

ОБЗОРЫ

DOI 10.15372/ATER20200205

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕТЧАТКИ ГЛАЗА
ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕА.О. Диреев^{1,2}, И.В. Мунц¹, О.Н. Кулешова¹, Е.В. Маздорова²,
А.Н. Рябиков^{1,2}, С.К. Малютина^{1,2}¹ФГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52²НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Цель. В работе анализируются данные современной литературы (опубликованные с 2005 по 2020 г.) о поражении сетчатки при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) и сахарном диабете. Повреждения сосудистого русла сетчатки и зрительного нерва в современном мире представляют актуальную проблему ввиду существенной распространенности, тяжести необратимых повреждений сетчатки, приводящих к инвалидизации, и в связи с коморбидностью с ССЗ. **Методы.** Выполнен поиск исследований по тематике работы с 2005 по 2020 г. Использовались электронные базы данных Академии Google (<https://scholar.google.ru/>), PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), eLIBRARY.ru (<https://www.elibrary.ru/>) и зарубежных и отечественных журналов, посвященных кардиологии, терапии и офтальмологии. **Результаты.** Анализ литературы показал, что атеросклеротическое поражение микрососудистого русла сетчатки является достоверным фактором риска острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда и мозгового инсульта (МИ). Однако вопрос о тождественности атеросклеротических процессов, протекающих в сосудистом русле сетчатки и в периферических артериях, остается открытым. Гипертензивная ретинопатия (ГР) имеет убедительную связь с МИ, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и смертностью от ишемической болезни сердца (ИБС), подтвержденную в крупных популяционных исследованиях ARIC и Rotterdam Study. Дискуссионным остается вопрос о прогностической значимости ГР в зависимости от ее степени. Имеются последовательные данные о связи ГР с ИБС и ХСН. Диабетическая ретинопатия (ДР) является нейроваскулярным осложнением сахарного диабета. В преимущественно клинических работах представлены свидетельства значения ДР как маркера риска МИ, диабетической периферической нейропатии, кардиальной автономной нейропатии, утолщения комплекса «интима-медия» каротидных артерий, микроальбуминурии. Ряд других крупных клинических работ не показал достоверной ассоциации ДР с МИ. Существенным недостатком изучения

Диреев Артем Олегович – аспирант очного обучения кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3801-6844>, e-mail: dr.direev@gmail.com

Мунц Инна Викторовна – аспирант очного обучения кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4908-3946>, e-mail: healy@mail.ru

Кулешова Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф. кафедры офтальмологии

Маздорова Екатерина Викторовна – канд. мед. наук, н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0415-6478>, e-mail: mazdorova@mail.ru

Рябиков Андрей Николаевич – д-р мед. наук, проф., г.н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9868-855X>; WoS: J-4565-2018, e-mail: a_gyabikov@hotmail.com

Малютина Софья Константиновна – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, НИИТПМ – филиал ФГБНУ ФИЦ ИЦИГ СО РАН; проф. кафедры терапии, проф. гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-0466>; eLibrary SPIN: 6780-9141; WoS: J-1651-2018, e-mail: smalyutina@hotmail.com

связи ДР с ССЗ является дефицит популяционных исследований по данной тематике. **Заключение.** Несмотря на современные методы диагностики и достаточно большое количество исследований сосудистого русла глаза и сетчатки, сведения об их связи с ССЗ остаются недостаточными и противоречивыми, что обусловлено ограниченным объемом выборок, вариабельностью оценок и сложностью патогенеза атеросклероза и ССЗ. Исследование ассоциаций ССЗ с патологией сетчатки в российской популяции с применением автоматических систем оценок микрососудистого русла предоставляет уникальную возможность преодоления ряда противоречивых аспектов и получения новых данных.

Ключевые слова: сетчатка глаза, глазное дно, атеросклероз, нейропатия, глазной ишемический синдром, окклюзия центральной артерии сетчатки, диабетическая ретинопатия, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности, на их долю приходится более 30 % смертей в мире [1]. Высокий показатель смертности мотивирует разработку более современных методов выявления рисков ССЗ. Одним из таких методов можно считать фотофиксацию сетчатки, которая может выполнять три функции. Во-первых, ее можно использовать как уточняющий инструмент в оценке риска ССЗ. Имеются данные, что добавление снимков сетчатки может положительно повлиять на индексы в классификациях существующих рискометров [2, 3]. Во-вторых, фотофиксация сетчатки может играть роль альтернативы существующим подходам оценки риска ССЗ в условиях ограниченных ресурсов. Использование смартфонов со специальными адаптерами для фотофиксации сетчатки удешевляет, а значит, делает доступнее стратификацию риска ССЗ в развивающихся странах. В-третьих, ее можно использовать как специальный скрининг-тест в поликлиниках общего профиля или даже оптических кабинетах.

Возможность выполнения прямой неинвазивной визуализации микрососудистого русла — уникальная особенность сетчатки. Общие анатомические и физиологические характеристики сосудов сетчатки, почек и сердца подтверждают потенциальную полезность оценки сетчатки в качестве канала для стратификации риска системных сосудистых заболеваний. Оценка сосудов сетчатки эволюционировала от офтальмоскопии, которая давала вариабельность оценки на уровне как внешнего, так и внутреннего контроля, до введения цифровой или оцифрованной фотофиксации сетчатки с большей воспроизводимостью и точностью данных [4].

Целью настоящего обзора послужило выполнение систематического обзора исследований, в которых оцениваются патологические изменения сетчатки при ССЗ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выполнен поиск опубликованных исследований по тематике работы с 2005 по 2020 г. По-

иск осуществлялся с использованием электронных баз данных Академии Google (<https://scholar.google.ru/>), PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), eLIBRARY.ru (<https://www.elibrary.ru/>), зарубежных и отечественных журналов, посвященных кардиологии («Кардиология», «Российский кардиологический журнал», «Кардиологический вестник», «Атеросклероз», «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация»), офтальмологии («Вестник офтальмологии», «Офтальмология», «Клиническая офтальмология», «Новое в офтальмологии») и терапии («Терапевтический архив», «Клиническая медицина», «Профилактическая медицина», «Сахарный диабет»).

Использовали следующие ключевые слова для поиска: сетчатка глаза (eye retina), глазное дно (fundus), атеросклероз (atherosclerosis), нейропатия (neuropathy), глазной ишемический синдром (ocular ischemic disease), окклюзия центральной артерии сетчатки (occlusion of the central retinal artery), артериальная гипертензия (hypertension), ретинопатия (retinopathy), сердечно-сосудистые заболевания (cardiovascular disease), диабетическая ретинопатия (diabetic retinopathy).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Поражение сетчатки при атеросклерозе

Ведущей причиной поражений головного мозга, сосудов сердца и нижних конечностей является атеросклероз, развитие которого приводит к стенозированию артериального русла. Скрытое начало течения заболевания, задолго до его клинических проявлений, и наличие предшествующих факторов риска определяют целесообразность профилактических мер в отношении атеросклероза [5]. Атеросклеротическое поражение коронарных и интракраниальных сосудов находится в фокусе внимания медицинского сообщества ввиду тяжести урона, наносимого основными ССЗ — ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе инфарктом миокарда (ИМ) и мозговым инсультом (МИ) [6].

Вопросы профилактики ИМ и МИ среди прочих подходов актуализировали работы, по-

связанные исследованием микрососудистого русла сетчатки [7]. Сосуды сетчатки являются структурой, которая отражает микроваскулярное кровообращение, и показано их значение как прогностических маркеров атеросклероз-ассоциированных ССЗ [8–10]. Учитывая легкую доступность сосудов сетчатки к визуализации микроциркуляторного русла, появляется необходимость оценки, насколько характеристики капилляров сетчатки отражают сосудистое, в том числе капиллярное, русло всего организма.

Имеются данные, что процесс атеросклеротического поражения сонных артерий соответствует аналогичному процессу в сосудах сетчатки, так как анатомически последние являются ответвлением сонных артерий [11]. В одном из недавних исследований выполнена оценка связи сосудистой ретинопатии и атеросклеротического поражения сосудов конечностей, однако несмотря на четкие и уверенные ассоциации ретинопатии с ИБС и МИ авторы получили противоречивые результаты по связям ретинопатии с атеросклерозом периферических артерий [12].

Основным проявлением атеросклеротического поражения сосудистого русла сетчатки является глазной ишемический синдром (ГИС) — симптомокомплекс ишемических поражений артерий глаза и каротидных артерий, объединенный ввиду общности анатомии этих сосудов и протекающих в них патофизиологических процессов. Данный синдром чаще поражает мужчин старше 50 лет [13–15]. В основе патогенеза ГИС лежат два механизма: 1) разрыв атеросклеротической бляшки в стенозированной сонной артерии, приводящий к центральной эмболии и окклюзии центральной артерии сетчатки (ЦАС), которая вызывает острую ишемию кровообращения артерии сетчатки, и 2) атеросклеротическое сужение сонных артерий, сопровождающееся общим уменьшением перфузии сосудов глаза, что приводит к хронической или острой ишемии сетчатки и зрительного нерва [15, 16].

Острые окклюзионные поражения ЦАС бывают двух видов: 1) окклюзия всего ствола артерии сетчатки и 2) окклюзия ветви центральной артерии сетчатки [17]. Пациенты с окклюзией ЦАС часто имеют повышенный риск сердечной и мозговой ишемии, и им показано обследование головного мозга на предмет срочного вмешательства [18, 19].

Данные, полученные в недавних популяционных исследованиях, подтверждают, что окклюзия ЦАС увеличивает риск острого коронарного синдрома (ОКС) и ИМ [20]. В исследовании принимали участие 4816 взрослых тайванцев: 688 человек с окклюзией ЦАС (группа ОЦАС) и случайная выборка, $n = 4128$, ко-

торая была сопоставима с основной группой по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям (сахарный диабет, артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемии, хронические болезни почек и фибрилляция предсердий). 37 пациентов в группе ОЦАС (5,38 %) и 138 человек контрольной группы (3,34 %) имели ОКС ($p = 0,0063$) в течение периода наблюдения, что привело к значительно более высокому риску ОКС в группе ОЦАС (отношение рисков (hazard ratio, HR) 1,67, 95%-й доверительный интервал (95 % confidence interval, 95 % CI) от 1,16 до 2,40). После коррективки на потенциально связанные факторы (конфаундеры) установлено, что HR для ОКС в группе ОЦАС был в 1,72 (95 % CI от 1,20 до 2,47) раза выше, чем в группе контроля. При стратификации по типу ОЦАС скорректированный HR для ОКС составил 3,57 (95 % CI от 2,09 до 6,10) для центральной подгруппы ОЦАС (таблица).

Окклюзия ЦАС повышает также риск ишемических поражений головного мозга, при этом сама окклюзия может развиваться до мозгового инсульта, параллельно ему или после [21, 22]. Из 1655 корейцев с ОЦАС в 2009–2010 гг. у 165 был МИ и/или острый ИМ (ишемический инсульт у 139, геморрагический инсульт у 13 и острый ИМ у 15 человек). Период наблюдения составлял 365 дней до и после возникновения ОЦАС. Относительный риск МИ и/или острого ИМ достиг максимума в течение 1–7 дней после возникновения ОЦАС, повышенный риск присутствовал в течение первых 30 дней, а также был существенно увеличен за 1–90 дней до возникновения ОЦАС. Субанализ только ишемического МИ показал сходные, увеличенные коэффициенты риска (см. таблицу).

Острые артериальные ишемии сетчатки (ЦАС, ветви ЦАС) необходимо признать тяжелыми состояниями глаз, отражающими повышенный риск последующей сердечной и цереброваскулярной ишемии. Все пациенты должны как можно быстрее получить обследование на предмет МИ, включая МРТ [23].

Учитывая прямые ассоциации атеросклеротического поражения сонных артерий с ГИС, помимо артерий сетчатки при атеросклерозе может нарушаться кровоснабжение и зрительного нерва в виде неартеритной переднеишемической оптической нейропатии (nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION). Патофизиология NAION остается плохо понятной и складывается из комбинации системных сосудистых факторов риска (атеросклероз) с местными факторами (на уровне диска зрительного нерва), приводящими к ишемии зрительного нерва. Предполагается, что сосудистый меха-

Связь патологических изменений сетчатки с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Выборка (количество, возраст)	Дизайн исследования	Независимая переменная		Зависимая переменная (исход)	OR/HR/RR (95 % CI)	p	Ссылка
1	2	3		4	5	6	7
n = 184, 35,1 (22,6– 47,8) года	СД1 Перспективное Когортное	Пролиферативная ДР		Нейропатия	OR=2,98 (1,18–7,51)	0,02	Karl- berg C., 2012 [4]
n = 4816, 61,55 ± 15,11 года	ОЦАС Клиническое Когортное	АТ	ОЦАС	ОКС	HR= 3,57 (2,09–6,10)	<0,05	Chang Y., 2015 [20]
			Окклюзия ветви ЦАС		HR=1,27 (0,81–1,99)	<0,05	
n = 1655, 61,6 ± 15,0 года	ОЦАС Клиническое	АТ	За 31–90 сут до ОЦАС	Острый ИМ + ишемический МИ + геморрагический МИ	RR=2,86 (1,66–4,93)	Н.д.	Park S., 2015 [21]
			За 1–30 сут до ОЦАС		RR=6,82 (4,01–11,60)		
			1–30 сут после ОЦАС		RR=14,0 (8,90–22,0)		
				Ишемический МИ	RR=21,50 (12,80–36,0)		
n = 1321, 67 (58– 76) лет	Лакунарный МИ Клиническое Кросс-секционное	ГР	Локальное сужение артериол	Лакунарный МИ	OR= 3,55 (1,77–7,12)	0,25	Lind- ley R.I., 2009 [41]
			Артериовенозное пережатие		OR=1,96 (1,19–3,24)	0,13	
			Усиленный рефлекс с артериол		OR=2,32 (1,42–3,79)	0,004	
n = 2967	ARIC Популяционное Когортное	ГР		Смертность от ИБС	HR=1,33 (1,02–1,83)	0,016	Liew G., 2009 [43]
n = 11612, 60,0 ± 5,6 года	Популяционное Когортное	ГР		ХСН	RR=1,96 (1,51–2,54)	<0,001	Wong T.Y., 2005 [44]
n = 100 616, 61,57 ± 9,7 года	СД2 Метаанализ	Содержание глюкозы в плазме крови натощак		ДР	OR=3,68 (1,01–13,4)	0,049	Zhao Q., 2019 [53]
				Смертность от всех причин	HR 1,28 (1,12–1,46)	0,000	
n = 45633, 64,5 года	СД2 Клиническое	ДР		Нейропатия	OR=2,96 (2,08–4,22)	<0,05	Kostev K., 2014 [62]
n = 600 34,8± 10,1 года (СД1), 58,7± 10,1 года (СД2)	СД1, СД2 Клиническое Кросс-секционное	ДР		Кардиальная автономная нейропатия	СД1: OR=1,13 (1,04–1,41)	0,01	Voul- gari C., 2011 [65]
					СД2: OR=1,24 (1,16–1,35)	0,008	
n = 2870, 58,5 ± 12,2 года	СД2 Клиническое Кросс-секционное	ДР		Утолщение комплекса «интима–медия» сонных артерий	Все: OR=0,078 (0,080–0,262)	<0,001	Li L., 2014 [67]
				Бляшки сонных артерий	Все: OR=1,72 (1,32–2,24) Женщины: OR=0,087 (0,058–0,334) Мужчины: OR=2,17 (1,54–3,5)	<0,001	
						0,005	

Окончание таблицы

1	2	3	4	5	6	7
$n = 50180$, $73,4 \pm 10,6$ года	СД2 Клиническое	ДР	Ишемический МИ	HR=1,11 (0,95–1,30)	0,204	Chou A., 2016 [70]
$n = 4803$, $37,4 \pm 11,8$ года	FNDS СД1 Клиническое	Тяжелая ДР	МИ	HR=3,0 (1,9–4,5)	<0,05	Hagg S., 2013 [71]
			Ишемический МИ	HR=2,7 (1,6–4,4)	<0,05	
			Геморрагический МИ	HR=3,9 (1,7–8,9)	<0,05	
$n = 824$, $57,8 \pm 4,9$ года	СД2 Клиническое	ДР	Смертность от ССЗ	HR=1,34 (0,98–1,83)	0,003	Juuti- lainen A., 2007 [72]
			Смертность от ИБС	HR=1,30 (0,86–1,96)	0,020	
		Пролиферативная ДР	Смертность от ССЗ	HR=3,17 (1,38–7,30)	<0,001	
			Смертность от ИБС	HR=4,98 (2,06–12,06)	<0,001	
			Смертность от всех причин	HR 1,28 (1,12–1,46)	0,000	

Примечание. Во все выборки входили лица обоего пола; ARIC – Atherosclerosis Risk in Communities OR – отношение шансов (odds ratio); p – статистическая значимость; RR – относительный риск (relative risk); АТ – атеросклероз; ГР – гипертоническая ретинопатия; Н.д. – нет данных; СД1 – сахарный диабет 1 типа; СД2 – сахарный диабет 2 типа; FNDS – Finnish Diabetic Nephropathy Study.

низм NAION включает локализованный атеросклероз и острую недостаточную перфузию из коротких задних цилиарных артерий, а не тромбоз эмболию, как при окклюзии ЦАС [24, 25]. Однако согласно недавнему исследованию частота фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца схожа у пациентов с окклюзией ЦАС и с NAION несмотря на различие механизмов поражения. Таким образом, хотя NAION и не является эмболической болезнью, она имеет общие сосудистые факторы риска с облитерирующими нарушениями кровоснабжения сетчатки [26]. Большое количество исследований продемонстрировало связь переднеишемической оптической нейропатии с мужским полом, а также с множеством сосудистых факторов риска, включая дислипидемию, диабет, АГ, гиперкоагуляцию, анемию [27–29].

Поражение сетчатки при артериальной гипертензии

АГ – один из ведущих факторов риска смертности от ССЗ, ею страдают более 1 млрд человек. Старение создает предпосылки для увеличения распространения АГ, частота которой к 2025 г. достигнет около 1,5 млрд человек. Высокое артериальное давление (АД) – главная глобальная причина преждевременной смерти (в 2015 г. – почти 10 млн смертельных случаев).

АГ также главный фактор риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), фибрилляции предсердий, хронической болезни почек и снижения когнитивных способностей в пожилом возрасте [30]. Кроме того, высокое АД оказывает сильное воздействие на сосудистое русло глаза, что приводит к тяжелым повреждениям сетчатки и зрительного нерва.

Гипертензивная ретинопатия (ГР), наиболее распространенное проявление АГ, развивается вследствие острого подъема и/или хронически высокого АД. В качестве маркеров гипертонического повреждения сетчатки, отражающих серьезность и продолжительность повышения АД, выступают разнообразные изменения сосудов сетчатки [30–33]. Клинические проявления повреждений сетчатки оценены в разных классификациях и разными авторами. Классической считается классификация Кита–Уодженера–Баркера (KWB) [34], выделяющая четыре уровня повреждений сетчатки: стадия 1 (сужение), стадия 2 (артериовенозные перекрестия), стадия 3 (кровоотечения и экссудаты) и стадия 4 (отек зрительного нерва). Несмотря на распространенность данная классификация имеет ряд недостатков, к которым можно отнести сложность в дифференцировке 1-й и 2-й стадий в практической деятельности. Более того, не обнаружено достоверной корреляции стадии ретинопатии с уровнем АД [31].

По этим причинам Р. Mitchell и Т.У. Wong в 2004 г. предложили упрощенную версию классификации, которая объединяла стадии 1 и 2 KWB [35]. Система оценки Митчелла–Вонга выделяет следующие типы ГР: легкий — общее сужение артериол, центральное сужение артериол, артериовенозные перекрестия, отражение стенки артериол (симптом медной или серебряной проволоки) или комбинация этих знаков; умеренный — кровотечения (в виде пятна или точки), микроаневризмы, твердые и мягкие экссудаты или комбинация этих знаков; злокачественный — признаки умеренной ретинопатии в сочетании с отеком диска зрительного нерва, наличие сильно повышенного АД (систолическое АД, равное или выше 180 мм рт. ст., и/или диастолическое АД, равное или выше 120 мм рт. ст.).

Появление оптической когерентной томографии (ОКТ) позволило предложить новую классификацию ГР с выделением легкой, умеренной, злокачественной без субретинального отека и злокачественной с субретинальным отеком. Авторы полагают, что установленные на основе ОКТ уровни ретинопатии лучше соотносятся с максимально скорректированной остротой зрения в отличие от классификации KWB [33].

Так как сетчатка представляет собой самую доступную структуру для изучения и визуализации микрососудистого русла организма, появление программных пакетов распознавания сосудов сетчатки, точное измерение диаметра сосуда, его извитость формируют новый поток данных, требующих надежной интерпретации, поскольку сетчатка может иметь высокий прогностический потенциал в части оценки рисков ССЗ.

Однако прогностическое значение оценки ГР у пациентов с АГ было подвергнуто сомнению [36]. На основании этого Европейское общество артериальной гипертензии (ESH) и Европейское общество кардиологов (ESC) в 2013 г. ставили под сомнение способности градирования 1-й и 2-й стадий ГР (по классификации KWB), так как возникала проблема внешней и внутренней воспроизводимости их оценки офтальмологами [37]. В пересмотренной в 2018 г. редакции рекомендаций ESH/ESC по менеджменту АГ [30] выявление ГР остается одним из главных диагностических критериев поражения органов-мишеней и указывает на прогноз.

Сосуды сетчатки и головного мозга имеют схожие эмбриологические, анатомические и физиологические признаки, таким образом, сетчатка — это «окно в мозг» [38, 39]. Кроме того, ряд популяционных исследований продемонстрировал корреляцию между изменениями сосудов сетчатки, с одной стороны, и деменцией и когнитивными нарушениями — с другой [39]. При-

знаки ГР, включающие артериовенозное пережатие, любая ретинопатия, а также ее компоненты были связаны с прогрессией лейкоареоза и мозговой капиллярной болезнью [40].

Другие исследования продемонстрировали, что определенные признаки ГР могут позволить установить типы МИ. Так, в многоцентровом изучении пациентов с острым МИ различные гипертонические признаки ретинопатии были связаны с определенными подтипами инсульта: сужение артериол сетчатки — с лакунарным инсультом, ретинальные кровоизлияния — с кровоизлияниями в мозг [41]. В кросс-секционном исследовании R.I. Lindley et al. проводилась оценка ассоциации острого лакунарного инсульта с картиной микрососудистого русла сетчатки. В нем принимал участие 1321 пациент в возрасте от 19 до 94 лет с острым ишемическим инсультом (31 % с лакунарным инсультом). После поправки на возраст, пол, место исследования, историю курения, АГ и СД у пациентов с лакунарным инсультом были более вероятны, чем у больных с другими подтипами инсульта, изменения микрососудов, фокальные сужения артериол, артериовенозное давление и усиленный рефлекс от стенки артериол (см. таблицу). В крупном популяционном исследовании Rotterdam Study [42] большой калибр венул сетчатки был связан с повышенным риском МИ (в частности, внутримозгового кровоизлияния) в популяции.

Если изменения капилляров сетчатки предшествуют развитию нарушений в капиллярах мозга, значит, мы можем установить звено, в котором могли бы быть приняты превентивные меры. Будущие исследования могли бы оценить полезность показателей, получаемых при исследовании сетчатки, в качестве индикатора потребности в более агрессивном сосудистом контроле факторов риска [40].

Значение оценки сосудов сетчатки не ограничивается головным мозгом. Показана связь ГР с другими ССЗ, включая увеличенный риск ИБС [43] и застойной ХСН [44]. В популяционном исследовании ARIC [43] ГР оценивалась как предиктор смертности от коронарных заболеваний в группе из 2967 человек, 199 из которых страдали СД2 (см. таблицу). За 12 лет 353 участника (11,9 %) скончались от ИБС. ГР наблюдалась у 57 (28,6 %) человек с СД2 и у 268 (9,7 %) без него. После поправки на сердечно-сосудистые факторы риска ретинопатия оставалась независимым предиктором смерти от ИБС как у людей с СД2 (HR = 2,21, 95 % CI от 1,20 до 4,05), так и у лиц без диабета (HR = 1,33, 95 % CI от 1,02 до 1,83). Т.У. Wong et al. [42] анализировали ГР с риском ХСН у 11612 участников когорты ARIC в возрасте от 49 до 73 лет.

Общая заболеваемость ХСН за 7 лет составила 5,4 % (492 случая). У больных ГР частота развития ХСН была выше, чем у пациентов без ретинопатии (соответственно 15,1 и 4,8 %, $p < 0,001$). После учета возраста, пола, расы, существовавшей ранее ИБС, среднего АД, СД2, уровня глюкозы и холестерина, курения, индекса массы тела и места исследования установлено, что наличие ГР увеличивает риск развития ХСН в 2 раза (см. таблицу).

В последнее время можно отметить ряд успехов в изучении ГР, в том числе фотофиксацию сосудистой сети сетчатки, последующий анализ изображений с помощью специального программного обеспечения, а также генетические исследования. Все вышеперечисленное позволяет не только пополнить знания о патофизиологических механизмах ГР, но и разработать новые методы лечения поражения органов-мишеней при АГ [45].

Поражение сетчатки при сахарном диабете

Распространенность СД2 по прогнозам увеличится с 463 млн случаев в 2019 г. до 642 млн к 2040, а это значит, что осложнения диабета станут еще более серьезной проблемой [46]. Одним из осложнений СД2 является ДР, распространенность и скорость прогрессирования которой у пациентов коррелирует с длительностью СД. ДР остается главной причиной предотвратимой слепоты у трудоспособного населения в развитых странах [47–49].

Общепризнанным долгое время являлось суждение, что в основе ДР лежит нарушение микроциркуляции в измененных капиллярах (микроангиопатия), однако увеличивается количество данных, свидетельствующих о нейродегенеративных процессах, предшествующих расстройству микроциркуляции [50, 51]. Таким образом, ДР может быть установлена и без наличия капиллярных нарушений. К примеру, Американская ассоциация диабета (ADA) определила ДР как нейроваскулярное осложнение диабета [52].

Клинические проявления диабетических повреждений сетчатки приведены в классификации ДР, принятой Общероссийской общественной организацией «Ассоциация врачей-офтальмологов» в 2019 г. [53] для применения в амбулаторной практике. В ней выделяют три стадии заболевания: 1) непролиферативная — микроаневризмы, мелкие интравитреальные кровоизлияния, отек сетчатки, твердые и мягкие экссудативные очаги; 2) препролиферативная — присоединение венозных аномалий (четкообразность, извитость, «петли»), множество мягких и твердых экссудатов, интравитреальные микрососудистые анома-

лии, крупные ретинальные геморрагии; 3) пролиферативная — неоваскуляризация диска зрительного нерва и/или других отделов сетчатки, ретинальные, преретинальные и интравитреальные кровоизлияния (гемофтальм), образование фиброзной ткани в области кровоизлияний и по ходу неоваскуляризации.

Основными факторами риска развития ДР является продолжительность СД2, плохой гликемический контроль (высокий уровень гликированного гемоглобина, HbA1c) и наличие сопутствующей АГ. К факторам риска также можно отнести высокий индекс массы тела, беременность, а также хирургию катаракты [49]. Колебания содержания глюкозы в плазме крови также являются фактором, способным предсказать развитие и прогрессию ДР. Введение непрерывного контроля уровня глюкозы крови (фиксирующего ее профиль за многие дни) обеспечило возможность развивать метрики гликемического контроля, передающие ценную информацию, кроме того, подкрепляемую уровнем HbA1c. В недавнем систематическом обзоре и метаанализе Q. Zhao et al. обобщенно показали, что высокие колебания концентрации глюкозы в крови тесно связаны с риском ДР [54].

Существует доказанная прямая связь между уровнем глюкозы крови и прогрессией ДР. В исследовании UKPDS стабилизация содержания глюкозы привела к снижению на 39 % показаний к лазерной коагуляции сетчатки в случае СД2 [55]. Контроль гликемии среди людей с СД1 в исследовании Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) уменьшил риск новой ретинопатии на 76 % и прогрессии существующей на 54 % [56]. Новые данные гласят, что, удерживая уровень HbA1c ниже 7,6 %, можно предотвратить пролиферативную ДР в течение максимум 20 лет у пациентов с СД1 [57]. Несмотря на то что установлена связь между гликемическим контролем и прогрессией ДР, имеются и свидетельства ухудшения ДР на фоне быстрой стабилизации гликемии до нормальных значений. Ухудшение наблюдалось у 13,1 % из 711 пациентов с СД1, переведенных на интенсивное лечение (DCCT), по сравнению с 7,6 % из 728 пациентов на традиционном лечении [58]. Подобный феномен наблюдался и у пациентов с СД2 после быстрого улучшения уровня глюкозы крови, при переходе от таблетированных препаратов или только диеты к инсулинотерапии [59, 60].

Прогрессирование ДР, наблюдаемое в ранний период интенсивного гликемического контроля, проявляется увеличением мягких экссудатов, типичной особенностью ишемии сетчатки. Гипогликемия усиливает ишемию сетчатки [61],

поэтому можно предположить, что применение противодиабетических препаратов более низкой мощности с постепенным увеличением воздействия было бы оправданным с целью профилактики ухудшения течения ДР.

Диабетическая ретинопатия — один из самых важных системных индикаторов повреждения микроциркуляторного русла. Недавний систематический анализ представил доказательства связи между ДР и другими осложнениями диабета, а также микро- и макрососудистыми заболеваниями [62]. Хотя многие из этих ассоциаций были выявлены при единовременных и ретроспективных исследованиях, некоторые подтверждены в проспективных исследованиях, изучающих влияние традиционных и других факторов риска.

ДР связана с диабетической периферической нейропатией [63, 64] и сердечной автономной нейропатией [65, 66]. К. Kostev et al. [63] в своем ретроспективном анализе исследовали распространенность и факторы риска нейропатии у пациентов с СД2. В исследование включены данные выборки историй болезни 45 633 пациентов Германии и Великобритании. Распространенность диагностированной нейропатии составила 5,7 % (95 % CI 5,5–5,9 %) в Германии и 2,4 % (95 % CI 1,9–2,9 %) в Великобритании. В Германии факторами, независимо ассоциированными с нейропатией при пошаговой логистической регрессии, были возраст (> 70 лет: OR = 2,1; 95 % CI 1,6–2,8), ДР (OR = 3,0; 95 % CI 2,1–4,2), болезнь периферических артерий (OR = 1,9; 95 % CI 1,4–2,5), лечение инсулином (OR = 4,6; 95 % CI 3,5–6,2) и пероральными противодиабетическими препаратами (OR = 1,6; 95 % CI 1,2–2,0). В Великобритании к факторам риска отнесли мужской пол (OR = 1,4; 95 % CI 1,01–1,9), нефропатию (OR = 1,7; 95 % CI 1,2–2,5), болезнь периферических артерий (OR = 1,5; 95 % CI 1,1–2,1), гипотензивные средства (OR = 1,7; 95 % CI 1,1–2,5), лечение инсулином (OR = 2,1; 95 % CI 1,1–3,8) и таблетированными диабетическими препаратами (OR = 1,4; 95 % CI 1,01–1,8).

Интересные данные предоставили С. Voulgari et al. [66] по связи СД1 и СД2 с кардиальной автономной нейропатией (КАН). Всего было обследовано 600 пациентов (СД1, $n = 200$; СД2, $n = 400$), КАН диагностирована соответственно у 42,0 и 44,3 % больных СД1 и СД2. Мультивариантный логистический регрессионный анализ показал, что при СД1 риск (OR; 95 % CI) КАН ассоциировался с увеличением окружности талии (1,36; 1,01–2,02), систолического АД (1,16; 1,03–1,31), АГ (1,19; 1,03–2,67), курением (1,10; 1,12–1,40), содержанием глюкозы в плазме крови натощак (1,01; 1,00–1,01), HbA1c (1,69; 1,07–

2,76), наступлением пубертатного диабета (1,08; 1,03–1,24), уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (1,01; 1,00–1,02), триглицеридов (1,58; 1,24–1,48), ДР (1,13; 1,04–1,41), периферической нейропатией (2,53; 1,07–2,99), скоростью клубочковой фильтрации (0,93; 0,87–0,99) и микроальбуминурией (1,24; 1,12–1,36). Тот же анализ при СД2 показал, что шансы КАН ассоциированы с аналогичными показателями — увеличением окружности талии (1,08; 1,00–1,39), систолического АД (1,06; 1,02–1,12), АГ (1,50; 1,24–2,03), курением (1,22; 1,14–1,49), длительностью СД2 (1,20; 1,09–1,34), уровнем глюкозы натощак (1,21; 1,12–1,31), HbA1c (1,25; 1,08–1,45), уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (1,35; 1,04–1,75), триглицеридов (1,30; 1,00–1,68), наличием ДР (1,24; 1,16–1,35), периферической нейропатии (1,79; 1,07–2,01), скоростью клубочковой фильтрации (0,96; 0,95–0,97) и микроальбуминурией (1,20; 1,14–1,36).

На сегодняшний день нет данных о связи нейродегенерации сетчатки с периферической нейропатией. Однако появились сведения о корреляции между потерей волокон внутреннего слоя сетчатки и уменьшением вегетативной регуляции [67]. Кроме того, L.X. Li et al. [68] указали на независимую связь ДР с признаками атеросклероза, а именно с увеличением толщины комплекса «интима-медия» (ТИМК) сонных артерий у мужчин и женщин с СД2 и с наличием каротидных бляшек у мужчин с СД2. В этом перекрестном исследовании приняли участие 2870 пациентов с СД2, в том числе 1602 мужчины в возрасте 15–90 лет и 1268 женщин в возрасте 17–88 лет. Артериосклеротическое поражение сетчатки и ДР выявлялись с помощью цифровой фотографии глазного дна с использованием стандартизированного протокола. Ретинальные микрососудистые аномалии (РМА) определялись как наличие артериосклеротического поражения сетчатки или ДР. Атеросклеротические поражения сонных артерий, включая ТИМК, атеросклеротические бляшки и стеноз (по данным ультразвукового доплерографического исследования) сравнивали у пациентов с РМА и без них. Величина ТИМК у мужчин и женщин, страдающих диабетом с РМА, была значительно больше, чем у пациентов без РМА, после учета возраста (соответственно $0,88 \pm 0,21$ и $0,77 \pm 0,20$ мм для мужчин, $p = 0,002$; $0,84 \pm 0,19$ и $0,76 \pm 0,21$ мм для женщин, $p = 0,002$). Распространенность каротидных бляшек также была заметно выше у больных с РМА после поправки на возраст (соответственно 54,3 и 23,9 % для мужчин, $p = 0,001$; 48,4 и 32,0 % для женщин, $p = 0,046$). При этом не наблюдалось существенных различий в распространенности каро-

тидных стенозов у мужчин или женщин с РМА и без них. После контроля множества связанных факторов среди лиц с СД2 РМА независимо ассоциировались с увеличением ТИМК у мужчин (коэффициент регрессии $\beta = 0,067$, 95 % CI 0,026–0,269, $p = 0,018$) и женщин ($\beta = 0,087$, 95 % CI 0,058–0,334, $p = 0,005$) и были тесно связаны с наличием бляшек сонных артерий (OR = 2,17, 95 % CI 1,54–3,05, $p = 0,001$) у мужчин (для женщин зависимость не была статистически значимой, OR = 1,38, 95 % CI 0,91–2,08, $p = 0,129$).

Также хорошо установлена связь АГ с ДР. UKPDS показало, что за 9 лет наблюдения в группе с контролируемым АД частота прогрессии ретинопатии и риск ухудшения остроты зрения снизились соответственно на 34 и 47 % по сравнению с группой, где не было коррекции АД [69]. В недавнем эпидемиологическом исследовании (13 473 участника) установлено, что АГ является независимым фактором риска и для ДР легкой или средней степени тяжести, и для ДР тяжелой степени [70].

Помимо микрососудистых (капиллярных) осложнений ДР связана и с макрососудистыми осложнениями, а именно с цереброваскулярными (геморрагическим и ишемическим МИ), сердечно-сосудистыми (атеросклерозом, ИБС) и осложнениями (трофические язвы нижних конечностей, диабетическая стопа) [61, 70–72]. Например, в клиническом исследовании A. Juutilainen et al. [73], в котором приняли участие 824 финна (425 мужчин и 399 женщин) с СД2, выявлены ассоциации ДР с риском ИБС и ССЗ. В мультивариантной модели Кокса отношения рисков (HR (95 % CI)) смертности от всех причин, ССЗ и ИБС у мужчин составили соответственно 1,34 (0,98–1,83), 1,30 (0,86–1,96) и 1,18 (0,74–1,89) для фоновой ДР, 3,05 (1,70–5,45), 3,32 (1,61–6,78) и 2,54 (1,07–6,04) для пролиферативной ДР, у женщин – соответственно 1,61 (1,17–2,22), 1,71 (1,17–2,51) и 1,79 (1,13–2,85) для фоновой ДР, 2,92 (1,41–6,06), 3,17 (1,38–7,30) и 4,98 (2,06–12,06) для пролиферативной ДР.

С другой стороны, в общенациональном исследовании Y. Chou et al. [71] в Тайване получены иные результаты. В работе изучался риск ишемического МИ у больных СД2 с микрососудистыми осложнениями и без них на основе Национальной базы данных медицинского страхования Тайваня (с данными о лицах, находившихся на обследовании и лечении с 01.01.96 по 31.12.11). Фибрилляция предсердий и СД2 были определены в качестве диагноза выписки; исключали получавших антитромботическую терапию препараты; конечной точкой был ишемический МИ. Из 50 180 пациентов с фибрилляцией предсердий и СД2 у большинства не было

микрососудистых осложнений (72,7 %), у 2,6 % выявлена ДР, у 8,4 % – диабетическая нефропатия и у 16,1 % – диабетическая нейропатия. Ишемический МИ произошел у 6003 пациентов с ежегодным риском 4,74 %. Частота ишемического МИ у пациентов с ДР, нефропатией или нейропатией (5,07, 4,77 или 5,20 на 100 человеко-лет) была выше, чем у лиц с СД2 без микрососудистых осложнений (4,65 на 100 человеко-лет). Однако после поправки на множественные факторы различия были незначимыми. Таким образом, в большой общенациональной группе лиц с фибрилляцией предсердий и СД2 риск ишемического МИ был одинаковым у пациентов с микрососудистыми осложнениями и без них. Это позволяет предположить, что стратификация риска МИ у этих пациентов не требует включения диабетической ретинопатии, нефропатии и нейропатии (см. таблицу).

Нужно отметить, что ДР, микроальбуминурия и периферическая нейропатия могут являться более весомыми предикторами ССЗ, чем классические факторы риска, такие как гиперхолестеринемия и АГ [74, 75]. Так, C. Karlberg et al. [75] изучали пролиферативную ретинопатию как маркер идиопатической нефропатии в клинической когорте жителей Финляндии и Дании с СД1, а также поперечные связи между нефропатией и ретинопатией у выживших пациентов в отдаленном периоде той же когорты. Обследовано 184 пациента в 1981–1982 гг. (исходный уровень) и в 2007–2008 гг. (последующее наблюдение). Оценивали ретинопатию (офтальмоскопия в начале исследования и цифровые фотографии глазного дна с девятью полями при последующем наблюдении) и нефропатию. Проллиферативная ретинопатия присутствовала у 15,8 % пациентов в начале исследования. При наблюдении пациенты с пролиферативной ретинопатией были более склонны к макроальбуминурии (соответственно 20,7 и 6,5 %), чем пациенты без пролиферативной ретинопатии в начале исследования. С поправкой на базовый возраст, пол, продолжительность СД, курение, содержание HbA1c, АД относительный риск нефропатии (микро- и макроальбуминурии, вместе взятые) составил 2,98 (95 % CI 1,18–7,51, $p = 0,02$) для пациентов с пролиферативной ретинопатией в начале исследования по сравнению с пациентами без таковой.

ВЫВОДЫ

1. Микрососудистое русло сетчатки является самым доступным методом визуализации капилляров и представляет возможности исследования риска ССЗ. По опубликованным данным, атеросклеротическое поражение микрососудистого

русла сетчатки служит фактором риска острого коронарного синдрома, ИМ и МИ. Однако вопрос тождественности атеросклеротических процессов в сосудистом русле сетчатки и в периферических артериях остается открытым.

2. Для ГР, являющейся распространенным осложнением АГ, показана убедительная и последовательная связь с МИ, ХСН и смертностью от ИБС. Дискутабельным остается вопрос о прогностической значимости ГР в зависимости от ее степени. Разброс данных в популяционных исследованиях ГР может быть связан с методологической вариабельностью оценок.

3. ДР представляет собой нейроваскулярное осложнение СД и служит системным индикатором повреждения микроциркуляторного русла. В клинических работах представлены свидетельства значения ДР как маркера риска МИ, диабетической периферической нейропатии, кардиальной автономной нейропатии, утолщения комплекса «интима-медия» каротидных артерий, микроальбуминурии, но в ряде других крупных клинических работ не получено достоверной ассоциации ДР с МИ. Существенным недостатком изучения связи ДР с ССЗ является дефицит популяционных исследований по данной тематике.

4. Несмотря на широкое применение современных методов диагностики и достаточно большое количество исследований сосудистого русла глаза и сетчатки, данные по их связи с ССЗ остаются недостаточными и противоречивыми, что обусловлено ограниченным объемом исследованных выборок и сложностью патогенеза атеросклероза, который имеет ряд общих патогенетических звеньев с АГ и СД2. Крупные новые исследования с применением визуализации сосудов сетчатки и автоматизированных систем обработки изображений целесообразны как для оценки прогностического значения поражения сетчатки, так и для профилактики прогрессирования поражения глаза как органа-мишени при распространенных ССЗ.

Финансирование. Исследование поддержано Российским научным фондом (проект № 14-45-00030) и Государственным заданием РАН (№ АААА-А17-117112850280-2).

ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization. Global diffusion of eHealth: making universal health coverage achievable: report of the third global survey on eHealth. World Health Organization, 2017.
- Ho H., Cheung C.Y., Sabanayagam C., Yip W., Ikram M.K., Ong P.G., Mitchell P., Chow K.Y., Cheng C.Y., Tai E.S., Wong T.Y. Retinopathy signs improved prediction and reclassification of cardiovascular disease risk in diabetes: a prospective cohort study. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 1–8. doi:10.1038/srep41492
- Cheung C.Y.L., Tay W.T., Ikram M.K., Ong Y.T., De Silva D.A., Chow K.Y., Wong T.Y. Retinal microvascular changes and risk of stroke: the Singapore Malay Eye Study. *Stroke*. 2013; 201344 (9): 2402–2408. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001738
- Wagner S.K., Fu D.J., Faes L., Liu X., Huemer J., Khalid H., Ferraz D., Korot E., Kelly C., Balaskas K., Denniston A. K., Keane P. A. Insights into systemic disease through retinal imaging-based ophthalmics. *Translat. Vision Sci. & Technol.* 2020; 9 (2): 6–6. doi: 10.1167/tvst.9.2.6
- Жданов В.С., Дробкова И.П., Галахов И.Е. Эпидемиологические морфологические исследования атеросклероза. *Кардиол. вестн.* 2015; 10 (1): 52–57. [Zhdanov V.S., Drobkova I.P., Galakhov I.E. Epidemiologicheskie i morfologicheskie issledovaniya ateroskleroza. *Cardiologicheskii vestnik*. 2015; 10 (1): 52–57 (In Russ.).]
- Ma Y.H., Leng X.Y., Dong Y. Xu W., Cao X.P., Ji X., Wang H.F., Tan L., Yu J.T. Association of MR-proadrenomedullin with cardiovascular risk factors and subclinical cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2013; 228 (2): 451–459. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.015
- Chandra A., Seidemann S.B., Claggett B.L., Klein B.E., Klein R., Shah A.M., Solomon S.D. The association of retinal vessel calibres with heart failure and long-term alterations in cardiac structure and function: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Eur. J. Heart Failure*. 2019; 21 (10): 1207–1215. doi: 10.1002/ehf.1564
- Crosby-Nwaobi R., Heng L.Z., Sivaprasad S. Retinal vascular calibre, geometry and progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Ophthalmologica*. 2012; 228 (2): 84–92. doi: 10.1159/000337252
- Myers C.E., Klein R., Knudtson M.D., Lee K.E., Gangnon R., Wong T.Y., Klein B.E.K. Determinants of retinal venular diameter: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2012; 119 (12): 2563–2571. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.06.038
- Klein R., Myers C., Knudtson M. Relationship of blood pressure and other factors to serial retinal arteriolar diameter measurements over time: the Beaver Dam Eye Study. *Arch. Ophthalmol.* 2012; 130 (8): 1019–1027. doi: 10.1001/archophth.2012.560
- Sun R., Liu D., Zhou Q., Sun R., Liu D., Zhou Q. A review of the carotid artery stenosis and ocular ischemic disease from the perspective of integrative medicine. In *Integrative Ophthalmology*. Springer, Singapore, 2020. doi: 10.1007/978-981-13-7896-6
- Hafner J., Zierfuss B., Scherthaner G.H., Schmidt-Erfurth U. From the eye into the foot? *Atherosclerosis*. 2020; 294: 41–43. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.007
- Bertelli P.M., Pedrini E., Guduric-Fuchs J., Peixoto E., Pathak V., Stitt A.W., Medina R.J. Vascular regeneration for ischemic retinopathies: Hope from cell therapies. *Curr. Eye Res.* 2020; 45 (3): 372–384. doi: 10.1080/02713683.2019.1681004
- Elwood K.F., Taboada J.L., Wong R.W. Ocular ischemic syndrome with congenital absence of internal

- carotid artery. *J. VitreoRetinal Diseases*. 2020; 4 (1): 79–83. doi: 10.1177/2474126419866136
15. 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. 133–136. doi: 10.1007/978-981-13-7896-6
16. Kang H.M., Choi J.H., Koh H.J., Lee S.C. Kang H.M., Choi J.H., Koh H.J., Lee S.C. 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
17. Hayreh S.S. Acute retinal arterial occlusive disorders. *Prog. in Retinal and Eye Res.* 2011; 30 (5): 359–394. doi: 10.1016/j.preteyeres.2011.05.001
18. Olsen T., Pulido J. On behalf of the American Academy of Ophthalmology referred Practice Pattern Retina/Vitreous Panel. Retinal and Ophthalmic Artery Occlusions Preferred Practice Pattern. *Ophthalmology*. 2016; 124: 120–143. doi: 10.1177/2474126419866136
19. Bioussé V., Nahab F., Newman N.J. Management of acute retinal ischemia: follow the guidelines! *Ophthalmology*. 2018; 125 (10): 1597–1607. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.03.054
20. Chang Y.S., Chu C.C., Weng S.F., Chang C., Wang J.J., Jan R.L. The risk of acute coronary syndrome after retinal artery occlusion: a population-based cohort study. *Br. J. Ophthalmol.* 2015; 99 (2): 227–231. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305451
21. Park S.J., Choi N.K., Yang B.R., Park K.H., Lee J., Jung S.Y., Woo S.J. Risk and risk periods for stroke and acute myocardial infarction in patients with central retinal artery occlusion. *Ophthalmology*. 2015; 122 (11): 2336–2343. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.07.018
22. Lee J., Kim S.W., Lee S.C., Kwon O.W., Kim Y.D., Byeon S.H. Co-occurrence of acute retinal artery occlusion and acute ischemic stroke: diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Am. J. Ophthalmol.* 2014; 157 (6): 1231–1238. doi: 10.1016/j.ajo.2014.01.033
23. Sharma R.A., Newman N.J., Bioussé V. New concepts on acute ocular ischemia. *Curr. Opinion in Neurol.* 2019; 32 (1): 19–24. doi:10.1097/WCO.0000000000000634
24. Katz D.M., Trobe J.D. Is there treatment for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Curr. Opinion in Ophthalmol.* 2015; 26 (6): 458–463. doi: 10.1097/ICU.0000000000000199
25. Lee M.S., Grossman D., Arnold A.C., Sloan F.A. Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: increased risk among diabetic patients. *Ophthalmology*. 2011; 118 (5): 959–963. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.054
26. Callizo J., Feltgen N., Pantenburg S., Wolf A., Neubauer A.S., Jurklics B., Wachter R., Schmoor C., Schumacher M., Junker B., Pielen A. Cardiovascular risk factors in central retinal artery occlusion: results of a prospective and standardized medical examination. *Ophthalmology*. 2015; 122 (9): 1881–1888. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.05.044
27. Giambene B., Sodi A., Sofi F., Marcucci R., Fedi S., Abbate R., Prisco D., Menchini U. Evaluation of traditional and emerging cardiovascular risk factors in patients with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: a case-control study. *Graefes Arch. for Clin. and Exp. Ophthalmol.* 2009; 247 (5): 693–697. doi: 10.1007/s00417-008-0981-6
28. Cestari D.M., Gaier E.D., Bouzika P., Blachley T.S., De Lott L.B., Rizzo J.F., Wiggs J.L., Kang J.H., Pasquale L.R., Stein J.D. Demographic, systemic, and ocular factors associated with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology*. 2016; 123 (12): 2446–2455. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.08.017
29. Hayreh S.S., Zimmerman M.B. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: role of systemic corticosteroid therapy. *Graefes Arch. for Clin. and Exp. Ophthalmol.* 2008; 246 (7): 1029–1046. doi: 10.1007/s00417-008-0805-8
30. Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei E. A., Azizi M., Burnier M., Clement D., Coca A., De Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S., Kreutz R., Laurent S., Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*. 2019; 77 (2): 71–159. doi: 10.1080/08037051.2018.1527177
31. Cuspidi C., Sala C., Grassi G. Updated classification of hypertensive retinopathy: which role for cardiovascular risk stratification? *J. Hypertens.* 2015; 33 (11): 2204–2206. doi: 10.1097/HJH.0000000000000733
32. Ambresin A., Borruat F.X. Hypertension and the eye. *Rev. Med. Suisse*. 2015; 11 (499): 2366–2368. PMID: 26852552
33. Ahn S.J., Woo S.J., Park K.H. Retinal and choroidal changes with severe hypertension and their association with visual outcome. *Invest. Ophthalmol. & Visual Sci.* 2014; 55 (12): 7775–7785. doi: 10.1167/iovs.14-14915
34. Keith N.M. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am. J. Med. Sci.* 1974; 268: 336–345. doi: 10.1097/00000441-197412000-00004
35. Wong T.Y., Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *New Engl. J. Med.* 2004; 351 (22): 2310–2317. doi: 10.1056/NEJMra032865
36. van den Born B.J.H., Hulsman C.A.A., Hoekstra J.B.L., Schlingemann R.O., van Montfrans G.A. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ*. 2014; 348: g366. doi: 10.1136/bmj.331.7508.73
37. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., de Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M., Wood D.A. 2013 ESH/ESC Practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press*. 2014; 23 (1): 3–16. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
38. Spence J.D., Fraser J.A. Retinal vasculature: a window on the brain. *Hypertension*. 2013; 62 (4): 678–679. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01519
39. Heringa S.M., Bouvy W.H., van den Berg E., Moll A.C., Kappelle L.J., Biessels G.J. Associations between retinal microvascular changes and dementia, cognitive

- functioning, and brain imaging abnormalities: a systematic review. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2013; 33 (7): 983–995. doi: 10.1038/jcbfm.2013.58
40. Hanff T. C., Sharrett A. R., Mosley T. H., Shibata D., Knopman D.S., Klein R., Klein B.E.K., Gottesman R.F. Retinal microvascular abnormalities predict progression of brain microvascular disease: an atherosclerosis risk in communities magnetic resonance imaging study. *Stroke.* 2014; 45 (4): 1012–1017. doi: 10.1161/strokeaha.113.004166
41. Lindley R.I., Wang J.J., Wong M.C., Mitchell P., Liew G., Hand P., Wardlaw J., de Silva D.A., Baker M., Roachchina E., Chen C., Hankey G.J., Chang H.M., Fung V.S., Gomes L., Wong T.Y. Retinal microvasculature in acute lacunar stroke: a cross-sectional study. *Lancet Neurol.* 2009; 8 (7): 628–634. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70131-0
42. Wieberdink R.G., Ikram M.K., Koudstaal P.J., Hofman A., Vingerling J.R., Breteler M. Retinal vascular calibers and the risk of intracerebral hemorrhage and cerebral infarction: the Rotterdam Study. *Stroke.* 2010; 41 (12): 2757–2761. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.599084
43. Liew G., Wong T.Y., Mitchell P., Cheung N., Wang J.J. Retinopathy predicts coronary heart disease mortality. *Heart.* 2009; 95 (5): 391–394. doi: 10.1136/hrt.2008.146670
44. Wong T.Y., Rosamond W., Chang P.P., Couper D.J., Sharrett A.R., Hubbard L.D., Folsom A.R., Klein R. Retinopathy and risk of congestive heart failure. *JAMA.* 2005; 293 (1): 63–69. doi: 10.1001/jama.293.1.63
45. Liu Y., Yang J., Tao L., Lv H., Jiang X., Zhang M., Li X. Risk factors of diabetic retinopathy and sight-threatening diabetic retinopathy: a cross-sectional study of 13 473 patients with type 2 diabetes mellitus in mainland China. *BMJ Open.* 2017; 7 (9): e016280. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016280
46. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 2019; Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>
47. Antonetti D.A., Klein R., Gardner T.W. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes.* 2006; 55 (9): 2401–2411. doi: 10.1056/NEJMra1005073
48. Yau J.W.Y., Rogers S.L., Kawasaki R., Lamoureux E.L., Kowalski J.W., Bek T., Chen S.-J., Dekker J.M., Fletcher A., Grauslund J., Haffner S., Hamman R.F., Kamran Ikram M., Kayama T., Klein B.E.K., Klein R., Krishnaiah S., Mayurasakorn K., O'hare J.P., Wong T.Y. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012; 35 (3): 556–564. doi: 10.2337/dc11-1909
49. Wong T.Y., Cheung C.M.G., Larsen M., Sharma S., Simó R. Diabetic retinopathy. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016; 2: 1–16 doi: 10.1038/nrdp.2016.12
50. Simó R., Hernández C. European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR) Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol. Metab.* 2014; 25 (1): 23–33. doi: 10.1016/j.tem.2013.09.005
51. Simó R., Stitt A.W., Gardner T.W. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia.* 2018; 0061 (9): 1902–1912. doi: 10.1007/s00125-018-4692-1
52. Solomon S.D., Chew E., Duh E.J., Sobrin L., Sun J.K., VanderBeek B.L., Wyckoff C.C., Gardner T.W. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017; 40 (3): 412–418. doi: 10.2337/dc16-2641
53. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. М.: УП ПРИНТ, 2019. [Algoritmy spetsializirovanoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovo, A.Yu. Maiorova. 9-i vypusk. M.: UP PRINT, 2019. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM221S1
54. Zhao Q., Zhou F., Zhang Y., Zhou X., Ying C. Fast-ing plasma glucose variability levels and risk of adverse outcomes among patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet. Res. and Clin. Pract.* 2019; 148: 23–31. doi: 10.1016/j.diabres.2018.12.010
55. Prospective D.U.K. Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ: British Medical Journal.* 1998; 317 (7160): 703. PMID: PMC28659
56. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.* 1993; 329 (14): 977–986. doi: 10.1056/NEJM199309303291401
57. Nordwall M., Abrahamsson M., Dhir M., Fredriksson M., Ludvigsson J., Arnqvist H.J. Impact of HbA1c, followed from onset of type 1 diabetes, on the development of severe retinopathy and nephropathy: the VISS Study (Vascular Diabetic Complications in Southeast Sweden). *Diabetes Care.* 2015; 38 (2): 308–315. doi: 10.2337/dc14-1203
58. DCCT Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Arch. Ophthalmol.* 1998; 113: 874–886. doi: 10.1001/archophth.116.7.874
59. Henricsson M., Nilsson A., Janzon L., Groop L. The effect of glycaemic control and the introduction of insulin therapy on retinopathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetic Med.* 1997; 14 (2): 123–131. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199708)14:8<709::AID-DIA426>3.0.CO;2-4
60. Roysarkar T.K., Gupta A., Dogra M.R., Dash R.J. Effect of insulin therapy on progression of retinopathy in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Ophthalmol.* 1993; 115 (5): 569–574. doi: 10.1016/s0002-9394(14)71452-7
61. Casson R.J., Wood J.P.M., Osborne N.N. Hypoglycaemia exacerbates ischaemic retinal injury in rats. *British J. Ophthalmol.* 2004; 88 (6): 816–820. doi: 10.1136/bjo.2003.024661
62. Pearce I., Simó R., Lövestam-Adrian M., Wong D.T., Evans M. Association between diabetic eye disease and other complications of diabetes: implications for care. A systematic review. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2019; 21 (3): 467–478. doi: 10.1111/dom.13550
63. Kostev K., Jockwig A., Hallwachs A., Rathmann W. Prevalence and risk factors of neuropathy in newly diagnosed type 2 diabetes in primary care practices: a

- retrospective database analysis in Germany and UK. *Primary Care Diabetes*. 2014; 8 (3): 250–255. doi: 10.1016/j.pcd.2014.01.011
64. Lin I.C., Wang Y.H., Lin C.L., Chang Y.J., Lee S.H., Wang I.J. Diabetic polyneuropathy and the risk of developing diabetic retinopathy: a nationwide, population-based study. *Acta Ophthalmol*. 2015; 93 (8): 713–718. doi: 10.1111/aos.12746
65. Huang C.C., Lee J.J., Lin T.K., Tsai N.W., Huang C.R., Chen S.F., Lu C.H., Liu R.T. Diabetic retinopathy is strongly predictive of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes. *J. Diabet. Res*. 2016. doi: 10.1155/2016/6090749
66. Voulgari C., Psallas M., Kokkinos A., Argiana V., Katsilambros N., Tentolouris N. The association between cardiac autonomic neuropathy with metabolic and other factors in subjects with type 1 and type 2 diabetes. *J. Diabet. Complicat*. 2011; 25 (3): 159–167. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2010.06.001
67. Pemp B., Palkovits S., Howorka K., Pumprla J., Sacu S., Garhöfer G., Bayerle-Eder M., Schmetterer L., Schmidt-Erfurth U. Correlation of retinal neurodegeneration with measures of peripheral autonomic neuropathy in type 1 diabetes. *Acta Ophthalmol*. 2018; 96 (7): e804–e810. doi: 10.1111/aos.13733
68. Li L.X., Li M.F., Lu J.X., Jia L.L., Zhang R., Zhao C.C., Ren Y., Tu Y.F., Shen Y., Liu F., Bao Y.Q., Jia W.P. Retinal microvascular abnormalities are associated with early carotid atherosclerotic lesions in hospitalized Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabet. Complicat*. 2014; 28 (3): 378–385. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.02.004
69. Prospective D.U.K. Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ: British Medical Journal*. 1998; 317 (7160): 703. PMC28659
70. Liu Y., Yang J., Tao L., Lv H., Jiang X., Zhang M., Li X. Risk factors of diabetic retinopathy and sight-threatening diabetic retinopathy: a cross-sectional study of 13 473 patients with type 2 diabetes mellitus in mainland China. *BMJ Open*. 2017; 7 (9): e016280. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016280
71. Chou A.Y., Liu C.-J., Chao T.-F., Wang K.-L., Tuan T.-C., Chen T.-J., Chen S.-A. Presence of diabetic microvascular complications does not incrementally increase risk of ischemic stroke in diabetic patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Medicine*. 2016; 95 (27). PMC5058804
72. Hägg S., Thorn L., Forsblom C., Stroke D.G. Different risk factor profiles for ischemic and hemorrhagic stroke in type 1 diabetes mellitus. *Stroke*. 2014; 45 (9): 2558–2562. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005724
73. Juutilainen A., Lehto S., Ronnema T., Pyörala K., Laakso M. Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic men and women. *Diabetes Care*. 2007; 30 (2): 292–299. doi: 10.2337/dc06-1747
74. Brownrigg J.R.W., Hughes C.O., Burleigh D., Karthikesalingam A., Patterson B.O., Holt P.J., Thompson M.M., de Lusignan S., Ray K.K., Hinchliffe R.J. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *The Lancet Diabet. Endocrinol*. 2016; 4 (7): 588–597. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30057-2
75. Karlberg C., Falk C., Green A., Sjølie A.K., Grauslund J. The role of lean process improvement in implementation of evidence-based practices in behavioral health care. *J. Behavior. Health Serv. Res*. 2015; 42 (4): 504–518. doi: 10.1007/s00592-011-0304-y

PATHOLOGICAL CHANGES OF THE EYE RETINA
AT CARDIOVASCULAR DISEASE AND DIABETES MELLITUS

A.O. Direev^{1,2}, I.V. Munts¹, O.N. Kuleshova¹, E.V. Mazdorova², A.N. Ryabikov^{1,2}, S.K. Malyutina^{1,2}

¹*Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasnyy av., 52*

²*Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

Objective. In this work we analyzed the current literature data about the retinal damage in cardiovascular diseases and diabetes mellitus (published from 2005 to 2020). The damage of retinal vascular bed and optic nerve represents a relevant problem in the modern world in view of the significant prevalence, severity of retinal irreversible damage leading to disability, and in relation to comorbidity with cardiovascular diseases (CVD). **Methods.** Publications on selected topic were analyzed from 2005 to 2020. The search was carried out using the electronic databases of the Google Academy (<https://scholar.google.com/>), PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), eLIBRARY.ru (<https://www.elibrary.ru/>) and foreign and national journals devoted to cardiology, therapy and ophthalmology. **Results.** The analysis of literature showed that atherosclerotic lesion of the microvascular retinal bed is a significant risk factor for acute coronary syndrome myocardial infarction (MI) and stroke. However, the identity of atherosclerotic processes occurring in the retinal vascular bed and in the peripheral arteries remains open. A strong association was shown between hypertensive retinopathy (HR) has with MI, congestive heart failure (CHF) and CHD mortality in large-scale population-based studies such as ARIC and Rotterdam Study. The question of the predictive significance of GR, depending on its degree, remains debatable. There are consistent evidence on the association between HR and CHD and CHF. Diabetic retinopathy (DR) represents a neurovascular complication of diabetes. In predominantly clinical work, there is evidence of the significance of DR as a risk marker for Stroke, diabetics peripheral neuropathy, autonomic cardiac neuropathy, thickness of carotid intima-media, micro albuminuria. A number of other major clinical works has not shown a significant association between DR and stroke. A significant drawback of investigation of the relationship between DR and CVD is a lack of population studies on this topic. **Conclusions.** Despite the use of modern diagnostic methods and a fairly large number of studies of the eye vascular bed and retina, the data about their relationship with CVD remain scare and contradictory, which is largely due to the limited size of the studied samples, the variability of the estimates, and a complexity of the pathway of atherosclerosis and CVD. The study of association between CVD and retinal pathology in the Russian population with using of automatic assessment of the microvascular bed provides a unique opportunity to solve some contradictory aspects and obtain new data.

Keywords: eye retina, fundus, atherosclerosis, neuropathy, eye ischemic syndrome, central retinal artery occlusion, diabetic retinopathy, cardiovascular diseases, arterial hypertension.

*Статья поступила 27 марта 2020 г.
Принята к печати 11 мая 2020 г.*