

DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-4-385-403

Происхождение и формирование ранних изменений сетчатки глаза под воздействием факторов атеросклероза

А.Ю. Лазуткина

*Дальневосточная дирекция здравоохранения – структурное подразделение
Центральной дирекции здравоохранения – филиал ОАО «РЖД»
680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49*

Аннотация

Поражения микроциркуляторного русла сетчатки глаза ввиду широкой распространенности, тяжести необратимых изменений и их связи с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом представляют актуальную проблему. Их патогенез связывают с эндотелиальной дисфункцией. Выяснение процессов формирования и прогрессирования ретинопатии (РП) приблизит решение проблемных вопросов офтальмологии и кардиологии, снизит сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. **Цель исследования** – изучить процессы формирования и прогрессирования ретинопатии начальных стадий смешанного генеза (гипертензивной, диабетической, неуточненной этиологии). **Материал и методы.** На материале проспективного наблюдения с 2008 по 2013 г. естественной группы исходно здоровых 7959 мужчин – работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги 18–66 лет по 22 клиническим позициям с помощью статистического анализа выяснили происхождение и прогрессирование РП I–II степени под воздействием предикторов этого симптома. Применяли многофакторный пошаговый анализ, таблицу сопряженности 2×2 , модели пропорционального риска Кокса и Каплана – Майера, оценивали относительный риск. **Результаты.** Предикторы РП I–II степени – артериальная гипертензия, ожирение I–III степени, курение, дислипидемия, гипертрофия левого желудочка, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, гипергликемия, атеросклероз аорты, креатининемия, атеросклеротическая бляшка / утолщение комплекса «интима-медиа», микроальбуминурия, сахарный диабет 2 типа и возраст – в математических моделях показали статистическую неоднородность. Особенность заключалась в разной взаимоисключающей оценке их значимости в использованных моделях. Таким образом, предикторы РП I–II степени проявили свои специфические идентификационные характерные признаки, определенные качественно и количественно, по которым их можно найти и изучить в клетке, и их эффект повреждения. **Заключение.** Течение эндотелиальной дисфункции под воздействием предикторов РП существенно различается. Ее проявления определяются влиянием конкретного фактора, их набором или всех предикторов вместе при одновременной реализации, что показывает необходимость выяснения качественных и количественных ультраструктурных и биохимических специфических маркеров нарушений функций эндотелия микроциркуляторного русла глаза, появляющихся под влиянием предикторов РП при формировании и прогрессировании этого патологического симптома с целью восстановления нормальной функции эндотелиальной клетки и пораженного органа в целом.

Ключевые слова: ретинопатия, факторы риска, эндотелиальная дисфункция, предикторы, взаимодействие, микроциркуляторное русло.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Вклад автора. Дизайн исследования, литературный поиск, сбор и анализ материала, написание статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Автор для переписки: Лазуткина А.Ю., e-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru

Для цитирования: 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

Origin and formation of early changes in the retina under the influence of atherosclerosis factors

A.Yu. Lazutkina

*Far Eastern Directorate of Healthcare – a Structural Subdivision
of the Central Directorate of Healthcare – a Branch of Russian Railways
49, Voronezhskaya str., Khabarovsk, 680022, Russia*

Annotation

Lesions of the microcirculatory bed of the retina are an urgent problem due to their prevalence, severity of irreversible changes and their association with an unfavorable cardiovascular prognosis. Their pathogenesis is associated with endothelial dysfunction. Determining the processes of the formation and progression of retinopathy (RP) will bring closer the solution of problematic issues in ophthalmology and cardiology, and reduce cardiovascular morbidity and mortality. **Aim.** To study the processes of formation and progression of retinopathy in the initial stages of mixed origin (hypertensive, diabetic, unspecified etiology). **Material and methods.** The origin and progression of I–II degree RP under the influence of predictors of this symptom has been revealed through statistical analysis using the data of the 2008–2013 prospective follow-up of 22 clinical indicators of a natural group of initially healthy 7.959 male workers of locomotive crews of the Trans-Baikal Railway aged 18–66 years. Multivariate stepwise analysis, a 2×2 confusion matrix, Cox and Kaplan-Meier proportional hazard models were used, and a relative risk was assessed. **Results.** Such predictors of grade I–II RP as arterial hypertension, I–III degree obesity, smoking, dyslipidemia, left ventricular hypertrophy, family history of early cardiovascular disease, hyperglycemia, aortic atherosclerosis, creatininemia, atherosclerotic plaque / intima-media complex thickening, microalbuminuria, type 2 diabetes mellitus and age showed statistical heterogeneity in mathematical models. The distinctive feature was the different mutually exclusive assessment of the predictors' significance in the models used. Thus, the predictors of I–II degree RP showed their specific identification characteristics, defined in qualitative and quantitative dimensions, by which they could be found and studied in the cell as well as their damaging effect. **Conclusions.** The course of endothelial dysfunction varies significantly when influenced by RP predictors. Its manifestations are determined by the influence of a specific factor, a set of factors or by all predictors taken together and involved simultaneously. This shows the need to determine the qualitative and quantitative ultrastructural and biochemical specific markers of endothelial dysfunction of the microvasculature of the eye appearing under the influence of RP predictors during the formation and progression of this pathological symptom in order to restore the normal function of the endothelial cell and the affected organ as a whole, as long as there is still room for therapeutic efforts.

Keywords: retinopathy, risk factors, endothelial dysfunction, predictors, interaction, microvasculature.

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

Contributions. Research design, literary search, collection, statistical processing and analysis of material, writing the article.

Funding. The study did not have any sponsorship support.

Correspondence: Lazutkina A.Yu., e-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru

Citation: Lazutkina A.Yu. Origin and formation of early changes in the retina under the influence of atherosclerosis factors. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (4): 385–403. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-4-385-403

Введение

Атеросклероз является многопричинным процессом. Его формирование обеспечивает множество факторов, каждый из них при определенных условиях становится лидирующим, что делает невозможным выделить один пусковой механизм в патогенезе атерогенеза [1]. Про-

явления ранних атеросклеротических изменений связывают с возникновением признаков эндотелиальной дисфункции (ЭД) у лиц с факторами риска (ФР) атеросклероза еще до появления клиники сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Микроциркуляторное русло (МЦР) как единая целостная система всегда реагирует на воздействие патогенного фактора дисфункцио-

нальными и структурными показателями. Известно, что ретинопатии III–IV степени служат предвестником неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза. Показано, что изменения I–II степени в сетчатке глаза, выявляющиеся на ранней стадии гипертонической ретинопатии (РП) [2], предшествуют поражению органов-мишеней (ПОМ) (сердца, почек, магистральных артерий), ССЗ коронарного бассейна и облитерирующим заболеваниям артерий нижних конечностей [3–7]. Микроциркуляторные нарушения, отражающие состояние гемодинамики в тканях организма в целом, выявлены при всех видах РП [8]. Формирование сосудистой ретинопатии связано с ЭД [9–11]. Однако взаимоотношения процессов восстановления и деструкции в эндотелии МЦР глаза, негативные эффекты триггеров, время формирования обратимой и необратимой патологии под влиянием конкретных поражающих факторов или их набора в каждом частном случае остаются неизвестными. Любые достижения в этой области чрезвычайно актуальны.

Цель исследования — изучить процессы формирования и прогрессирования РП I–II степени смешанного генеза (гипертензивной, диабетической, неуточненной этиологии) в группе 7959 мужчин 18–66 лет — работников локомотивных бригад (РЛБ) Забайкальской железной дороги (ЗабЖД) с уровнем здоровья выше популяционного.

Материал и методы

В проспективном 6-летнем когортном исследовании с 2008 по 2013 г. на базе 14 поликлиник и стационаров негосударственных учреждений здравоохранения ЗабЖД Забайкальского края и Амурской области участвовал весь списочный состав 7959 исходно здоровых РЛБ ЗабЖД [3–5, 12]. 2008 г. — 7959; 2009 г. — 7851; 2010 г. — 7141; 2011 г. — 6817; 2012 г. — 6016; 2013 г. — 5722 РЛБ. Во время обязательных предварительных, при поступлении на работу, и периодических медицинских осмотров РЛБ ежегодно диагностировали ПОМ и ФР ССЗ, согласно рекомендациям РМОАГ, ВНОК 2008, 2011 гг. по артериальной гипертензии (АГ) [13, 14]: возраст, факт курения, уровень артериального давления АД $\geq 140/90$, который определяли по критериям РМОАГ, ВНОК 2008, 2011 гг. по АГ при каждом обследовании РЛБ и перед каждым выходом в рейс тонометрами и автоматизированной системой предрейсового осмотра (АСПО) «Системные технологии» (Россия), поверенными в установленном порядке, с автоматическим фиксированием результатов

измерений в электронной базе данных АСПО. Выявляли дислипидемию (ДЛП) — содержание общего холестерина (ХС) $>5,0$ ммоль/л и/или ХС липопротеинов низкой плотности $>3,0$ ммоль/л, и/или ХС липопротеинов высокой плотности $<1,0$ ммоль/л, и/или триглицеридов $>1,7$ ммоль/л, гипергликемию (ГГ) (при концентрации глюкозы в крови $\geq 5,6$ ммоль/л). Использовали биохимические анализаторы LABIO-400 MINDRAY (Китай), DIRUICS T-240 (Китай), STAT FAX-1904 (США), STAT FAX-3300 (США), HUMALAYZER-2000 (Германия), HUMALAYZER-3000 (Германия), ANCORA B-9000/B-9500 (Германия), MINDRAY BS-120 (Китай).

У РЛБ выясняли семейный анамнез ранних (САР) ССЗ — выявление ССЗ у близких родственников — мужчин младше 55 лет и/или женщин младше 65 лет. Определяли психосоциальный стресс тестами Спилберга и Люшера на психодиагностических комплексах УПДК-МК «Нейрософт» (Россия). Выявляли чрезмерное потребление алкоголя — выше рекомендованной нормы ВОЗ, т.е. >2 стандартных доз алкоголя в сутки при одной стандартной дозе алкоголя 13,7 г (18 мл) этанола [14] в пересчете на алкогольные напитки. Диагностировали избыточную массу тела или ожирение посредством определения индекса массы тела (ИМТ = масса тела [кг]/рост² [м]) [14].

Из ПОМ диагностировали гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) по данным ЭКГ и/или эхокардиографии. ЭКГ-исследование проводили на аппаратах: MAC-1200 ST (Германия), MAC 500 (Великобритания), FX-3010 (Япония), ЭК1Т-04 Аксион (Россия), Cardiovit AT-101 (Швейцария), ЭК12Т-01 Р-Д (Россия), ECG-1012 (Китай), Поли-Спектр-8/ЕХ (Россия), BTL-08 SD1 ECG (Великобритания), CARDIOVIT AT 102 (Швейцария), GE MAC 500/MAC 500 MC (МАК 500) (Германия), ЭК1Т-1/3-07 Аксион (Россия), FUCUDA FCP-2155 (Япония), Heart Mirror 3D (Венгрия), Ascard 3-канальный (Польша), Cardimax FX-7102 (Япония), ECG-1003 (Китай). Атеросклероз аорты (АТ.АО) диагностировали при рентгено- и эхокардиографии. Кардиоваскулярные исследования выполняли на аппаратах: PHILIPS En Visor (США), Logiq-200 (Корея), Voluson-730 Expert (США), Logiq 400 (Корея), Logiq-200 Pro (Корея), SonoAce X4 Medison (США), ACUSON X300 (Корея), ACUSON X150 (Корея), MySono U6-RUS (Корея), Sonix OP (Канада), Artida Toshiba (Нидерланды), Vivid-3 pro (Израиль), Минидоп (Россия), Ангиодин — УК (Россия).

Выявляли снижение скорости клубочковой фильтрации, определяемой по формуле MDRD

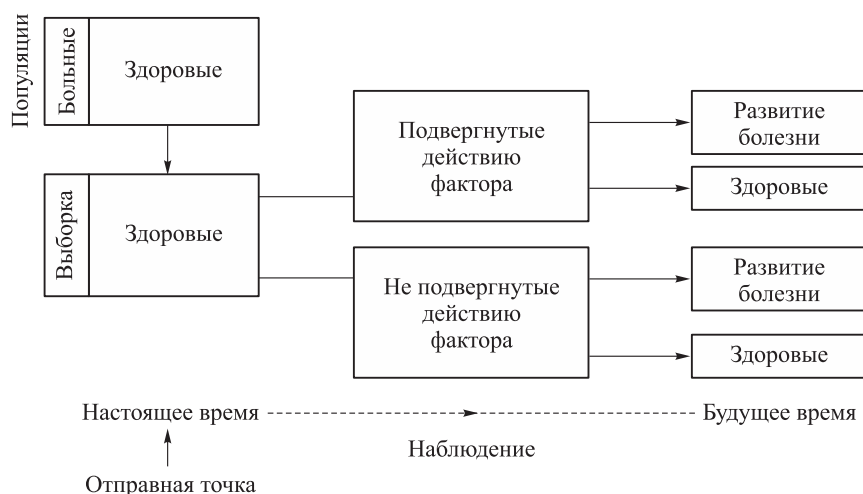


Рис. 1. Дизайн проспективного когортного наблюдения РЛБ ЗабЖД [16]

Fig. 1. Prospective cohort design of WLC of the Trans-Baikal Railway [16]

или Кокрофта – Гаулта (<60 мл/мин), микроальбуминурию (МАУ) (30–300 мг/сутки, на анализаторах URISCAN OPTIMA (YD Diagnostics Corporation, Южная Корея), DOCUREADER (77 Elektronika, Венгрия), CL-50 (HTI, США), Combilyzer (Human GmbH, Германия), креатининемию (КР) (115–133 мкмоль/л), утолщение комплекса «интима-медиа» (ТИМ) ($>0,9$ мм) и/или наличие атеросклеротической бляшки (АСБ) с помощью УЗИ, а также РП I–II степени по изменениям – местное или распространенное сужение артериол, артериовенозный перекрест. Определяли лодыжечно-плечевой индекс $<0,9$, скорость распространения пульсовой волны >12 м/с на аппарате Поли-Спектр-СРПВ «Нейрософт» (Россия) и сахарный диабет типа 2 (СД2) легкого течения, в соответствии с нормативным приказом [15]. Из исследования РЛБ выбывали по случаю смерти, увольнения и несоответствия уровня здоровья критериям приказа. Согласно требованиям приказа [15], РЛБ не имели ССЗ, кроме 1-й степени, I, II стадий гипертонической болезни, но допускалось наличие ФР ССЗ, ПОМ, что не позволяло им оставаться здоровыми всегда (рис. 1, 2, табл. 1–5), и в конце наблюдения у РЛБ установили различные ССЗ, ПОМ, в том числе 337 случаев РП I–II степени (РП I–II). Диагностику РП I–II гарантировал приказ [15], так как лица с диабетической и/или гипертонической РП более высокой степени не допускаются к профессии РЛБ. Переменные «возраст» и «ИМТ» учитывали в количественном значении, все остальные переменные – в качественном значении (см. табл. 1). ИМТ ранжировали согласно градациям степеней ожирения (ОЖ): I степень –

ИМТ = 30,0–34,9; II степень – ИМТ = 35,0–39,9; III степень – ИМТ $\geq 40,0$, и учитывали их как отдельные ФР или исход. На этом этапе работы установили, что ФР ССЗ обладают кумулятивными свойствами (см. табл. 1).

Для выяснения связи ФР, ПОМ с РП I–II сравнили две группы РЛБ с наличием и отсутствием РП I–II в модели сопряженности 2×2 . Качественные переменные сравнивали с помощью критериев χ^2 Пирсона, χ^2 с поправкой Йейтса, точного двустороннего критерия Фишера, количественные переменные «возраст» и «ИМТ» – с использованием критерия Манна – Уитни. Связь с РП I–II имели АГ, ОЖ I–III, курение, ДЛП, ГЛЖ, САР ССЗ, ГГ, АТАО, КР, АСБ/ТИМ, МАУ, СД2 и возраст 26–66 лет в диапазоне установленных исходов РП I–II. Многофакторный логистический регрессионный пошаговый анализ с включением всех переменных выборки сформировал статистически значимую модель РП I–II и отобрал предикторами

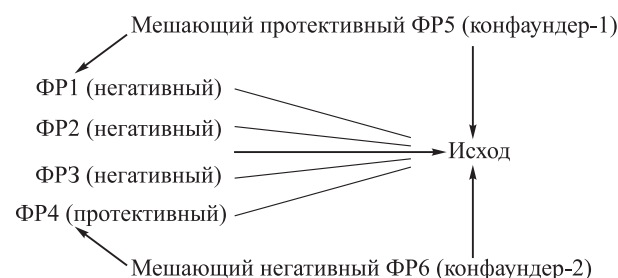


Рис. 2. Схема влияния факторов среды на конечный исход

Fig. 2. Scheme of the influence of environmental factors on the final outcome

Таблица 1

Распространение ФР, ПОМ у РЛБ ЗабЖД на начало и конец наблюдения [12]

Table 1

Distribution of risk factors, lesions of target organs in workers of locomotive crews (WLC) of the Trans-Baikal Railway at the beginning and end of the observation [12]

ФР, органы-мишени / Risk factors, target organs (<i>n</i> = 7959)	Начало наблюдения / Start of observation		Конец наблюдения / End of observation		%* / %†	Критерий Мак – Немапа / McNemar criterion	
	<i>n</i> *	%†	<i>n</i> *	%†		χ^2	<i>p</i>
АГ / Arterial hypertension	1401	17,6	2033	25,5	1,4	2381,6	0,00
Избыточный вес (ИМТ = 25,0–29,9 кг/м ²) / Overweight (BMI = 25,0–29,9 kg/m ²)	2602	32,7	3135	39,4	1,2	580,4	0,00
ОЖ I степени (ИМТ = 30,0–34,9 кг/м ²) / I degree obesity (BMI = 30,0–34,9 kg/m ²)	923	11,6	1215	15,3	1,3	4104,4	0,00
ОЖ II степени (ИМТ = 35,0–39,9 кг/м ²) / II degree obesity (BMI = 35,0–39,9 kg/m ²)	167	2,1	234	2,9	1,4	7114,4	0,00
ОЖ III степени (ИМТ ≥ 40,0 кг/м ²) / III degree obesity (BMI ≥ 40,0 kg/m ²)	16	0,2	24	0,3	1,5	7868,3	0,00
Курение / Smoking	4600	57,8	4918	61,8	1,1	293,7	0,00
ДЛП / Dyslipidemia	700	8,8	2534	31,8	3,6	2278,1	0,00
ГЛЖ / Left ventricular hypertrophy	446	5,6	597	7,5	1,3	5895,1	0,00
Психосоциальный стресс / Psychosocial stress	1249	15,7	1635	20,5	1,3	3084,3	0,00
САР ССЗ / Family history of early CVD	597	7,5	906	11,4	1,5	5038,6	0,00
РП I–II степени / I–II degree retinopathy (I–II RP)	533	6,7	337	4,2	0,6	6470,7	0,00
ГГ / Hyperglycemia	80	1,0	445	5,6	5,6	6636,4	0,00
АТ.АО / Aortic atherosclerosis	8	0,1	458	5,8	58,0	6674,0	0,00
Чрезмерное потребление алкоголя / Excessive alcohol consumption	48	0,6	71	0,9	1,5	7697,6	0,00
ТИМ/АСБ / TIM/ASP	8	0,1	24	0,3	3,0	7876,3	0,00
Скорость распространения пульсовой волны выше 12 м/с / Pulse wave velocity over 12 m/s	0	0	19	0,2	–	7899,2	0,00
КР / Creatininemia	24	0,3	116	1,5	5,0	7590,7	0,00
МАУ / Microalbuminuria	3	0,04	8	0,1	2,5	7929,0	0,00
Сниженная скорость клубочковой фильтрации / Reduced glomerular filtration rate	0	0	6	0,1	–	7938,0	0,00
Лодыжечно-плечевой индекс < 0,9 / Ankle-brachial index < 0.9	0	0	5	0,1	–	7941,0	0,00
СД2 легкое течение / Type 2 diabetes mellitus mild course	24	0,3	45	0,6	2,0	7798,0	0,00

Примечание. Возраст РЛБ на начало и конец наблюдения соответственно $35,7 \pm 10,6$ и $38,6 \pm 10,3$ года. Возраст РЛБ без исхода «РП I–II» $38,2 \pm 10,3$ года, медиана (Me) – 38 лет; минимальное значение (min) – 18 лет; максимальное значение (max) – 66 лет; 25-й процентиль (P_{25}) – 29 лет; 75-й процентиль (P_{75}) – 48 лет; возраст РЛБ с исходом «РП I–II» $49,2 \pm 6,6$ года, Me – 51 год; min – 26 лет; max – 63 года; P_{25} – 46 лет; P_{75} – 54 года. Сравнивали критерием Манна – Уитни, $p < 0,001$.

Note. Age WLC at start of observation 35.7 ± 10.6 years. Age WLC at the end of observation 38.6 ± 10.3 years. Age of WLC without outcome «I–II RP» 38.2 ± 10.3 years, Me – 38; min – 18; max – 66; P_{25} – 29; P_{75} – 48, with outcome «I–II RP» 49.2 ± 6.6 years, Me – 51; min – 26; max – 63; P_{25} – 46; P_{75} – 54. Compared by the Mann – Whitney test $U = 511080.0$; $Z = -18.73$; $p < 0,001$.

Таблица 2

Уровень статистической значимости, взаимодействие предикторов РП I–II [3, 4]

Table 2

The level of statistical significance, the interaction of predictors of grade I–II RP [3, 4]

Предиктор РП I–II / I–II RP predictor (<i>n</i> = 7959)	Статистические модели / Statistical Models				
	Табл. 2×2 / Table 2×2	Множественная регрессия / Multiple Regression	ОР / RR	Каплан – Майер / Kaplan – Meier	Модель Кокса / Cox model
АГ / Arterial hypertension	+	+	+	+	+
Возраст 26–66 лет / 26–66 years old	+	+	+	–	+
Возраст 39–66 лет / 39–66 years old	+	+	+	+	+
ГЛЖ / Left ventricular hypertrophy	+	+	+	+	+
МАУ / Microalbuminuria	+	+	+	+	–
САР ССЗ / Family history of early CVD	+	+	+	+	+
СД2 / Diabetes mellitus type 2	+	+	+	+	+
КР / Creatininemia	+	+	+	+	+
ИМТ / BMI = 30,0–34,9 кг/м ²	+	–	+	+	–
ИМТ / BMI = 35,0–39,9 кг/м ²	+	+	+	+	+
ИМТ / BMI ≥ 40,0 кг/м ²	+	–	+	+	–
АСБ/ТИМ / atherosclerotic plaque/ intima-media complex thickening	+	+	+	+	+
ДЛП / Dyslipidemia	+	+	+	+	–
ГГ / Hyperglycemia	+	+	+	–	–
АТ.АО / Aortic atherosclerosis	+	–	+	+	+
Курение / Smoking	+	–	–	+	–

Примечание. (+) $p < 0,05$, (–) $p > 0,05$.Note. (+) $p < 0,05$, (–) $p > 0,05$.

- самостоятельный предиктор / independent predictor
 – взаимодействующий предиктор / interacting predictor
 – конфаундер / confounder

АГ, возраст, АСБ/ТИМ, ГЛЖ, МАУ, СД, КР, ОЖ II, САР ССЗ, ДЛП, ГГ. Все предикторы РП I–II, кроме курения, имели значимую величину относительного риска (ОР) в границах 95%-го доверительного интервала (ДИ) [16]. ОР предиктора «возраст» оценивали с ($n - 1$) степенями свободы в границах диапазона возраста 26–66 лет установленных исходов РП I–II и в границах возраста 39–66 лет, показавшего статистически значимый результат во всех использованных моделях (см. табл. 2, 3).

Данная часть исследования опубликована нами ранее [3, 4, 17]. Так как в указанных статистических моделях некоторые предикторы РП I–II показали взаимоисключающие результаты значимости (см. табл. 2), исследовали предикторы РП I–II в анализе выживаемости [3, 4]. Статистически значимая регрессионная модель пропорционального риска Кокса [18] была построена при включении в нее переменных

(см. табл. 3), отобранных в вышеуказанных моделях. Включение других переменных выборки в анализ блокировало процедуру итерации и не позволяло выполнить регрессионный анализ. В регрессионной модели Кокса выявили предикторы, оказывающие наиболее значимое влияние на формирование и возрастание риска РП I–II при включении каждого предиктора в статистическую модель 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 предикторы, β_1, \dots, β_k – коэффициенты – оценки внесенных параметров, установленные разновидностью максимального правдоподобия. Их экспоненты (например, $\exp. \{\beta_1\} = e^{\beta_1}$) определяют величину ОР РП I–II. Для значения фактора (X_1) ОР повышает или понижает опасность формирования РП I–II. Он имеет связь с единичным увеличением до ($X_1 + 1$) с учетом дру-

Таблица 3

Оценка предикторов РП I–II степени в модели Кокса пропорционального риска

Table 3

Evaluation of predictors of grade I–II RP in the Cox proportional hazard model

Предиктор РП I–II / I–II RP predictor (<i>n</i> = 7959)	Степень свободы / Degree of freedom	<i>t</i> -критерий / <i>t</i> -test	Ошибка / Error	<i>p</i>	–95 % ДИ CI –95 %	ОР _{ДИ} +95 % / RR _{+95 %} CI	Рост риска / Rising risk, %
$\chi^2 = 1080,06, p < 0,00$							
АГ / Arterial hypertension	15	9,08	0,51	0,00	90,64	242,63 _{649,43}	+24163
Возраст 26–66 лет / 26–66 years old	15	6,89	0,009	0,00	10,34	73,60 _{523,62}	+7260
Возраст 39–66 лет / 39–66 years old					8,25	12,27 _{18,27}	+1127
АСБ/ТИМ / atherosclerotic plaque/ intima-media complex thickening	15	7,61	0,28	0,00	10,05	14,33 _{20,43}	+1333
ГЛЖ / Left ventricular hypertrophy	15	4,52	0,12	0,00	8,94	10,88 _{13,25}	+988
МАУ / Microalbuminuria	15	1,31	0,59	0,19	3,63	8,93 _{21,97}	+793
СД2 / Diabetes mellitus type 2	15	4,12	0,28	0,00	4,87	7,62 _{11,93}	+662
КР / Creatininemia	15	3,12	0,25	0,00	2,64	4,04 _{6,18}	+304
ИМТ / BMI = 35,0–39,9	15	2,08	0,18	0,03	2,76	3,83 _{5,29}	+283
САР ССЗ / Family history of early CVD	15	4,95	0,12	0,00	2,99	3,72 _{4,63}	+272
АТ.АО / Aortic atherosclerosis	15	–2,94	0,16	0,00	2,49	3,26 _{4,28}	+226
ИМТ / BMI = 30,0–34,9 кг/м ²	15	0,24	0,13	0,81	2,63	3,25 _{3,99}	+225
ИМТ / BMI ≥ 40,0 кг/м ²	15	–0,10	0,59	0,91	1,02	2,97 _{8,60}	+197
ДЛП / Dyslipidemia	15	1,48	0,11	0,14	2,02	2,48 _{3,06}	+148
ГГ / Hyperglycemia	15	–1,33	0,20	0,18	1,1	1,59 _{2,30}	+59
Курение / Smoking	15	0,94	0,11	0,35	0,61	0,75 _{0,93}	–

гих ФР в модели Кокса. При ОР > 1,0 – риск повышен, при <1,0 – понижен, при 1,0 – отсутствует [16] (см. табл. 3). По кривым Каплана – Майера установили влияние предикторов РП I–II на функцию выживания (ФВ), вероятность отсутствия РП I–II и ее инверсии ФВ – «отказы» (вероятность появления РП I–II) [18] для всех предикторов и для каждого отдельно. Экстраполируя «условные стадии ЭД» на косвенные показатели кривых Каплана – Майера, определили время появления клиники РП I–II, последовательность ее прогрессирования под влиянием ФР ССЗ и нарастание вероятности ее возникновения на каждом этапе формирования этого симптома. Значимость кривых Каплана – Майера определяли критериями *Z* и *p*.

Таким образом, для изучения происхождения и прогрессирования РП I–II применяли пять статистических моделей и использовали все переменные выборки *n* = 7959 (см. табл. 1, 2). Вклад исходных параметров в количественном измерении влияния предикторов РП I–II на рост риска развития этого исхода и увеличение его вероятности при прогрессировании данного

патологического симптома показали в табл. 3, 4, качественные оценки предикторов РП I–II – в табл. 2. Результаты наблюдения при сборе материала учитывали в установленных формах учетно-отчетной документации, в автоматизированной программе Medesk, АСПО и в специально разработанной форме. Последняя по окончании наблюдения была оцифрована и оформлена в выборку, содержащую более 1 млн уникальных данных. Кроме 22 переменных, выборка содержала периоды времени от начала наблюдения РЛБ до возникновения конечного исхода или последнего контакта с каждым РЛБ, что позволило соблюсти правила формирования выборки, предназначенной для проведения анализа выживаемости, и изучить исходы в группе наблюдения во время их скрытого течения до появления клиники.

Выбор дизайна исследования РЛБ ЗабЖД (см. рис. 1) определялся тем, что в однородной естественной изначально здоровой популяции связь триггеров с заболеванием исследуется в естественном формировании со всеми ФР, в том числе и с конфаундерами (см. рис. 2). Это

Таблица 4

Ретинопатия I–II степени: вероятность и время формирования

Table 4

I–II degree retinopathy: probability and time of formation

Предикторы РП I–II / I–II RP predictors (n = 7959)	Ретинопатия I–II степени / I–II degree retinopathy				Σt^{1-2} / Отказы / Σt^{1-2} / Failures	Σt^{1-3} / Отказы / Σt^{1-3} / Failures	Σt^{1-4} / Отказы / Σt^{1-4} / Failures	Конец графика / End of chart
	$t^1/\Phi B$ / t^1/SF	$t^2/\Phi B$ / t^2/SF	$t^3/\Phi B$ / t^3/SF	$t^4/\Phi B$ / t^4/SF				
Возраст 39–66 лет / Age 39–66 years	30	–	1644	{ }	30	1674	{ }	2021
	100	96,17	63,35	63,35	3,83	36,65	36,65	
АГ / Arterial hypertension	30	–	1644	256	30	1674	1930	2021
	100	99,95	91,71	49,23	0,05	8,29	50,77	
ДЛП / Dyslipidemia	60	–	1614	256	60	1674	1930	2000
	100	99,96	96,98	56,46	0,04	3,02	43,54	
САР ССЗ / Family history of early CVD	30	–	1644	256	30	1674	1930	1991
	100	99,90	95,59	29,95	0,10	4,41	70,05	
ГЛЖ / Left ventricular hypertrophy	30	–	1644	25	30	1674	1699	1991
	100	99,83	85,37	42,29	0,17	14,63	57,71	
СД2 / Diabetes mellitus type 2	60	–	–	1614	60	60	1674	1674
	100	97,80	–	59,38	2,20	2,20	40,62	
АСБ/ТИМ / atherosclerotic plaque/intima-media complex thickening	60	–	–	1614	60	60	1674	1674
	100	95,83	–	41,66	4,17	4,17	58,34	
Курение / Smoking	30	–	1644	256	30	1674	1930	2021
	100	99,98	97,82	61,21	0,02	2,18	38,79	
КР / Creatininemia	122	–	1552	25	122	1674	1699	1699
	100	99,14	94,69	41,88	0,86	5,31	58,12	
МАУ / Microalbuminuria	244	1430	–	13	1674	1674	1687	1687
	100	100	–	0	0	0	100	
АТ.АО / Aortic atherosclerosis	275	–	1399	106	275	1674	1780	2021
	100	99,78	97,26	57,83	0,22	2,74	42,17	
ИМТ / BMI = 30,0–34,9 кг/м ²	60	–	1614	107	60	1674	1781	1943
	100	99,92	95,60	59,12	0,08	4,40	40,88	
ИМТ / BMI = 35,0–39,9 кг/м ²	30	–	1644	0	30	1674	1674	1939
	100	99,57	92,78	81,86	0,43	7,22	18,14	
ИМТ / BMI ≥ 40,0 кг/м ²	334	129	1211	0	463	1674	1674	1930
	100	100	90,87	82,61	0	9,13	17,39	
Все предикторы / All predictors	30	–	1644	256	30	1674	1930	2021
	100	99,98	97,77	71,13	0,02	2,23	28,87	

Примечание. Эффект разрушения эндотелиальной клетки.

Note. Effect of endothelial cell destruction.

 — сильный / strong — $\Phi B/SF$ 69,9–0 %. Отказы / Failures 30,1–100 %

 — умеренный / moderate — $\Phi B/SF$ 70–89,9 %. Отказы / Failures 10,1–30 %

 — слабый / weak — $\Phi B/SF$ 90–99,9 %. Отказы / Failures 0,1–10 %
Время: t^1 — дни 1-й стадии ЭД; t^2 — дни 2-й стадии ЭД; t^3 — дни 3-й стадии ЭД; t^4 — дни 4-й стадии ЭД.Time: t^1 — days of stage 1 ED; t^2 — days of stage 2 ED; t^3 — days of stage 3 ED; t^4 — days of stage 4 ED.

позволяет выяснять естественные свойства ФР заболеваний и анализировать влияние триггеров на конечную точку с высоким уровнем доказательной мощности [19–21].

Эпидемиологический словарь определяет воздействие фактора среды как источник болезни, патологический агент, способный при соприкосновении с ним проникнуть в организм, в ткань, в клетку органа и вызвать определенное нарушение, расстройство (болезнь). Фактор может оказывать негативное или защитное воздействие (см. рис. 2) [19, 20], которое можно и необходимо определить статистическими методами качественно и количественно для оценки факторов, выяснения их различий, описания, сопоставления и идентификации на клеточном уровне среди многообразия биохимических и ультраструктурных превращений в живой клетке (см. табл. 2–4). Взаимодействие между факторами возникает, когда влияние ФР на конечный исход зависит от значения сложной переменной, составленной из двух и более похожих независимых переменных, когда разности зависимого признака между показателями влияющего фактора различны для одного или более уровня другого влияющего фактора. При этом составленная сложная переменная не является независимым предиктором или конфаундером [16, 21]. Эту качественную характеристику факторов среды можно и необходимо выяснить как при их отдельном влиянии, так и в совместном эффекте повреждения (см. табл. 2, рис. 2).

Результаты

В модели Кокса статистически значимый результат показали такие предикторы РП I–II, как АГ, возраст, АСБ/ТИМ, ГЛЖ, СД, КР, ОЖ II, САР ССЗ, АТ.АО, поскольку для них было выполнено условие: оценка параметра в 2 раза должна превосходить стандартную ошибку $t > 2,0$ при $p < 0,05$ [22] (см. табл. 3). Статистически значимые кривые Каплана – Майера были построены для предикторов АГ, курение, ОЖ I–III, ДЛП, САР ССЗ, АСБ/ТИМ, КР, МАУ, АТ.АО, ГЛЖ, СД, возраст 39–66 лет (рис. 3–16, см. табл. 4) [18]. Предикторы АГ, возраст 39–66 лет, ГЛЖ, САР ССЗ, СД, КР, ОЖ II, АСБ/ТИМ, имевшие статистически значимые результаты во всех пяти моделях, определили как главные, способные самостоятельно реализовываться в исход РП I–II без участия других предикторов. Предикторы возраст 26–66 лет, МАУ, ДЛП, АТ.АО имели значимую оценку в четырех моделях, были оценены гипотетически как взаимодействующие факторы, складывающиеся в сложную переменную, влияющую на конечный

результат (см. рис. 2). Остальные предикторы, показавшие статистически значимый результат менее чем в четырех использованных моделях, оценили как конфаундеры (см. табл. 2) [3–5] – факторы, способные влиять на исход и на воздействующий фактор и не являющиеся промежуточным стимулом в событии ФР → РП I–II [21]. Анализ выживаемости ФР «возраст» представлен нами ранее [3, 4].

Динамика ФВ при воздействии всех предикторов в исходе «РП I–II» имеет три временных периода (см. рис. 3, табл. 4):

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

Стадия компенсации ЭД отсутствует.

2. Стадия субкомпенсации ЭД с 30-го до 1674-го дня (1644 дня). На 30-й день ФВ 99,98 %. Отказы 0,02 %. На 1674-й день ФВ 97,77 %. Отказы 2,23 %.

3. Стадия декомпенсации ЭД и развития РП I–II с 1674-го по 1930-й день (256 дней). ФВ 71,13 %. Отказы 28,87 %.

Динамика ФВ при воздействии предиктора «АГ» в исходе «РП I–II» имеет три временных периода (см. рис. 4, табл. 4):

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

Стадия компенсации ЭД отсутствует.

2. Стадия субкомпенсации ЭД с 30-го до 1674-го дня (1644 дня). На 30-й день ФВ 99,95 %. Отказы 0,05 %. На 1674-й день ФВ 91,71 %. Отказы 8,29 %.

3. Стадия декомпенсации ЭД и развития РП I–II с 1674-го по 1930-й день (256 дней). ФВ 49,23 %. Отказы 50,77 %.

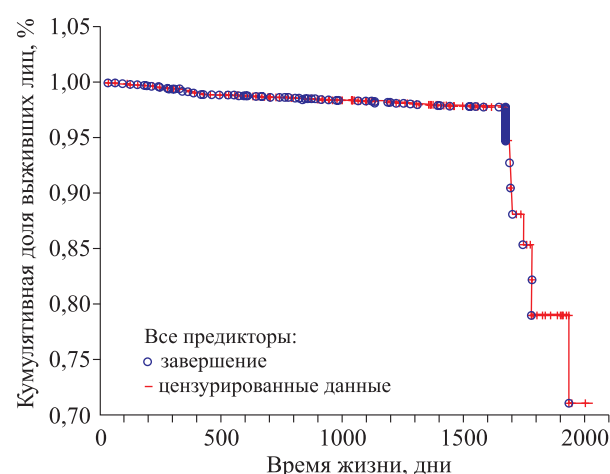


Рис. 3. ФВ в зависимости от воздействия всех ФР. РП I–II

Fig. 3. SF depending on the impact of all RF. I–II degree RP

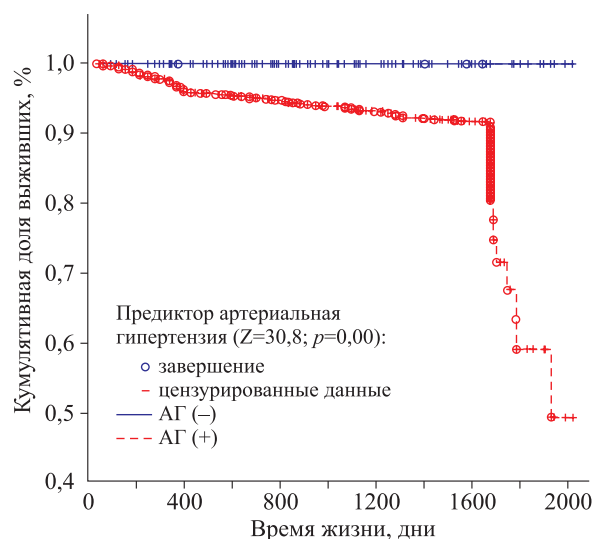


Рис. 4. ФВ в зависимости от воздействия ФР АГ. РП I–II

Fig. 4. SF depending on exposure to RF AH. I–II degree RP

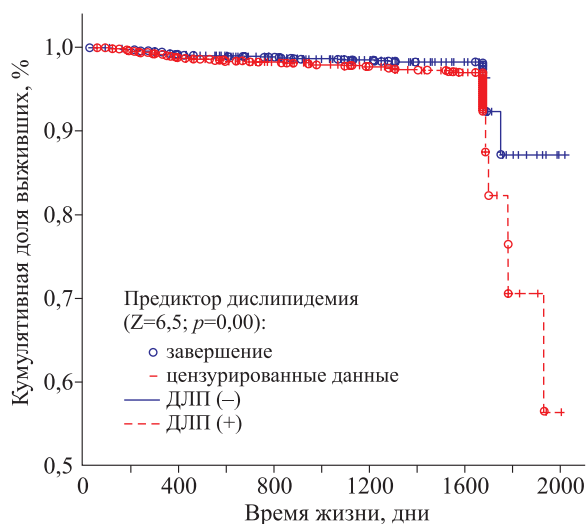


Рис. 5. ФВ в зависимости от воздействия ФР ДЛП. РП I–II

Fig. 5. SF depending on exposure to RF DLP. I–II degree RP

Динамика ФВ при воздействии предиктора «ДЛП» в исходе «РП I–II» имеет три временных периода (см. рис. 5, табл. 4):

1. Повышение синтетической активности эндотелиоцитов – 60 дней. ФВ 100 %. Отказы 0 %.

Стадия компенсации ЭД отсутствует.

2. Стадия субкомпенсации ЭД с 60-го до 1674-го дня (1614 дней). На 60-й день ФВ 99,96 %. Отказы 0,04 %. На 1674-й день ФВ 96,98 %. Отказы 3,02 %.

3. Стадия декомпенсации ЭД и развития РП I–II с 1674-го по 1930-й день (256 дней). ФВ 56,46 %. Отказы 43,54 %.

Динамика ФВ при влиянии предиктора «САР ССЗ» в исходе «РП I–II» имеет три временных периода (см. рис. 6, табл. 4):

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

Стадия компенсации ЭД отсутствует.

2. Стадия субкомпенсации ЭД с 30-го до 1674-го дня (1644 дня). На 30-й день ФВ 99,90 %. Отказы 0,10 %. На 1674-й день ФВ 95,59 %. Отказы 4,41 %.

3. Стадия декомпенсации ЭД и развития РП I–II с 1674-го по 1930-й день (256 дней). ФВ 29,95 %. Отказы 70,05 %.

Динамика ФВ при воздействии предиктора «ГЛЖ» в исходе «РП I–II» имеет три периода (см. рис. 7, табл. 4):

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

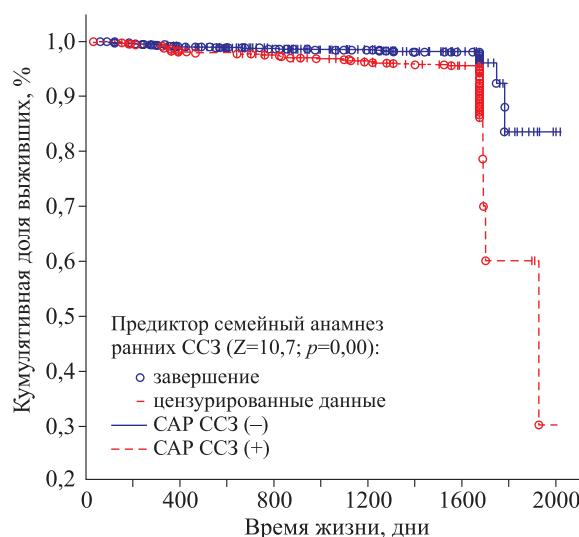


Рис. 6. ФВ в зависимости от воздействия ФР САР ССЗ. РП I–II

Fig. 6. SF depending on exposure to RF FHE CVD. I–II degree RP

Стадия компенсации ЭД отсутствует.

2. Стадия субкомпенсации ЭД с 30-го до 1674-го дня (1644 дня). На 30-й день ФВ 99,83 %. Отказы 0,17 %. На 1674-й день ФВ 85,37 %. Отказы 14,63 %.

3. Стадия декомпенсации ЭД и развития РП I–II с 1674-го по 1699-й день (25 дней). ФВ 42,29 %. Отказы 57,71 %.

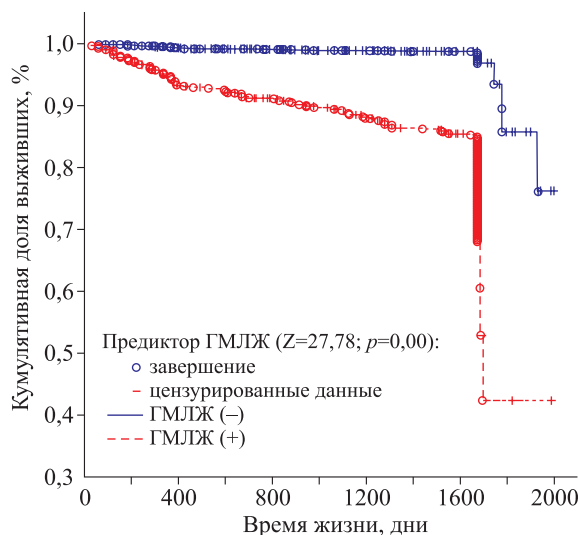


Рис. 7. ФВ в зависимости от воздействия ФР ГЛЖ. РП I–II

Fig. 7. SF depending on exposure to RF LVH. I–II degree RP

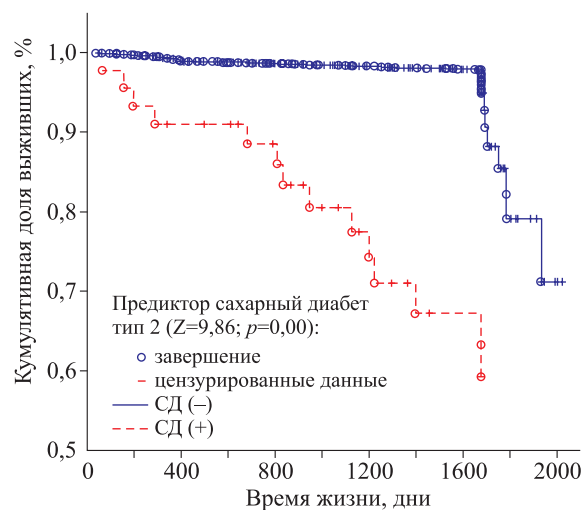


Рис. 8. ФВ в зависимости от воздействия ФР СД тип 2. РП I–II

Fig. 8. SF depending on exposure to RF 2 DM. I–II degree RP

Динамика ФВ при воздействии предиктора «СД» в исходе «РП I–II» имеет два периода (см. рис. 8, табл. 4):

1. Повышение синтетической активности эндотелиоцитов – 60 дней. ФВ 100 %. Отказы 0 %. Стадия компенсации ЭД отсутствует.

Стадия субкомпенсации ЭД отсутствует.

2. Стадия декомпенсации ЭД и развития РП I–II с 60-го по 1674-й день (1614 дней). На 60-й день ФВ 97,80 %. Отказы 2,20 %. На 1674-й день ФВ 59,38 %. Отказы 40,62 %.

Динамика ФВ при воздействии предиктора «ОЖ I» в исходе «РП I–II» имеет три периода (см. рис. 9, табл. 4):

1. Повышение синтетической активности эндотелиоцитов – 60 дней. ФВ 100 %. Отказы 0 %. Стадия компенсации ЭД отсутствует.

2. Стадия субкомпенсации ЭД с 60-го до 1674-го дня (1614 дней). На 60-й день ФВ 99,92 %. Отказы 0,08 %. На 1674-й день ФВ 95,60 %. Отказы 4,40 %.

3. Стадия декомпенсации ЭД и развития РП I–II с 1674-го по 1781-й день (107 дней). ФВ 59,12 %. Отказы 40,88 %.

Динамика ФВ при воздействии предиктора «ОЖ II» в исходе «РП I–II» имеет три периода (см. рис. 10, табл. 4):

1. Повышение синтетической активности эндотелиоцитов – 30 дней. ФВ 100 %. Отказы 0 %. Стадия компенсации ЭД – отсутствует.

2. Стадия субкомпенсации ЭД с 30-го до 1674-го дня (1644 дня). На 30-й день ФВ 99,57 %.

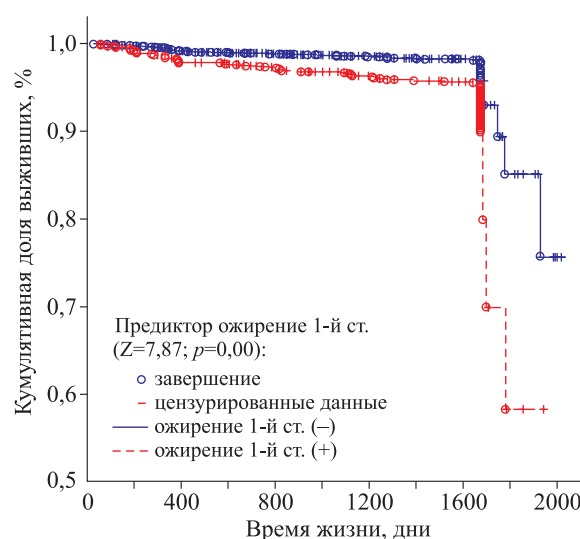


Рис. 9. ФВ в зависимости от воздействия ФР ОЖ I. РП I–II

Fig. 9. SF depending on exposure to RF I OB. I–II degree RP

Отказы 0,43 %. На 1674-й день ФВ 92,78 %. Отказы 7,22 %.

3. Стадия декомпенсации ЭД и развития РП I–II – 1674-й день (0 дней). ФВ 81,86 %. Отказы 18,14 %.

Динамика ФВ при влиянии предиктора «ОЖ III» в исходе «РП I–II» имеет четыре периода (см. рис. 11, табл. 4):

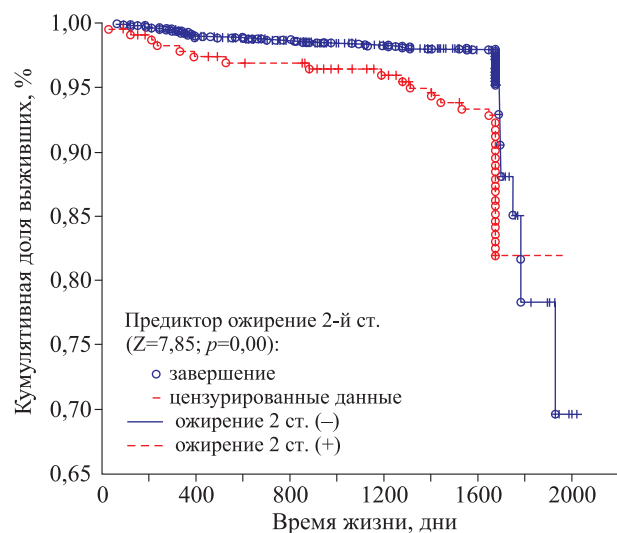


Рис. 10. ФВ в зависимости от воздействия ФР ОЖ II. РП I-II

Fig. 10. SF depending on exposure to RF II OB. I-II degree RP

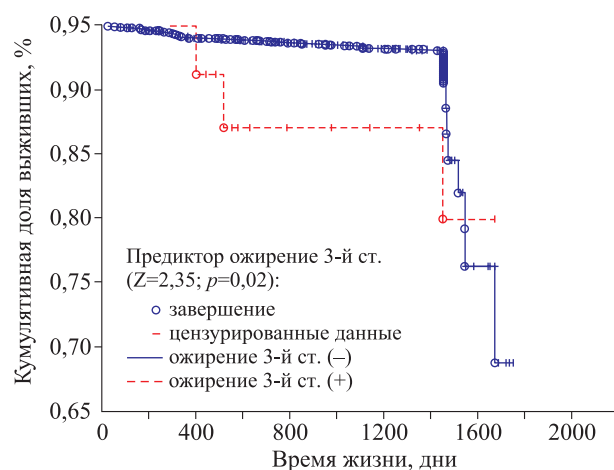


Рис. 11. ФВ в зависимости от воздействия ФР ОЖ III. РП I-II

Fig. 11. SF depending on exposure to RF III OB. I-II degree RP

1. Повышение синтетической активности эндотелиоцитов — 334 дня. ФВ 100 %. Отказы 0 %.
2. Стадия компенсации ЭД с 334-го до 463-го дня (129 дней). ФВ 100 %. Отказы 0 %.
3. Стадия субкомпенсации ЭД с 463-го до 1674-го дня (1211 дней). ФВ 90,87 %. Отказы 9,13 %.
4. Стадия декомпенсации ЭД и развития РП I-II — 1674 дня (0 дней). ФВ 82,61 %. Отказы 17,39 %.

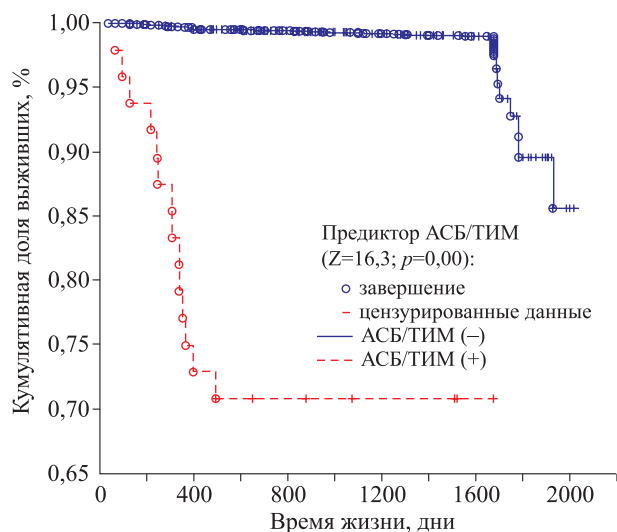


Рис. 12. ФВ в зависимости от воздействия ФР АСБ/ТИМ. РП I-II

Fig. 12. SF depending on exposure to RF ASB/TIM. I-II degree RP

Динамика ФВ при воздействии предиктора «АСБ/ТИМ» в исходе «РП I-II» имеет два периода (см. рис. 12, табл. 4):

1. Повышение синтетической активности эндотелиоцитов — 60 дней. ФВ 100 %. Отказы 0 %. Стадия компенсации ЭД отсутствует. Стадия субкомпенсации ЭД отсутствует.
2. Стадия декомпенсации ЭД и развития РП I-II с 60-го по 489-й день (429 дней). На 60-й день ФВ 95,83 %. Отказы 4,17 %. На 489-й день ФВ 41,66 %. Отказы 58,34 %.

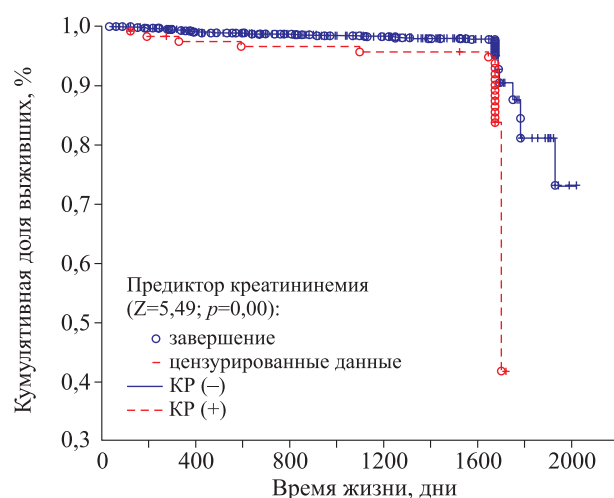


Рис. 13. ФВ в зависимости от воздействия ФР КР. РП I-II

Fig. 13. SF depending on exposure to RF CR. I-II degree RP

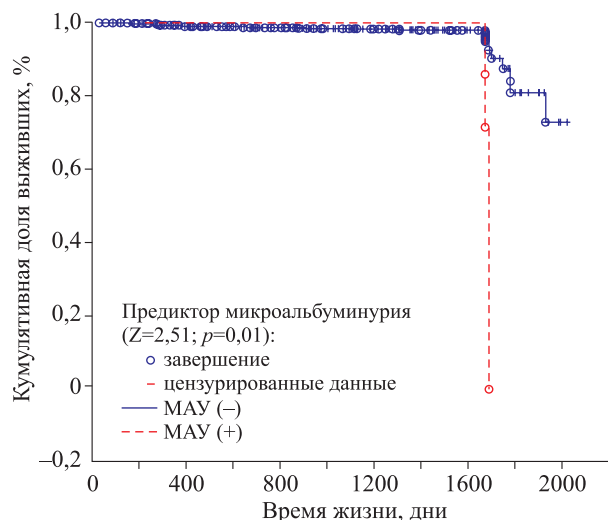


Рис. 14. ФВ в зависимости от воздействия ФР MAU. РП I–II

Fig. 14. SF depending on exposure to RF MAU. I–II degree R

Динамика ФВ при воздействии предиктора «КР» в исходе «РП I–II» имеет три периода (см. рис. 13, табл. 4):

1. Повышение синтетической активности эндотелиоцитов – 122 дня. ФВ 100 %. Отказы 0 %. Стадия компенсации ЭД отсутствует.

2. Стадия субкомпенсации ЭД с 122-го до 1674-го дня (1552 дня). На 122-й день ФВ 99,14 %. Отказы 0,86 %. На 1674-й день ФВ 94,69 %. Отказы 5,31 %.

3. Стадия декомпенсации ЭД и развития РП I–II с 1674-го по 1699-й день (25 дней). ФВ 41,88 %. Отказы 58,12 %.

Динамика ФВ при воздействии предиктора «MAU» в исходе «РП I–II» имеет три периода (см. рис. 14, табл. 4):

1. Повышение синтетической активности эндотелиоцитов – 244 дня. ФВ 100 %. Отказы 0 %.

2. Стадия компенсации ЭД с 244-го по 1674-й день (1430 дней). ФВ 100 %. Отказы 0 %.

Стадия субкомпенсации ЭД отсутствует.

3. Стадия декомпенсации ЭД и развития РП I–II с 1674-го по 1687-й день (13 дней). ФВ 0 %. Отказы 100 %.

Динамика ФВ при воздействии предиктора «курение» в исходе «РП I–II» имеет три периода (см. рис. 15, табл. 4):

1. Повышение синтетической активности эндотелиоцитов – 30 дней. ФВ 100 %. Отказы 0 %. Стадия компенсации ЭД отсутствует.

2. Стадия субкомпенсации ЭД с 30-го до 1674-го дня (1644 дня). На 30-й день ФВ 99,98 %. Отказы 0,02 %. На 1674-й день ФВ 97,82 %. Отказы 2,18 %.

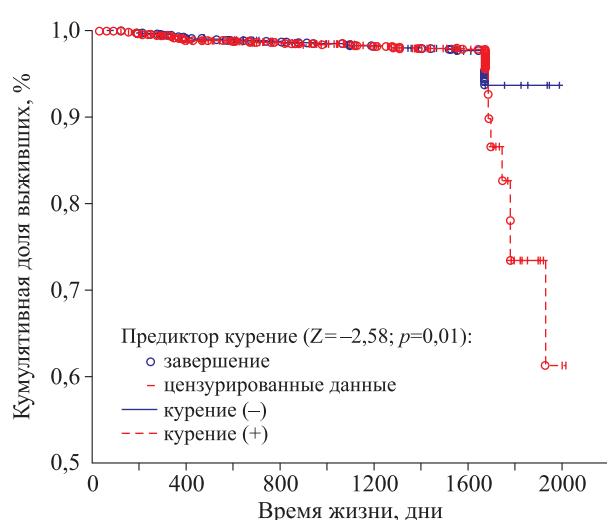


Рис. 15. ФВ в зависимости от воздействия ФР курение. РП I–II

Fig. 15. SF depending on exposure to RF smoking. I–II degree RP

3. Стадия декомпенсации ЭД и развития РП I–II с 1674-го по 1930-й день (256 дней). ФВ 61,21 %. Отказы 38,79 %.

Динамика ФВ при воздействии предиктора «АТ.АО» в исходе «РП I–II» имеет три периода (см. рис. 16, табл. 4):

1. Повышение синтетической активности эндотелиоцитов – 275 дней. ФВ 100 %. Отказы 0 %.

Стадия компенсации ЭД отсутствует.

2. Стадия субкомпенсации ЭД с 275-го до 1674-го дня (1399 дней). На 275-й день ФВ

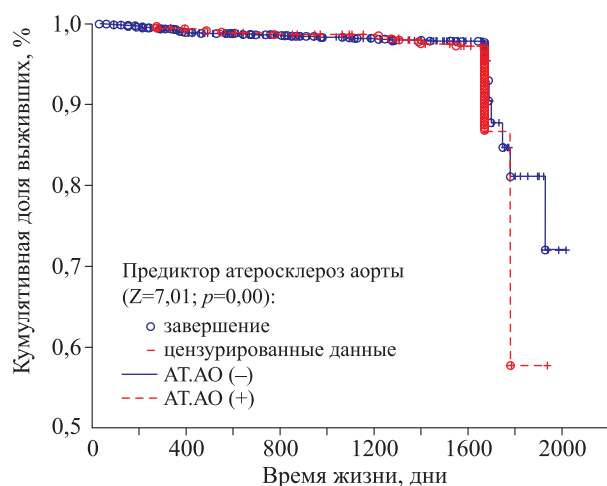


Рис. 16. ФВ в зависимости от воздействия ФР АТ.АО. РП I–II

Fig. 16. SF depending on exposure to RF AT. I–II degree RP

99,78 %. Отказы 0,22 %. На 1674-й день ФВ 97,26 %. Отказы 2,74 %.

3. Стадия декомпенсации ЭД и развития РП I–II с 1674-го по 1780-й день (106 дней). ФВ 57,83 %. Отказы 42,17 %.

Для сопоставления, сравнения качественных и количественных признаков предикторов РП I–II, формирующих ЭД в сетчатке глаза, данные анализа Каплана – Майера представлены в табл. 4.

Обсуждение

По мнению W.C. Aird [23], S.G. Neil et al. [24], ЭД под влиянием факторов среды формируется последовательно: на 1-й стадии повышается синтетическая активность эндотелиоцитов, на 2-й возникает дисбаланс синтеза факторов регуляции гемостаза, тонуса сосудов, барьерной функции, увеличивается проницаемость клетки, на 3-й формируется дистрофия, истощение, быстрый апоптоз, слущивание эндотелиоцитов, на 4-й возникает системная ЭД. Описано три основных типа эндотелиоцитов при атеросклеротическом повреждении каротидного синуса: 1-ю группу представляют ровные темные уплотненные клетки с широкими зонами межклеточных контактов, наибольшую 2-ю – увеличенные клетки неправильной формы с небольшими зонами слипания, выростов цитоплазмы, формирующих дополнительные контакты и расхождения контактов, 3-ю – очень светлые увеличенные эндотелиоциты, находящиеся рядом с дефектом эндотелиального пласта или в его зоне. Они выявляются в количестве, зависящем от размера зоны повреждения. Все типы клеток различаются ультраструктурой (норма, гипертрофия, дистрофия) и метаболической активностью [25].

Также установлена взаимосвязь между ДЛП, абдоминальным ОЖ, АГ, курением и другими ФР и маркерами ЭД при стенокардии и инфаркте миокарда, которая проявляется в увеличении количества слущенных эндотелиоцитов и его изменении в зависимости от стадии ЭД, что подтверждает неоднородность ЭД, различную степень ее проявления и связь с клинической формой болезни. Предложено выделять компенсированную и декомпенсированную стадии ЭД [26]; считается, что негативные факторы среды, влияя на сосудистую стенку, формируют ЭД – процесс динамичный и саморегулируемый [27–29]. Пролонгированное действие ФР сопровождается нарушением одного из звеньев регуляции функций эндотелия и компенсированной (скрытой) ЭД, которая может долго существовать в таком виде, проявляться нараста-

нием апоптоза эндотелиоцитов и маркеров ЭД, но последовательно ведет к прогрессированию болезни, срыву компенсации, дестабилизации функций эндотелия, вазоконстрикции, тромбообразованию и массивной гибели эндотелиоцитов. Авторы считают эти процессы острой декомпенсированной формой, которая последовательно сменяет субкомпенсированную промежуточную и компенсированную форму ЭД, и предполагают, что переход латентной формы ЭД к острой может быть без промежуточной стадии; диагностика этих форм ЭД необходима для прогнозирования и контроля лечения ССЗ [26].

По мнению В.А. Климова, при патологической беременности в фетоплацентарном комплексе ЭД протекает последовательно – гиперактивация, напряжение и истощение [30]. В работе Т.Н. Жевак и соавт. [31] обнаружено прогрессирующее повышение маркеров ЭД параллельно стадиям развития В-клеточного хронического лимфолейкоза. По данным Т.П. Макаровой, ЭД начинает проявляться с I стадии хронической болезни почек [32], на V стадии содержание эндотелина-1 возрастает в 2,5 раза, продукция NO снижается (соотношение NO/эндотелин-1 уменьшается в 5,5 раза), что подтверждает прогрессирование ЭД с клиническими стадиями ХБП. С.Т. Олжасевым и соавт. показана зависимость содержания маркеров ЭД и слущенных эндотелиоцитов в сравнении с контролем при III–IV стадиях рака желудка [33].

Мы выдвинули гипотезу, что скрытое течение РП I–II имеет связь с ее триггерами посредством нарушения ими функций эндотелия МЦР глаза и их прогрессивного развития до появления клиники [23, 24], поскольку:

1. ЭД вовлечена в патогенез и клиническое течение всех известных ССЗ и в исход РП и связана с будущим риском последующих неблагоприятных событий [34, 3–7, 9–11].

2. Методы анализа «выживаемости» изучают закономерности появления и формирования во времени предполагаемого исхода у субъектов наблюдаемой выборки [21].

3. График Каплана – Майера – это ступенчатая функция разделения вероятности развития события, показывающая долю числа субъектов выборки, оставшихся в «живых» на различных этапах времени с начала исследования [21, 35].

4. Переменная отклика в анализе выживаемости – это время до конечной точки и связанные с ней предикторы, которые могут ускорить или отодвинуть события конечной точки [35].

Кривые Каплана – Майера повторяют исключительность доклинического и клинического формирования и прогноза исследуемого исхода

Таблица 5

Опасные временные интервалы и вероятность появления РП I–II степени

Table 5

Dangerous time intervals and the probability of occurrence of grade I–II RP

Предикторы РП I–II / I–II RP predictors (n = 7959)	Весь опасный период / The entire dangerous period			Субкомпенсация ЭД / Subcompensation of ED			Декомпенсация ЭД / Decompensation of ED		
	Время (дни) / Time (days)			Время (дни) / Time (days)			Время (дни) / Time (days)		
	с / from	до / to	Отказы / Failures, %	с / from	до / to	Отказы / Failures, %	с / from	до / to	Отказы / Failures, %
АГ / Arterial hypertension	30	1930	50,77	30	1674	8,29	1674	1930	50,77
АСБ/ТИМ / atherosclerotic plaque/intima-media complex thickening	60	1674	58,34	—	—	—	60	1674	58,34
ГЛЖ / Left ventricular hypertrophy	30	1699	57,71	30	1674	14,63	1674	1699	57,71
МАУ / Microalbuminuria	1674	1687	100	—	—	—	1674	1687	100
СД2 / Diabetes mellitus type 2	60	1674	40,62	—	—	—	60	1674	40,62
КР / Creatininemia	122	1699	58,12	122	1674	5,31	1674	1699	58,12
ИМТ / BMI = 30,0–34,9 кг/м ²	60	1781	40,88	60	1674	4,40	1674	1781	40,88
ИМТ / BMI = 35,0–39,9 кг/м ²	30	1674	18,14	30	1674	7,22	1674	1674	18,14
ИМТ / BMI ≥ 40,0 кг/м ²	463	1674	17,39	463	1674	9,13	1674	1674	17,39
САР ССЗ / Family history of early CVD	30	1930	70,05	30	1674	4,41	1674	1930	70,05
АТ.АО / Aortic atherosclerosis	275	1780	42,17	275	1674	2,74	1674	1780	42,17
ДЛП / Dyslipidemia	60	1930	43,54	60	1674	3,02	1674	1930	43,54
Курение / Smoking	30	1930	38,79	30	1674	2,18	1674	1930	38,79
Все предикторы / All predictors	30	1930	28,87	30	1674	2,23	1674	1930	28,87

[25–33], что подтверждается уникальным ходом кривых каждого триггера РП и всех вместе (см. рис. 3–16, табл. 4) [3, 4].

При фрагментарном увеличении до определения значения точного времени и ФВ мы изучили диаграммы Каплана – Майера и выяснили, что они имеют от точки «0» разный временной отступ. Это время оценили как 1-ю стадию ЭД. После его завершения на 100%-й линии появляется точка отсчета и прямая линия, повторяющая 100%-й результат до какого-то времени. Все субъекты «живы», процессы восстановления функций эндотелия и деструкции уравновешены, клиника исхода у пациентов отсутствует. Данный отрезок на графике оценили как 2-ю стадию ЭД. При пролонгированном влиянии триггерных факторов на ткань органа-мишени постепенно нарушается баланс функций эндотелия, процессы деструкции начинают преобладать. Появляются «отказы» – первые клинические проявления, но они имеют невысокую вероятность, так как единичны, а процессы восстановления еще достаточны. Данный период на диаграмме Каплана – Майера

проявляется постепенным отклонением кривой от 100%-го результата по мере нарастания мощности триггера и процессов повреждения. Это время на графике оценили как 3-ю стадию – субкомпенсация ЭД. В последующем процессы разрушения начинают превосходить процессы восстановления, происходит нарушение систем компенсации эндотелия, появляется явная клиника болезни, совпадающая во времени с 4-й стадией ЭД и отображающаяся на графике резким падением ФВ и резким ростом числа «отказов» [3, 4, 23, 24]. Время опасных прогнозов РП I–II и мощность триггерных влияний предикторов показаны в табл. 5 [3].

ССЗ появляются и формируются задолго до возникновения клинических симптомов [36], но доклинические специфические проявления ЭД конкретных исходов и их патогенетическая доклиническая коррекция остаются неизвестными [37]. J. Deanfield et al., анализируя исследования ЭД, пришли к выводу об отсутствии оптимальной методологии ее изучения и четких диагностических критериев [38]. Это общая нерешенная проблема.

Анализ кривых Каплана – Майера показал, что такие предикторы РП, как АГ, курение, САР ССЗ и АСБ/ТИМ, СД, совпадают по длительности всех стадий ЭД. Это, вероятно, делает их превосходными для взаимодействия между собой и, видимо, позволяет им встраиваться в молекулярные и ультраструктурные негативные влияния друг друга в каждой стадии ЭД и усиливать их эффекты при взаимодействии между собой. Не исключается взаимодействие триггеров на протяжении определенных стадий ЭД, совпадающих по длительности – на I–III стадиях ЭД следующих предикторов: возраст 39–66 лет, АГ, курение, САР ССЗ, ГЛЖ, ОЖ II или ДЛП, ОЖ I, а также КР, ГЛЖ на протяжении IV стадии ЭД. Предикторы РП, согласно предложенной оценке величины триггерного влияния [3, 4], имеют сильный эффект повреждения: ФВ 69,9 % и менее, кроме ФР ОЖ II и ОЖ III, у которых эффект повреждения выражен умеренно. РП I–II формируется в 100 % случаев за 1687 дней негативного влияния МАУ. Все предикторы РП I–II не имеют II стадии ЭД, кроме МАУ и ОЖ III. Предикторы РП I–II: СД, АСБ/ТИМ, МАУ не имеют III стадии ЭД. Стадия декомпенсации ЭД у предикторов ОЖ II, ОЖ III совершается мгновенно. Кривая Каплана – Майера, несущая в себе все факторы РП I–II, которые могут ускорить или отдалить этот исход [35], показала падение ФВ до более высокого ее значения, чем кривые каждого предиктора РП I–II, кроме ОЖ II, ОЖ III (см. табл. 4, 5). Это можно объяснить вмешательством неизвестных протективных факторов в развитие РП I–II (см. рис. 2) и их смягчающим влиянием на суммарную мощность эффекта повреждения и взаимодействием ФР между собой [39]. Предиктор АГ играет наиболее важную роль в формировании РП I–II. При отсутствии АГ РП I–II практически не возникает. Диаграмма Каплана – Майера, не несущая в себе эффект повреждения АГ, почти не отклоняется от 100%-го результата ФВ, смещаясь на 0,09 % (см. рис. 4). Конфаундер ГГ не влияет на ФВ (не разрушает клетку), но повышает риск события РП I–II на 59 %. Конфаундер курение не влияет на риск, но увеличивает вероятность возникновения РП I–II (см. табл. 2–5). Графики формирования и прогрессирования ЭД РП I–II могут стать поводом для проведения прицельных научных исследований специфических ультраструктурных и биохимических процессов деструкции во времени в эндотелиальной клетке МЦР и их количественных значений на каждом этапе повреждения, так как любая гипотеза, основанная на логике знаний и неопровержимом предположении об устойчивой

качественной связи, требует своего завершения – практической проверки, опровержения или подтверждения [40].

Выводы

1. Течение ЭД при воздействии предикторов РП I–II имеет существенные различия и зависит от влияния конкретных ФР, формирующих нарушения функций, повреждение эндотелия и ранние атеросклеротические изменения МЦР смешанного генеза. При одновременном воздействии всех предикторов РП I–II ЭД также имеет свои особенности. Формирование специфических нарушений функций эндотелия, ранних морфологических изменений МЦР не исключается при уникальном наборе ФР в каждом частном случае.

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

3. Время появления развернутой клиники РП I–II и, вероятно, необратимой патологии в поврежденной клетке наступает с 1674-го дня воздействия предикторов РП I–II. Возникновения первых деструктивных изменений в эндотелии МЦР при воздействии предикторов АГ, ГЛЖ, САР ССЗ, ОЖ II, курение следует ожидать с 30-го дня, предикторов АСБ/ТИМ, СД, ОЖ I, ДЛП – с 60-го дня, предикторов МАУ, КР, ОЖ III, АТ.АО – на 1674-й, 122-й, 463-й и 275-й день соответственно. Предикторы РП I–II обладают сильным эффектом повреждения (кроме ОЖ II и ОЖ III, у которых данный эффект выражен умеренно) и реализуются в две, три или четыре стадии ЭД. МАУ обладает 100%-м эффектом разрушения эндотелия МЦР глаза за 1687 дней воздействия. Конфаундер курение не повышает риск, но увеличивает вероятность возникновения РП I–II. Конфаундер ГГ не формирует РП I–II, но повышает риск ее возникновения и прогрессирования.

4. Полученные данные показывают необходимость выяснения специфических маркеров ЭД – предикторов РП I–II и динамики их количественных значений на биохимическом и/или ультраструктурном уровне в процессе формирования и прогрессирования РП I–II с целью восстановления функции клетки и ткани пораженного органа в целом, а также проведения специфического доклинического лечебно-профилактического вмешательства в каждом конкретном случае формирования и прогрессирования РП I–II пока точка приложения терапевтических усилий остается не утраченной.

Список литературы / References

1. Doronin A.A., Pavlina V.A., Sivakova L.V., Gulyaeva I.L. Etiology and pathogenesis of atherosclerosis. *Eur. J. Nat. History*, 2022; (4): 31–35. (In Russ.). [Доронин А.А., Павлина В.А., Сивакова Л.В., Гуляева И.Л. Этиология и патогенез атеросклероза, 2022; (4): 31–35. doi: 10.17513/ejnh.34285].
2. 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. *Рос. кардиол. журн.*, 2014; 1 (105): 7–94].
3. Lazutkina A.Yu. Cardiorescerebrovascular continuum: (Continuum of chronic obliterating lower extremity arteries & Return to sudden cardiac death and chronic kidney disease). Khabarovsk: FESMU, 2019. 276 p. ISBN: 978-5-85797-394-3. (In Russ.). [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. ISBN: 978-5-85797-394-3. <https://elibrary.ru/item.asp?id=46690506>].
4. Lazutkina A.Yu., Gorbunov V.V. The continuum of sudden death. Khabarovsk: FESMU, 2017. 192 p. ISBN: 978-5-85797-364-6 (In Russ.). [Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Континуум внезапной сердечной смерти. Хабаровск: ДВГМУ, 2017. 192 с. ISBN: 978-5-85797-364-6. <https://elibrary.ru/item.asp?id=46690517>].
5. Lazutkina A.Yu., Gorbunov V.V. The continuum of coronary artery disease. Khabarovsk: FESMU, 2018. 332 p. (In Russ.). ISBN: 978-5-85797-383-7. [Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Континуум ишемической болезни сердца. Хабаровск: ДВГМУ, 2018. 332 с. ISBN: 978-5-85797-383-7. <https://elibrary.ru/item.asp?id=36642962>].
6. Lazutkina A.Yu., Gorbunov V.V. Assessing the influence of predictors the development of chronic obliterating diseases of lower-limb arteries. *Angiol. and Vascular. Surg.*, 2016; 22 (4): 30–35. (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): 30–35].
7. Lazutkina A.Yu., Gorbunov V.V. Predictors of chronic kidney disease in workers of locomotive crews. *Clin. Nephrol.*, 2015; (2-3): 21–26. (In Russ.). [Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Предикторы хронической болезни почек у работников локомотивных бригад. *Клин. нефрология*, 2015; (2-3): 21–26].
8. Savin V.A., Pokrovsky M.V., Novikov O.O., Novikova M.Y., Kiseleva T.S. Retinopathy as a part of generalized microangiopathy. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*, 2009; 17 (4): 123–128. (In Russ.). [Савин В.А., Покровский М.В., Новиков О.О., Новикова М.Ю., Киселева Т.С. Ретинопатия как проявление генерализованных микроангиопатий. *Рос. мед.-биол. вестн. им. академика И.П. Павлова*, 2009; 17 (4): 123–128].
9. Chesnokova N.B., Pavlenko T.A., Beznos O.V., Grigor'ev A.V. The role of the endothelin system in the pathogenesis of eye diseases. *Vestnik Oftalmologii*, 2020; 136 (1): 117–123. (In Russ.). [Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А., Безнос О.В., Григорьев А.В. Роль эндотелиновой системы в патогенезе глазных болезней. *Вестн. офтальмологии*, 2020; 136 (1): 117–123. doi: 10.17116/oftalma2020136011117].
10. Nugmanova A.R., Zagidullina A.Sh. Main markers of vascular endothelium dysfunction in primary open-angle glaucoma (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*, 2018; 14 (4): 820–824. (In Russ.). [Нугманова А.Р., Загидуллина А.Ш. Основные маркеры дисфункции сосудистого эндотелия при первичной открытоугольной глаукоме (обзор). *Саратовский науч.-мед. журн.*, 2018; 14 (4): 820–824].
11. Dziedziak J., Zaleska-Żmijewska A., Szaflik J.P., Cudnoch-Jędrzejewska A. Impact of arterial hypertension on the eye: a review of the pathogenesis, diagnostic methods, and treatment of hypertensive retinopathy. *Med. Sci. Monit.*, 2022; 28: e935135. doi: 10.12659/MSM.935135
12. Lazutkina A.Yu. Prediction of cardiovascular diseases and their outcomes in workers of locomotive crews of the Trans-Baikal Railway (Results of a 6-year prospective observation): abstract dissertation. Chita, 2017. 22 p. (In Russ.). [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. 22 с. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30443563>].
13. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Recommendations RMSAH and RSSC. *Cardiovascular. Ther. and Prevention*, 2008; 7 (6); Suppl. 2: 1–32. (In Russ.). [Диагностика и лечение артериальной гипертензии: рекомендации РМОАГ и ВНОК. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2008; 7 (6); (прил. 2): 1–32].
14. Cardiovascular prevention. Recommendations RSSH. *Cardiovascular. Ther. and Prevention*, 2011; 10 (6); Suppl. 2: 1–64. (In Russ.). [Кардиоваскулярная профилактика: Рекомендации ВНОК. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2011; 10 (6); (прил. 2): 1–64].
15. 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» (In Russ.). [Приказ Минздравсоцразвития РФ № 796 от 19.12.2005 «Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к работам, непосредственно связанным с движением поездов и маневровой работой». <http://base.consultant.ru>].
16. Petri M.A., Sebin K. Medical Statistics at a Glance. Transl. Ed. V.P. Leonova. 2nd ed., revised and additional. M.: GEOTAR Media, 2010. 168 p. (In Russ.). ISBN: 978-5-9704-1676-1. [Петри М.А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Пер. под ред. В.П. Леонова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЕОТАР Медиа, 2010. 168 с. ISBN: 978-5-9704-1676-1].

17. Lazutkina A.Yu. Origin of stage I–II retinopathy. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*, 2023; 23 (4): 32–44. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.32-44 (In Russ.). [Лазуткина А.Ю. Происхождение ретинопатии I–II степени. *Аспирантский вестн. Поволжья*, 2023; 23 (4): 32–44. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.32-44].
18. Survival analysis and regression for censored data. STATISTICA. StatSoft, 1995: 3473–3534 (In Russ.). [Анализ выживаемости и регрессия для цензурированных данных. STATISTICA. StatSoft, 1995: 3473–3534].
19. Epidemiological dictionary. Ed. John M. Last. M., 2009. P. 316. (In Russ.). [Эпидемиологический словарь. Под ред. Джона М. Ласта. М., 2009. 316 с. ISBN: 5-00-009629-0].
20. Kornysheva E.A., Platonov D.Yu., Rodionov A.A., Shabashov A.E. Epidemiology and statistics as tools of evidence-based medicine. 2-nd ed. revised and updated. Tver, 2009. 80 p. (In Russ.). [Корнышева Е.А., Платонов Д.Ю., Родионов А.А., Шабашов А.Е. Эпидемиология и статистика как инструменты доказательной медицины. 2-е изд. испр. и доп. Тверь, 2009. 80 с.].
21. Rumyantsev P.O., Saenko V.A., Rumyantseva U.V., Chekin S.Yu. Statistical methods for the analyses in clinical practice. Part 2. Survival analysis and multivariate statistics. *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].
22. Kochetov A.G., Lyang O.V., Masenko V.P., Zhigrov I.V., Nakonechnikov S.N., Tereshchenko S.N. Methods of statistical processing of medical data: Methodological recommendations for residents and graduate students of medical schools, researchers. Moscow: RCSPC, 2012. 42 p. (In Russ.). [Кочетов А.Г., Лянг О.В., Масенко В.П., Жиров И.В., Наконечников С.Н., Терешенко С.Н. Методы статистической обработки медицинских данных: методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников. М.: РКНПК, 2012. 42 с.].
23. Aird W.C. Endothelium as an organ system. *Crit. Care Med.*, 2004; 32 (Suppl. 5): 271–279.
24. Heil S.G., de Vries 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.
25. Evdokimenko A.N. Ultrastructural changes of endothelium in unstable atherosclerotic plaques of carotid sinus. *Int. J. Appl. and Fundamental Res.*, 2015; (11): 639–647 (In Russ.). [Евдокименко А.Н. Ультраструктурные изменения эндотелия в области нестабильных атеросклеротических бляшек каротидного синуса. *Международ. журн. прикл. и фундамент. исследований*, 2015; (11): 639–647].
26. Omelyanenko M.G., Sukhovey N.A., Nazarov S.B., Plekhanov V.G. Clinical significance of endothelial dysfunction in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome in subjects under 55 years of age. *Rus. J. Cardiol.*, 2003; (4): 36–40 (In Russ.). [Омельяненко М.Г., Суховой Н.А., Назаров С.Б., Плеханов В.Г. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST у лиц в возрасте до 55 лет. *Рос. кардиол. журн.*, 2003; (4): 36–40].
27. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans. *Rev. Cardiovasc. Res.*, 1999; 43: 572–579.
28. Vanchutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Europ. Heart J.*, 1997; 18 (Suppl. E): E19–E29.
29. 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.
30. Klimov V.A. Endothelial dysfunction in complicated pregnancy. *Collection of scientific papers of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine*, 2014; 33/34 (1/2): 165–167 (In Ukrain.). [Климов В.А. Эндотелиальная дисфункция при осложненном течении беременности. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*, 2014; 33/34 (1/2): 165–167].
31. Zhevak T.N., Chesnokova N.P., Shelekhova T.V., Bizenkova M.N. The role of impaired functional activity of the endothelium in the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia at various stages of its development. *Med. Sci. Basic Res.*, 2015; (1-6): 1156–1160 (In Russ.). [Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В., Бизенкова М.Н. Роль нарушения функциональной активности эндотелия в патогенезе хронического лимфолейкоза на различных стадиях его развития. *Медицинские науки. Фундаментальные исследования*, 2015; (1-6): 1156–1160].
32. Makarova T.P., Melnikova Yu.S. Endothelial dysfunction and elemental status in children with chronic kidney disease. *Rus. Bull. of Perinatol. and Pediatr.*, 2018; 63 (2): 48–52 (In Russ.). [Макарова Т.П., Мельникова Ю.С. Эндотелиальная дисфункция и элементный статус при хронической болезни почек у детей. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*, 2018; 63 (2): 48–52. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-48-52].
33. Olzhaev S.T., Karibaev K.R. Endothelial dysfunction in patients with stomach cancer: dependence on the stage of malignant neoplasm. *Vestnik of Novgorod State University*, 2017; 106 (8): 32–36 (In Russ.). [Олжаев С.Т., Карибаев К.Р. Эндотелиальная дисфункция у больных раком желудка: зависимость от стадии образования. *Вестн. Новгородского гос. ун-та*, 2017; 106 (8): 32–36].
34. 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.
35. Lang T., Sesik M. How to describe statistics in medicine. A guide for authors, editors and reviewers. Ed. V.P. Leonov. Moscow, Practical medicine, 2011. 480 p. ISBN: 978-5-98811-173-3. (In Russ.). [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. ISBN: 978-5-98811-173-3].
36. Boytsov S.A., Drapkina O.M. Modern content and improvement of high cardiovascular risk strategy in reducing mortality from cardiovascular diseases. *Therapeutic archive*, 2021; 93 (1): 4–6 (In Russ.). [Бойцов С.А., Драпкина О.М. Современное содержание и совершенствование стратегии высокого сердечно-сосудистого риска в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевт. арх.*, 2021; 93 (1): 4–6. doi: 10.26442/00403660.2021.01.200543].
 37. Dzugkoev S.G., Mozhaeva I.V., Takoyeva E.A., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I. Mechanisms of endothelial dysfunction and prospects for correction. *Basic research*, 2014; 4-1: 198–204 (In Russ.). [Дзугкоев С.Г., Можеева И.В., Такоева Е.А., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции. *Фундамент. исследования*, 2014; 4-1: 198–204].
 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. PMID: 15643116.
 39. Zabolotskikh V.V., Vasil'ev A.V., Tereshchenko Yu.P. Synergetic effects during combined impact of physical and chemical factors. *The Proc. of the Samara Scientific Academy of Science*, 2016; 18 (5-2): 290–294 (In Russ.). [Заболотских В.В., Васильев А.В., Терещенко Ю.П. Синергические эффекты при одновременном воздействии физических и химических факторов. *Изв. Самарского науч. центра Российской академии наук*, 2016; 18 (5-2): 290–294].
 40. Babaylov V.K., Lebedeva L.V., Zhuravka E.N. Problem of hypothesis definition. *Biznes Inform*, 2009; 1: 146 (In Ukrain.). [Бабайлов В.К., Лебедева Л.В., Журавка Е.Н. К проблеме дефиниции гипотезы. *Бизнес Информ*, 2009; 1: 146].

Сведения об авторе:

Анна Юрьевна Лазуткина, канд. мед. наук, ведущий инспектор-врач отдела организации медицинской помощи, Хабаровск, Россия, ORCID: 0000-0003-3024-8632, e-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru

Information about the author:

Anna Yu. Lazutkina, candidate of medical sciences, leading inspector-physician of the department of organization of medical care, Khabarovsk, Russia, ORCID: 0000-0003-3024-8632, e-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru

Статья поступила 05.08.2023

После доработки 17.10.2023

Принята к печати 27.10.2023

Received

05.08.2023

Revision received

17.10.2023

Accepted

27.10.2023

