

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-10-05>

## Гипертоническая ангиопатия сетчатки как маркер сердечно-сосудистого риска

К. Щербакова,  
М. Ясеновец,

А. Барсуков, доктор медицинских наук, профессор  
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,  
Санкт-Петербург  
E-mail: ksu2204@yandex.ru

*Глазное дно – доступный для оценки орган-мишень артериальной гипертензии. Наблюдаемые у пациентов с гипертонической болезнью ретинальные изменения находятся во взаимосвязи с факторами кардиоваскулярного риска и ассоциированы с поражением других органов-мишеней. Гипертоническая ангиопатия сетчатки имеет определенное прогностическое значение.*

**Ключевые слова:** кардиология, офтальмология, артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь, гипертоническая ангиопатия сетчатки, гипертоническая ретинопатия, факторы кардиоваскулярного риска, органы-мишени, прогноз.

**Для цитирования:** Щербакова К., Ясеновец М., Барсуков А. Гипертоническая ангиопатия сетчатки как маркер сердечно-сосудистого риска // Врач. – 2018; 29 (10): 18–21. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-10-05>

Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) – хроническое заболевание, распространенное повсеместно. По данным ВОЗ, >1 млрд человек имеют эту патологию и ежегодно 7 млн смертей обусловлено последствиями длительного течения гипертонической болезни (ГБ). АГ способствует возникновению не только макро-, но и микрососудистых изменений в большинстве органов. Сосуды глазного дна (ГД) наиболее доступны для визуализации и оценки степени их поражения. Ретинальные изменения традиционно считаются ранним признаком гипертензивного поражения органов-мишеней.

По некоторым данным, гипертоническая ангиопатия сетчатки (ГАС) или, другими словами, гипертоническая ретинопатия (ГР) была впервые описана R. Liebreich в 1859 г. [1]. В 1898 г. M. Gunn привел подробное офтальмоскопическое описание ГАС у пациентов с высокой нефрогенной системной гипертензией. Спустя 4 десятилетия, в 1939 г., N. Keith, H. Wagener и N. Barker классифицировали изменения сосудов сетчатки глаз, выделив 4 степени поражения, которые широко используются и по настоящее время в клинической практике. В соответствии с этой клас-

сификацией, I степень ГАС предполагает локальное или диффузное сужение артериол ГД. В основе патогенеза первичных микроваскулярных изменений лежат гиперплазия интимы и гиалиновая дегенерация сосудистой стенки. Наблюдается также пропотевание (инсудация) плазмы в толщу сосудистой стенки на фоне вазоконстрикции, в результате чего возникает разрушение эндотелиальной целостности артериолы. Данный процесс завершается формированием фибриноидного некроза и вторичной дегенерацией мышечного слоя с развитием облитерации просвета сосуда [2].

Прогрессирующие изменения артериол вызывают сдавление венул, в результате чего появляется симптом артериовенозного перекреста, или Gunnsign, характеризующий II степень ГАС. Здесь же офтальмоскопически могут определяться некая «изъеденность» столбика крови (признак Гунна) и смещение вены по отношению к артериоле под прямым углом (признак Салюса). Дистальнее артериовенозного перекреста может наблюдаться так называемый вираж вены (признак Боннета). Усиленный световой рефлекс артериолы коррелирует с гиалинизацией ее стенки. Офтальмоскопические изменения артериол по типу так называемой медной или серебряной проволоки в сочетании с появлением светового рефлекса служат классическим описанием соответственно II или III степени ГАС [3].

По мере прогрессирования АГ и облитерации сосудов прекапиллярного русла возникает ишемия в соответствующей зоне сетчатки, формируются микроаневризмы и геморрагии. Ишемизированные участки сетчатки могут подвергаться некрозу. В офтальмоскопической практике данный симптом получил название «ватные экссудаты», или cotton wool spots. Разрушение гематоретинального барьера наряду с депозицией липидов влечет за собой формирование так называемых твердых экссудатов, которые, так же как и геморрагии, отражают картину III степени ГАС. Депозиция липидов вокруг центральной ямки сетчатки глаза может создавать картину так называемой макулярной звезды. Наиболее высокая, IV, степень ГАС диагностируется при наличии отека и (или) разрушения диска зрительного нерва [4]. Первоначально этот признак был описан как важный критерий злокачественной гипертензии и маркер неблагоприятного прогноза [5]. Последующие исследования показали, что отек диска зрительного нерва возможен и при невысокой системной гипертензии.

При острой АГ возможна обструкция прекапиллярных артериол с развитием ишемического некроза нервных волокон (о чем свидетельствуют «ватные экссудаты» на сетчатке) или отека диска зрительного нерва. С офтальмологической точки зрения, гипертонический криз может манифестировать картину так называемой макулярной звезды (депозиция липи-

дов вокруг центральной ямки сетчатки) и отека диска зрительного нерва в сочетании с минимальными микровазкулярными изменениями, что иногда неверно интерпретируется как нейроретинит либо отек диска зрительного нерва вследствие внутричерепной гипертензии, либо звездчатая макулопатия Лебера. В числе осложнений тяжелой нелеченой АГ могут оказаться геморрагическая отслойка внутренней мембраны сетчатки, субгиалоидное и интравитриальное кровоизлияние [5].

Несмотря на более чем 100-летнюю историю изучения патогенеза ГАС, многие механизмы ее формирования до сих пор остаются предметом дискуссий. Считается, что весомый вклад в их разъяснение вносит эндотелиальная дисфункция. Эндотелий – важная аутокринная и паракринная система, отвечающая за гомеостаз, сосудистый тонус, рост и деление клеток. Эндотелиальная дисфункция отражает нарушенный баланс между факторами релаксации и констрикции сосудов, между антикоагулянтной и прокоагулянтной системами, различными противовоспалительными и провоспалительными факторами [6]. Данные факторы взаимодействуют с гладкомышечными клетками стенки сосуда и элементами межклеточного пространства. Среди продуцируемых эндотелием субстанций контракильными свойствами обладают эндотелин-1, тромбосан-А2, простагландин-Н2; релаксирующими свойствами – оксид азота, простациклины.

Установлена зависимость между степенью ангиопатии сетчатки и содержанием фактора фон Виллебранда в плазме [7]. В цитируемом исследовании приняли участие 80 пациентов с мягкой АГ, из которых у 40 отмечена I степень ГАС по классификации Keith–Wagener–Barker, у 40 – II степень; нормальная картина ГД наблюдалась у 40 нормотензивных субъектов. Группы были сопоставимы по индексу массы тела (ИМТ), полу и возрасту. В исследование не включали лиц с ГАС III и IV степени, сахарным диабетом (СД), ожирением, хронической болезнью почек, дислипидемией, курящих или злоупотребляющих алкоголем. Степень ГАС определяли методом световой офтальмоскопии. Авторы обнаружили более высокий плазменный уровень фактора фон Виллебранда у лиц с ГАС II степени по сравнению с ГАС I степени и нормальной картиной ГД (соответственно  $117 \pm 25$ ,  $104 \pm 21$  и  $89 \pm 19\%$ ). Примечательно, что в рамках данной работы исследователям не удалось выявить значимой корреляции между исследуемым лабораторным показателем и величиной АГ [7].

Обнаружено, что определенные генотипы связаны с увеличенным риском развития ГР. Так, наличие аллели D гена ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с эссенциальной гипертензией сопровождалось увеличением частоты регистрации ГР в 2,4 раза [8].

Считается, что рутинная фундоскопия не лишена погрешностей, особенно у пациентов с начальными проявлениями АГ. Следует учитывать, что не в каждом случае ГБ удастся установить соответствующие изменения на ГД. Проанализировав ряд источников литературы, В. van der Born и соавт. (2005) отметили достаточно низкую (3–21%) общепопуляционную распространенность ретинальных изменений у лиц в возрасте старше 19 лет. При этом было показано, что фундальная ангиопатия крайне редко встречается у пациентов без гипертонического анамнеза. Среди пациентов с ангиопатией сетчатки I степени АГ была диагностирована у 49–72%, II степени – у 53–66%, III степени – у 47–70% [9].

Ставшие доступными в последние годы высокотехнологичные методики изучения ГД позволили с большей точностью оценивать особенности микровазкулярных изменений. Так, с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) представляется возможным измерить толщину не только слоев сетчатки, но и сосудистого слоя. С этой точки зрения иллюстративен следующий пример. Н. Lee и соавт. (2017) обследовали лиц среднего возраста со злокачественной АГ и ГАС IV степени. В качестве группы контроля выступили нормотензивные субъекты. По данным ОКТ, больные с высокой АГ и нормотензивные лица имели разную толщину макулы (соответственно 292 и 256 нм;  $p < 0,05$ ). На фоне успешной комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов основной группы в течение 6 мес было отмечено не только улучшение течения АГ, но и уменьшение толщины макулы (до 234 нм). При этом толщина макулы у лиц группы контроля (по определению не получавших какого-либо лечения) через 6 мес не претерпела существенных изменений (256 нм) [10].

Микровазкулярная дисфункция – точно доказанный патогенетический фактор АГ. Калибр ретинальных сосудов – маркер системной микровазкулярной дисфункции. В метаанализе J. Ding и соавт. (2014) изучалась ассоциация между калибром сосудов сетчатки и заболеваемостью АГ. Из 10 229 включенных в исследование лиц без гипертензии, СД и кардиоваскулярных заболеваний у 2599 развилась АГ при продолжительности наблюдения 2,9–10,0 года. Более узкий диаметр артериол и более широкий диаметр венул ассоциировался с повышением риска развития АГ. Так, обнаруженное на исходном этапе сужение артериол ГД на каждые 20 нм сопровождалось увеличением систолического АД на 1,12 мм рт. ст. в течение 5 лет наблюдения [11].

Крупное проспективное обсервационное исследование, посвященное особенностям развития ГАС у пациентов с АГ на фоне присоединяющегося СД типа 2 (СД2), проведено R. Klein и соавт. (2006) [12]. На этапе скрининга в когорту обследованных были включены 3402 пациента в возрасте от 43 до 86 лет без СД, из

которых у 1523 отмечена АГ, у остальных 1879 — нормальный уровень АД. Пациенты были обследованы в 4 временных периода — 1988–1990, 1993–1995, 1998–2000 и 2003–2005 гг. Ретинопатия подтверждалась данными стереоскопических фотографий ГД. Так, оказалось, что на начальном этапе ГАС установлена у 5,4% обследованных без АГ и СД и в 7,3% случаев — при АГ без СД. В ходе проспективного наблюдения авторы пришли к выводу о том, что имевшаяся на начальном этапе ретинопатия оказалась предиктором относительно раннего присоединения и системной гипертензии и СД2.

В исследование Blue Mountains Eye Study были включены 3275 человек из общей популяции в возрасте не моложе 49 лет с доступными стереофотографическими изображениями ГД. У 44% участников исследования установлена АГ [13]. Ретинальные кровоизлияния визуализированы у 4,6%, а сосудистые аневризмы — у 6,4%. Другие повреждения обнаружены у 9,9% обследованных. Встречаемость сосудистых аневризм превалировала в группе мужчин (7,5 против 5,5%;  $p=0,02$ ), в то время как геморрагические изменения регистрировались чаще у женщин (5,0 против 4,2%;  $p=0,29$ ). При этом различные признаки поражения сосудов ГД преобладали среди лиц с АГ в сравнении с нормотензивными пациентами независимо от пола. В группе пациентов, получавших антигипертензивную терапию, изменения ГД преобладали в случаях, если не удалось добиться стойкой медикаментозной нормотензии [13].

С. Sabanayagam и соавт. (2015) провели метаанализ, в результате которого установили, что расширение калибра венул сетчатки ассоциировано с более высоким риском возникновения СД2, нежели сужение артериол [14]. Т. Von Hanno и соавт. (2014), обследовав 6353 человека в возрасте 38–87 лет, пришли к выводу о достоверной связи между диаметром ретинальной артериолы, установленным с помощью компьютерной программы на фотографиях сетчатки, и АД, уровнем гликированного гемоглобина и стажем курения как у мужчин, так и у женщин. Диаметр ретинальной вены оказался взаимосвязанным (в большей степени у женщин, нежели у мужчин) с уровнем АД, ИМТ, атерогенными липидами, стажем курения [15]. Самым агрессивным фактором, влияющим на диаметр венулы, оказался факт курения (у курящих мужчин и женщин венула была соответственно на 15,2 и 13,2 нм шире, чем у некурящих). Исследование еще раз подтвердило, что факторы риска развития сердечно-сосудистых катастроф тесно связаны с патологией сосудов сетчатки.

Изучается взаимосвязь между офтальмоскопическими гипертензивными изменениями сетчатки и особенностями структурного ремоделирования органов-мишеней. Имеются указания на наличие прямой корреляции между массой миокарда левого желудочка

(ЛЖ) и степенью ГАС. А. Shirafkan и соавт. (2007), обследовав группу пациентов с АГ в сочетании с гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ), показали, что у 7,8% из них при офтальмоскопии не определялась патология ГД, а у 55,9; 28,4; 3,9 и 3,9% больных отмечена ГАС соответственно I, II, III и IV степени по классификации Keith–Wagener–Barker. Примечательно, что авторами не установлено значимой связи между степенью ангиопатии и выраженностью ГЛЖ [16].

В исследовании MAGIC (Microalbuminuria: A Genoa Investigation on Complication) R. Pontremoli и соавт. (1997) продемонстрировали взаимосвязь между альбуминурией и другими факторами сердечно-сосудистого риска (АГ, ИМТ, уровнями общего холестерина и липопротеидов низкой плотности). У 787 обследованных пациентов с эссенциальной АГ изменения ГД встречались достоверно чаще при длительно текущей АГ и сниженной скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по клиренсу креатинина. Вместе с тем достоверной связи между степенью альбуминурии и ГАС не верифицировано [17].

Более поздние исследования продемонстрировали достоверную ассоциацию микроальбуминурии (МАУ) с ГР. При этом у пациентов с АГ ретинопатия может оказаться предиктором выявления МАУ. Ренопаренхиматозная АГ, возникшая на почве фокального сегментарного склероза, сопровождалась более тяжелой ретинопатией, нежели эссенциальная гипертензия. Связанная с атеросклерозом почечной артерии гипертензия также обычно протекает с более тяжелой ретинопатией, чем ГБ.

Есть основания полагать, что ретинальные микровазкулярные изменения служат индикатором атеросклероза разных локализаций. Так, J. Yang и соавт. (2016) установили слабую, но достоверную корреляцию между сужением артериол сетчатки и утолщением комплекса интима–медиа общей сонной артерии [18].

Появление современных методов визуализации ГД позволяет более точно дифференцировать степени ГАС, а значит, способствует оптимизации управления сердечно-сосудистым риском. С. Cuspidi и соавт. (2002), обеспечив максимальную сопоставимость 2 групп лиц с умеренной АГ, имевших либо нормальную геометрию ЛЖ, либо его концентрическое ремоделирование, обнаружили сопоставимую встречаемость ГАС как I (соответственно 22,5 и 19,3%), так и II (соответственно 32,5 и 32,5%) степени у лиц с этими особенностями левожелудочковой геометрии [19]. В цитируемом исследовании сетчатка изучалась с помощью билатеральной ретинографии без мидриаза, а изображения анализировались 2 врачами, не ознакомленными с полной характеристикой каждого пациента.

В ходе 2 крупных проспективных исследований (Beaver Dam Eye Study и Blue Mountain Eye Study) установлено, что между увеличением диаметра ретиналь-

ной венулы и риском внезапной сердечной смерти существует тесная прямая связь, наиболее выраженная в возрастном диапазоне 43–69 лет [11, 12]. Кроме того, отмечено, что диаметр венулы сетчатки имеет большее прогностическое значение у мужчин (чем у женщин) и пациентов с АГ (по сравнению с нормотензивными лицами).

В обзоре С. Cuspidi и соавт. (2009) имеются указания на прогностическое значение разных степеней ГАС, оцененных в соответствии с классификацией Keith–Wagener–Barker. Так, 5-летняя выживаемость составила 54% у пациентов с исходно II степенью ГАС, 20% — у лиц с ГАС III степени и всего лишь 1% — у больных с ГАС IV степени [20].

Итак, появление новых, высокотехнологичных методов обследования ГД позволяет объективизировать получаемые данные, уменьшая влияние человеческого фактора. Наряду с АГ ряд других факторов кардиоваскулярного риска (СД, дислипидемия, курение) влияют на состояние ГД. Следует признать важной взаимосвязь ретинопатии с характерными изменениями в других органах-мишенях у пациентов с ГБ. Выявленные изменения ГД могут стать объективным признаком для стратификации риска сердечно-сосудистой смерти.

\* \* \*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

- Liebreich R. Ophthalmoskopischer Befund bei Morbus Brightii. Albrecht von Graefes // Arch. Ophthalmol. – 1859; 5: 265–8.
- Garner A., Ashton N. Pathogenesis of hypertensive rethinopathy: a review // J. R. Soc. Med. – 1979; 72 (5): 362–5.
- Patel V., Kohner E. Eye in hypertension. In: Swales JD (ed). Text Book of Hypertension. Blackwell Scientific Publications / Oxford, 1994; 1015–25.
- Fraser-Bell S., Symes R., Vaze A. Hypertensive eye disease: a review // Clin. Exp. Ophthalmol. – 2017; 45 (1): 45–53.
- Keith N., Wagener H., Barker N. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis // Am. J. Med. Sci. – 1939; 197: 332–43.
- Шустов С.Б., Нагибович О.А. Особенности внутрипочечной гемодинамики у больных сахарным диабетом типа 2 и диабетической нефропатией // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2003; 10 (2): 11–5.
- Karaca M., Coban E., Ozdem S. et al. The association between endothelial dysfunction and hypertensive retinopathy in essential hypertension // Med. Sci. Monit. – 2014; 20: 78–82.
- Pontremoli R., Sofia A., Ravera M. et al. The deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with target organ damage in essential hypertension // J. Am. Soc. Nephrol. – 1996; 7 (12): 2550–8.
- Van der Born B., Hulsman C., Hoekstra J. et al. Value of routine funduscopy in patient with hypertension: systematic review // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2005; 331–73. doi:10.1136/bmj.331.7508.73.
- Lee H., Lee W., Kim K. et al. Changes in thickness of central macula and retinal nerve fibre layer in severe hypertensive retinopathy: a 1-year longitudinal study // Acta Ophthalmol. – 2018; 96 (3): 386–92. doi:10.1111/aos.13521.
- Ding J., Wai K., McGeechan K. et al. Retinal vascular caliber and the development of hypertension: a meta-analysis of individual participant data // J. Hypertens. – 2014; 32 (2): 207–15.
- Klein R., Klein B., Moss S. et al. The relationship of retinopathy in persons without diabetes to the 15-year incidence of diabetes and hypertension: Beaver Dam Eye Study // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. – 2006; 104: 98–107.
- Yu T., Mitchel P., Berry G. et al. Retinopathy in older persons without diabetes and its relationship to hypertension // Arch. Ophthalmol. – 1998; 116 (1): 83–9.
- Sabanayagam C., Lye W., Klein R. et al. Retinal microvascular caliber and risk of diabetes mellitus: a systematic review and participant-level meta-analysis // Diabetologia. – 2015; 58 (11): 2476–85.
- von Hanno T., Bertelsen G., Sjolie A. et al. Retinal vascular calibers are significantly associated with cardiovascular risk factors: the Tromso Eye Study // Acta Ophthalmol. – 2014; 92 (1): 40–6.
- Shirafkan A., Motahari M., Mojerlou M. et al. Association between left ventricular hypertrophy with retinopathy and renal dysfunction in patient with essential hypertension // Singapore Med. J. – 2009; 50 (12): 1177–83.
- Pontremoli R., Sofia A., Ravera M. et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension: the MAGIC Study. Microalbuminuria: A Genoa Investigation on Complication // Hypertension. – 1997; 30 (5): 1135–43.
- Yang J., Yang X., Li Y. et al. Carotid Atherosclerosis, Cerebrospinal Fluid Pressure, and Retinal Vessel Diameters: The Asymptomatic Polyvascular Abnormalities in Community Study // PLoS One. – 2016; 11 (12): e0166993.
- Cuspidi C., Macca G., Michev I. et al. Left ventricular concentric remodeling and extracardiac target organ damage in essential hypertension // J. Hum. Hypertens. – 2002; 16 (6): 385–90.
- Cuspidi C., Negri F., Giudici V. et al. Retinal changes and cardiac remodeling in systemic hypertension // Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. – 2009; 3 (3): 205–14.

## HYPERTENSIVE ANGIOPATHY OF THE RETINA AS A TARGET ORGAN AND A MARKER OF CARDIOVASCULAR RISK

*K. Shcherbakova; M. Yasenovets; Professor A. Barsukov, MD  
S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg*

*The eye ground is a target organ available to evaluate hypertension. Retinal changes observed in hypertensive patients are associated with cardiovascular risk factors and other target organ damages. Hypertensive angiopathy of the retina shows a certain prognostic value.*

**Key words:** *cardiology, ophthalmology, hypertension; hypertensive disease; hypertensive angiopathy of the retina; hypertensive retinopathy; cardiovascular risk factors; target organs; prognosis.*

**For citation:** *Shcherbakova K., Yasenovets M., Barsukov A. Hypertensive angiopathy of the retina as a target organ and a marker of cardiovascular risk // Vrach. – 2018; 29 (10): 18–21. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-10-05>*