [17]. Выделяют типы взаимодействия факторов: аддитивность – суммирование действия; синергизм – обоюдное усиление действия; антагонизм – взаимное ослабление влияния [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Формирование РП I-II в первоначально здоровой группе 7959 обследуемых определили следующие предикторы: возраст 26–66 лет, АГ, курение, ДЛП, ГГ, САР ССЗ, ОЖ I-III ст., ГМЛЖ, МАУ, КР, СД тип 2, АСБ/ТИМ, АТ.АО.

2. Предикторы РП I-II в различных математических моделях показали статистическую неоднородность, которая обнаружилась в различной их статистической результативности в примененных анализах. Обнаруженная особенность триггеров РП, по-видимому, имеет связь с их оригинальными качественными характеристиками и уникальным исполнением их эффекта повреждения на уровне ткани органа-мишени. Это уникальное влияние предикторов на МЦР глаза может проявляться оригинальными динамическими молекулярными биохимическими, ультраструктурными изменениями в эндотелии в процессе нарастания мощности их эффекта повреждения во времени и патологии клетки при формировании и прогрессировании РП I-II. Это может осуществляться через самостоятельное воздействие или взаимодействие с другими предикторами в разных комбинациях, при разном их наборе у пациента в каждом частном случае до формирования конкретной патологии (в данном случае РП I-II).

3. Результаты исследования показали необходимость продолжить изучение предикторов РП в других видах статистического анализа до выяснения их специфических качеств и роли в формировании данного патологического симптома, а также необходимость изучения протективных факторов среды РП с целью их дальнейшего практического применения.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Recommendations RMSAH and RSSC. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7(6);Suppl.2:1-32. (In Russ.). [Диагностика и лечение артериальной гипертензии: рекомендации РМОАГ и ВНОК. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008;7(6);(прил.2):1-32].
2. Cardiovascular prevention. Recommendations RSSH. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(6);Suppl.2:1-64. (In Russ.). [Кардиоваскулярная профилактика: рекомендации ВНОК. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(6);(прил.2):1-64].

3. Lazutkina AYU, Gorbunov VV. *The continuum of sudden death*. Khabarovsk, 2017. (In Russ.). [Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. *Континуум внезапной сердечной смерти*. Хабаровск, 2017]. ISBN: 978-5-85797-364-6
4. Lazutkina AYU. *Cardiorenocerebrovascular continuum: (Continuum of chronic obliterating lower extremity arteries & Return to sudden cardiac death and chronic kidney disease)*. Khabarovsk, 2019. (In Russ.). [Лазуткина А.Ю. *Кардиореноцереброваскулярный континуум: (Континуум хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей & Возвращение к внезапной сердечной смерти и хронической болезни почек)*. Хабаровск, 2019]. ISBN: 978-5-85797-394-3
5. Lazutkina AYU, Gorbunov VV. Predictors of chronic kidney disease in workers of locomotive crews. *Clinical Nephrology*. 2015;2-3;21-6. (In Russ.). Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Предикторы хронической болезни почек у работников локомотивных бригад. *Клиническая нефрология*. 2015;2-3;21-6].
6. Lazutkina AYU, Gorbunov VV. Assessing the influence of predictors the development of chronic obliterating diseases of lower-limb arteries. *Angiology and Vascular Surgeons*. 2016;22(4):30-5. (In Russ.). [Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Оценка влияния предикторов развития хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016;22(4):30-5].
7. Maric-Bilkan C, Flynn ER, Chade AR. Microvascular disease precedes the decline in renal function in the streptozotocin-induced diabetic rat. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012;302(3):F308-15.
8. Wong TY. Improving the prediction of hypertensive target organ damage using novel markers: lessons from retinal vascular imaging research. *Hypertension*. 2014;64(2):233-4.
9. Lazutkina AYU, Gorbunov VV. Causal-effect conditionality of I-II degree retinopathy of systemic atherosclerosis. *The Transbaikalian Medical Bulletin*. 2015;3:1-8. (In Russ.). [Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Причинно-следственная обусловленность ретинопатии I-II степени при системном атеросклерозе. *Забайкальский медицинский вестник*. 2015;3:1-8].
10. Sycheva YuA, Popov DA, Gorbacheva IA, et al. Changes of microcirculation of the mucous membrane of the oral cavity and violation of the regional hemodynamics in patients with heart failure. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2016;23(3):60-4. (In Russ.). [Сычева Ю.А., Попов Д.А., Горбачева И.А., и др. Изменения микроциркуляции слизистой оболочки полости рта и нарушения региональной гемодинамики у больных сердечной недостаточностью. *Ученые записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова*. 2016;23(3):60-4]. doi: 10.24884/1607-4181-2016-23-3-60-64
11. *Endothelial dysfunction. Pathogenetic importance and correction methods*. Ed. N.N. Petrishchev SPb., 2007. (In Russ.). [Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции. Под ред. Н.Н. Петрищева. СПб., 2007].
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
13. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;1(105):7-94. (In Russ.). [Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013. *Российский кардиологический журнал*. 2014;1(105):7-94].
14. Direev AO, Munts IV, Kuleshova ON, et al. Pathological changes of the eye retina at cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2020;16(20):49-62. (In Russ.). [Диреев А.О., Мунц И.В., Кулешова О.Н., и др. Патологические изменения сетчатки глаза при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете. *Атеросклероз*. 2020;16(20):49-62].
15. «On approval of the list of medical contraindications for work directly related to the movement of trains and shunting work». Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation №796 dated December 19, 2005. (In Russ.). [«Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к работам,

- непосредственно связанным с движением поездов и маневровой работой». Приказ Минздравсоцразвития РФ №796 от 19.12.2005 г.]. Available at: <http://base.consultant.ru>
16. *Epidemiological dictionary*. Ed. J.M. Last. Trans. from English. M., 2009. (In Russ.). [Эпидемиологический словарь. Под ред. Дж.М. Ласта. Пер. с англ. М., 2009].
 17. Kornysheva EA, Platonov DYU, Rodionov AA, Shabashov AE. *Epidemiology and statistics as tools of evidence-based medicine*. Tver, 2009. (In Russ.). [Корнышева Е.А., Платонов Д.Ю., Родионов А.А., Шабашов А.Е. Эпидемиология и статистика как инструменты доказательной медицины. Тверь, 2009].
 18. 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.). [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].
 19. Petri MA, Sebin K. *Medical Statistics at a Glance*. Transl. Ed. V.P. Leonov. M., 2010. (In Russ.). [Петри М.А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Пер. под ред. В.П. Леонова. М., 2010]. ISBN: 978-5-9704-1676-1
 20. Sun R, Liu D, Zhou Q. A review of the carotid artery stenosis and ocular ischemic disease from the perspective of integrative medicine. *Integrative Ophthalmology*. Singapore: Springer. 2020;133-6. doi: 10.1007/978-981-13-7896-6
 21. Kang HM, Choi JH, Koh HJ, et al. Significant changes of the choroid in patients with ocular ischemic syndrome and symptomatic carotid artery stenosis. *PloS One*. 2019;14(10). doi: 10.1371/journal.pone.0224210
 22. Plukhova AA, Balatskaia NV, Budzinskaia MV. Ocular changes in systemic atherosclerosis. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2013;129(1):71-74. (In Russ.). [Плюхова А.А., Балацкая Н.В., Будзинская М.В. Изменения органа зрения при системном атеросклерозе. Вестник офтальмологии. 2013;129(1):71-74].
 23. Lev IV, Milyusin VE, Yastrebtsev MD. Diabetic retinopathy among ophthalmological complications of diabetes mellitus and other ophthalmopathology. *Scientific journal Current problems of health care and medical statistics*. 2023;1:240-251. (In Russ.). [Лев И.В., Милусин В.Е., Ястребцев М.Д. Диабетическая ретинопатия среди офтальмологических осложнений сахарного диабета и другой офтальмологии. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2023;1:240-251]. doi: 10.24412/2312-2935-2023-1-240-251
 24. Yau JW. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-564. doi: 10.2337/dc11-1909
 25. Li J. Serum neuron-specific enolase is elevated as a novel indicator of diabetic retinopathy including macular edema. *Diabet Med*. 2015;32(1):102-7. doi: 10.1111/dme.12597
 26. Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, et al. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:1-16. doi: 10.1038/nrdp.2016.12
 27. Wang Y. Interaction between peroxisome proliferator-activated receptor gamma polymorphism and overweight on diabetic retinopathy in a Chinese case-control study. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(11):21647-21652.
 28. Balmforth C, van Bragt JJ, Ruijs T, et al. Chorioretinal thinning in chronic kidney disease links to inflammation and endothelial dysfunction. *JCI Insight*. 2016;1(20):e89173. doi: 10.1172/jci.insight.89173
 29. 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). *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2021;137(3):97-104. (In Russ.). [Фурсова А.Ж., Васильева М.А., Дербенева А.С., и др. Оптическая когерентная томография-ангиография в диагностике микровазкулярных изменений сетчатки при хронической болезни почек (клинические наблюдения). Вестник офтальмологии. 2021;137(3):97-104]. doi: 10.17116/oftalma202113703197
 30. Kyryliuk ML, Ishchenko VA. Pathogenesis of diabetic retinopathy: a literature review. *Mіžnarodnij endokrinologіchnij žurnal*. 2019;15(7):567-575. (In Russ.). [Кирилук М.Л., Ищенко В.А. Патогенез диабетической ретинопатии: обзор литературы. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(7):567-575]. doi: 10.22141/2224-0721.15.7.2019.186061
 31. Simó R, Hernández C. Intravitreal anti-VEGF for diabetic retinopathy: Hopes and fears for a new therapeutic strategy. *Diabetologia*. 2008;51(9):1574-80. doi: 10.1007/s00125-008-0989-9
 32. Zhang Y, Zhao L, Li H, Wang Y. Risk factors for hypertensive retinopathy in a Chinese population with hypertension: The Beijing Eye study. *Exp Ther Med*. 2019;17(1):453-8. doi: 10.3892/etm.2018.6967
 33. Wei W, Xia Z, Gao H, et al. Correlation of retinopathy with leukoaraiosis in patients with anterior circulation infarcts *J Clin Neurosci*. 2016;33:105-10. doi: 10.1016/j.jocn.2016.02.042
 34. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Global Health*. 2021;9(2):e144-e160. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7
 35. Moshetova LK, Vorobyeva IV, Dgebuadze A. Defect of ocular blood flow in arterial hypertension. System and local changes. *Tavricheskiy biomedical bulletin*. 2018;21(3):186-193. (In Russ.). [Мошетьова Л.К., Воробьева И.В., Дгебуадзе А. Нарушение глазного кровотока при артериальной гипертензии. Системные и локальные изменения. Таврический медико-биологический вестник. 2018;21(3):186-193].
 36. Kolman SA, van Sijl AM, van der Sluijs FA, van de Ree MA. Consideration of hypertensive retinopathy as an important end-organ damage in patients with hypertension. *J Hum Hypertens*. 2017;31(2):121-5. doi: 10.1038/jhh.2016.49
 37. Varghese M, Adhyapak SM, Thomas T, et al. The association of severity of retinal vascular changes and cardiac remodeling in systemic hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2016;10(4):224-230. doi: 10.1177/1753944716630869
 38. Dougherty C. *Introduction to econometrics*. New York, 1992. ISBN 0-19-504346-4
 39. Zabolotskikh VV, Vasil'ev AV, Tereshchenko YuP. Synergetic effects during combined impact of physical and chemical factors. *The Proceeding of the Samara Scientific Academy of Science*. 2016;18(5-2):290-4. (In Russ.). [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):290-4].

■ Автор для переписки

Лазуткина Анна Юрьевна
Адрес: Дальневосточная дирекция здравоохранения,
ул. Воронежская, 49, г. Хабаровск, Россия, 680022.

■ Corresponding Author

Anna Yu. Lazutkina
Address: Far Eastern Directorate of Healthcare,
49 Voronezhskaya st., Khabarovsk, Russia, 680022.

E-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru